


Κοινωνία & Υγεία II



ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ

ΕΙΔΙΚΕΣ ΜΟΡΦΩΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Χ Ο Ρ Η Γ Ο Σ

 NOVARTIS

Στο πλαίσιο του προγράμματος των Ειδικών Μορφωτικών Εκδηλώσεων “ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ”, το ΕΙΕ διοργανώνει κύκλους ομιλιών, με στόχο την παρουσίαση των σύγχρονων επιστημονικών επιτευγμάτων στον χώρο τόσο των θετικών όσο και των ανθρωπιστικών επιστημών, καθώς και την προβολή του κοινωνικού χαρακτήρα της επιστημονικής έρευνας.

ΚΟΙΝΩΝΙΑ & ΥΓΕΙΑ II

Επίκαιρα προβλήματα υγείας και η αντιμετώπισή τους

ISBN: 960-7998-19-7

© 2003, ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ (ΕΙΕ)

Υπεύθυνη του Προγράμματος των Ειδικών Μορφωτικών Εκδηλώσεων
«ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ» και

επιμέλεια έκδοσης: Ελένη Γραμματικοπούλου

Τηλ.: 210 72 73 501, Fax: 210 72 46 618, e-mail: gramma@eie.gr

Σχεδίαση, παραγωγή:

S & P Advertising

Ασκληπιού 154, 114 71 Αθήνα

Τηλ.: 210 64 62 716, Fax: 210 64 52 570

e-mail: central@spad.gr, www.spad.gr

ΚΟΙΝΩΝΙΑ & ΥΓΕΙΑ II

Επίκαιρα προβλήματα υγείας και η αντιμετώπισή τους



ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ

ΕΙΔΙΚΕΣ ΜΟΡΦΩΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ



Το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, συνεχίζοντας την παράδοση της προσφοράς και της συμβολής στην ανάπτυξη της πνευματικής ζωής του τόπου μας, οργάνωσε τις καθιερωμένες πλέον Ειδικές Μορφωτικές Εκδηλώσεις "ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ" και κατά την περίοδο 2002-2003.

Η παρουσίαση των σύγχρονων επιστημονικών επιτευγμάτων στον χώρο τόσο των θετικών όσο και των ανθρωπιστικών επιστημών καθώς και η προβολή του κοινωνικού χαρακτήρα της επιστημονικής έρευνας εξακολουθούν να αποτελούν, κατά μείζονα λόγο, τα καθοδηγητικά κριτήρια και τον στόχο των διαλέξεων που εντάσσονται στο Μορφωτικό Πρόγραμμα του ΕΙΕ.

Υλοποιώντας αυτές τις βασικές προϋποθέσεις, θεωρήθηκε σκόπιμο να περιληφθεί στο πρόγραμμα και αυτής της περιόδου ο κύκλος που είχε ξεκινήσει κατά την προηγούμενη χρονική περίοδο με τον γενικό τίτλο: «ΚΟΙΝΩΝΙΑ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ: Επίκαιρα προβλήματα υγείας και η αντιμετώπισή τους» σε συνεργασία με το Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας του Ιδρύματος με στόχο την ενημέρωση του κοινού σε επίκαιρα ιατρικά θέματα και την παρουσίαση της θεαματικής πρόόδου της βασικής βιοϊατρικής έρευνας στην πρακτική ιατρική, την πρόωρη διάγνωση της νόσου και τη θεραπευτική της αντιμετώπιση.

Στον παρόντα τόμο περιλαμβάνονται τα κείμενα των δεκαπέντε διαλέξεων του κύκλου αυτού, η θεματολογία των οποίων εστιάζεται στον καρκίνο, τη μεσογειακή αναιμία, την υπογονιμότητα, τις δερματικές παθήσεις, την αρτηριακή υπέρταση και την υπελιπιδαιμία.

Στο τέλος των ομιλιών, οι οποίες έγιναν στο Αμφιθέατρο “Λεωνίδας Ζέρβας” του ΕΙΕ κατά το διάστημα από 19ης Νοεμβρίου έως 17ης Δεκεμβρίου 2002, ακολούθησε διαλογική συζήτηση μεταξύ ομιλητών και κοινού.

Το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών επιθυμεί και από τη θέση αυτή να ευχαριστήσει τους ομιλητές και όλους όσοι συνετέλεσαν στην πραγματοποίηση της σειράς των ομιλιών. Ειδικότερα τον Διευθυντή του Ινστιτούτου Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας του Ιδρύματος, ομότ. Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Σέκερη, για τη συμμετοχή και την πολύτιμη συμβολή του στον σχεδιασμό της σειράς αυτής.

Ιδιαίτερη μνεία οφείλουμε να απευθύνουμε στη χορηγό εταιρεία Novartis Hellas AEBE, και ειδικότερα στους κ. Michael Pluess, Πρόεδρο και Κωνσταντίνο Μανόπουλο, Διευθυντή Επικοινωνίας, για την άμεση υποστήριξή τους και τη συνέχιση της άψογης συνεργασίας μας, γεγονός που επιβεβαιώνει την κοινωνική συνεισφορά αμφοτέρων στον τομέα της Υγείας.

Περιεχόμενα

Τρίτη 19 Νοεμβρίου 2002:	Σύντομη εισήγηση από τον ομότ. Καθηγητή Πανεπιστήμιου Αθηνών-Διευθυντή IBEB κ. Κωνσταντίνο Σέκερη και τον Πρόεδρο και Διευθύνοντα Σύμβουλο της εταιρείας Novartis κ. Michael F. Pluess	9
	«Καρκίνος και ογκολογία»	
	Κωνσταντίνος Σέκερης: <i>Μηχανισμοί ογκογένεσης</i>	17
	Μιχάλης Κουτσιλιέρης: <i>Μοριακή σταδιοποίηση: το παράδειγμα του καρκίνου του προστάτη</i>	31
	Δημοσθένης Σκάρλος: <i>Νεότερα δεδομένα του καρκίνου - Νέα φάρμακα</i>	39
Τρίτη 26 Νοεμβρίου 2002:	«Δερματικές παθήσεις»	
	Αντώνης Βαρελιτζίδης: <i>Ψωρίαση, ο πονοκέφαλος του δερματολόγου και του ασθενούς</i>	49
	Ιωάννης Στρατηγός: <i>Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα: σημερινά προβλήματα και αυριανές προοπτικές</i>	59
	Νικόλαος Σταυριανέας: <i>Μυκπιώσεις</i>	69

Τρίτη 3 Δεκεμβρίου 2002:	«Η γονιμότητα του ανθρώπου – Προβλήματα και θεραπείες»	
	Ευστάθιος Νικολαρόπουλος: <i>Οι επιπτώσεις των περιβαλλοντικών παραγόντων στη γονιμότητα του ανθρώπου. Σύγχρονες μέθοδοι θεραπείας</i>	87
	Γεώργιος Μαστοράκος: <i>Ο θυρεοειδής αδένας στη γυναικεία αναπαραγωγή και εγκυμοσύνη</i>	107
	Ελένη Κοντογιάννη: <i>Γενετικοί παράγοντες και η αντιμετώπιση της υπογονιμότητας</i>	117
Τρίτη 10 Δεκεμβρίου 2002:	«Αρτηριακή υπέρταση και υπερλιπιδαιμία: ακρογωνιαίοι λίθοι στην αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου»	
	Χρήστος Πίτσавος: <i>Χοληστερόλη και διατροφή: ο ρόλος τους στις καρδιοπάθειες</i>	127
	Αθανάσιος Μανώλης: <i>Σύγχρονος τρόπος αντιμετώπισης της υπέρτασης</i>	137
	Θανάσης Δρίτσας: <i>Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου</i>	147
Τρίτη 17 Δεκεμβρίου 2002:	«Μεσογειακή αναιμία»	
	Δημήτρης Λουκόπουλος: <i>Πρόληψη των αιμοσφαιρινοπαθειών</i>	157
	Χρήστος Κατάμης: <i>Θεραπεία της μεσογειακής αναιμίας</i>	175
	Κωνσταντίνα Πολίτη: <i>Αιμοθεραπεία σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία</i>	189

Εισαγωγή

Σύντομη εισήγηση από τον ομότ. καθηγητή
κ. Κωνσταντίνο Σέκερη,
Διευθ. IBEB/EIE

Κυρίες και Κύριοι,

Εκ μέρους του Ιδρύματος, εκ μέρους του Προέδρου του ΕΙΕ κ. Ίωνα Σιώπη και των συναδέλφων μου στο Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας, σας καλωσορίζω στον Α' Κύκλο της σειράς ομιλιών του προγράμματος των ειδικών μορφωτικών εκδηλώσεων του ΕΙΕ «ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ» με τον γενικό τίτλο: **«Κοινωνία και Υγεία»**, που αποσκοπεί στην ενημέρωση του κοινού σε επίκαιρα ιατρικά θέματα.

Η θεαματική ανάπτυξη των βασικών βιολογικών επιστημών που βιώνουμε καθημερινά επιδρά καταλυτικά στην εξέλιξη της Ιατρικής Επιστήμης, τόσο στο πεδίο της κατανόησης της αιτιοπαθογένειας των νόσων όσο και σε αυτό της διάγνωσης και της θεραπευτικής τους αντιμετώπισης.

Για τους λόγους αυτούς, στο ετήσιο πρόγραμμα των εκδηλώσεων «Επιστήμης Κοινωνία» που επί σειρά ετών διοργανώνει το ΕΙΕ για το ευρύ κοινό συμπεριλαμβάνεται και μια θεματική ενότητα σχετική με τον τομέα της Υγείας. Από την προηγούμενη μάλιστα χρονιά καθιερώθηκε πλέον και η ονομασία του κύκλου αυτού: «Κοινωνία και Υγεία». Οι κύκλοι αυτοί είχαν μεγάλη απήχηση, γεγονός που καταδεικνύει το ενδιαφέρον του κοινού για τα θέματα αυτά και συγχρόνως ενισχύει την ορθότητα της επιλογής τους.

Στόχος λοιπόν του συγκεκριμένου κύκλου είναι η αδιάκοπη ενημέρωση των πολιτών σχετικά με τις εξελίξεις παθήσεων, κυρίως εκείνων που επιβαρύνουν την υγεία του κοινωνικού συνόλου. Έτσι, στο πρόγραμμα του φετινού κύκλου «Κοινωνία και Υγεία» επελέγησαν τα θέματα «Καρκίνος και Ογκολογία», «Δερματικές Παθήσεις», «Η γονιμότητα του ανθρώπου – προβλήματα και θεραπείες», «Αρτηριακή υπέρταση και υπερλιπιδαιμία: ακρογωνιαίος λίθος στην αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου» και τέλος «Μεσογειακή αναμιά».

Είμαστε ευτυχείς που οι αξιόλογοι ομιλητές και εκλεκτοί συνάδελφοι από Πανεπιστήμια, Νοσοκομεία και Ερευνητικά Κέντρα, οι οποίοι συμμετέχουν με εισηγήσεις τους στον παρόντα κύκλο, ανταποκριθήκαν με μεγάλη προθυμία στην πρόσκλησή μας. Τους ευχαριστούμε όλους.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες απευθύνουμε στη χορηγό εταιρεία Novartis για την αμέριστη υποστήριξή της στην πραγματοποίηση των εκδηλώσεων αυτών. Η συνεχιζόμενη συνεργασία μας, που ξεκίνησε από την προηγούμενη χρονιά, αποτελεί επιβεβαίωση της κοινωνικής συνεισφοράς αμφοτέρων στον τομέα της Υγείας.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα επίσης να τονίσω τη σημασία και τα θετικά αποτελέσματα που απορρέουν από τη συνεργασία Ερευνητικών Ινστιτούτων με μεγάλες Φαρμακευτικές βιομηχανίες, στη συγκεκριμένη περίπτωση με τη Novartis, καθώς συμβάλλουν ουσιαστικά στην ανεύρεση και επινόηση νέων φαρμακευτικών ουσιών. Η ανάπτυξη νέων δραστικών φαρμάκων είναι, κατ' αρχάς, προϊόν μιας πολύ συστηματικής εργασίας στα δικά μας Ερευνητικά Κέντρα και στους ερευνητικούς χώρους των εταιρειών αυτών. Συγχρόνως, όμως, απαιτείται μια σειρά πολυδάπανων διεργασιών που μόνο οι Φαρμακευτικές εταιρείες μπορούν να χρηματοδοτήσουν ώστε να επιτευχθεί το αναμενόμενο αποτέλεσμα, δηλαδή το δραστικό φάρμακο.

Για όλα τα παραπάνω, θεωρούμε ευκαιρία και τιμή το γεγονός ότι συνάψαμε αυτόν τον δημιουργικό δεσμό με την εταιρεία Novartis, ο οποίος ευελπιστούμε να συνεχισθεί το ίδιο εποικοδομητικά και στα επόμενα χρόνια.

Σύντομη εισήγηση από τον Πρόεδρο
και Διευθύνοντα Σύμβουλο της NOVARTIS (HELLAS),
κ. Michael F. Pluess

Κυρίες και κύριοι,

Δεν έχει περάσει ούτε μία εβδομάδα που να μην υπάρχει στις εφημερίδες σκληρή κριτική για τις φαρμακευτικές εταιρείες. Έχουμε δυστυχώς δημιουργήσει την εικόνα εκείνων που επωφελούνται πάρα πολύ από ανθρώπους που πάσχουν από κάποια ασθένεια. Έχουμε επίσης δημιουργήσει την εικόνα αυτών που παρακινούν την υπερσυνταγογράφηση των φαρμακευτικών προϊόντων. Έχουμε χαρακτηριστεί ως η πηγή του προβλήματος της αύξησης του κόστους στον τομέα της υγείας, παρά ως μέρος της λύσης αυτού του προβλήματος. Νομίζω ότι αξίζουμε αυτήν την αρνητική κριτική, ακριβώς επειδή χάσαμε στο παρελθόν την ευκαιρία να εξηγήσουμε ποια είναι η συνεισφορά μας στην υγεία των ανθρώπων.

Όλοι μας γνωρίζουμε ότι η δημογραφική αύξηση επιφέρει τη γήρανση του πληθυσμού μας, και στον γηράσκοντα πληθυσμό οι ανάγκες για την καλύτερη δυνατή φροντίδα της υγείας αυξάνονται. Παρ' όλα αυτά, ένα πράγμα είναι εντελώς ξεκάθαρο και αληθινό: η τωρινή και μελλοντική ανάγκη για τη φροντίδα της υγείας δεν μπορεί να χρηματοδοτηθεί εάν όλοι μαζί –ασθενείς, γιατροί, φαρμακοποιοί και φαρμακευτική βιομηχανία– δεν φροντίσουμε να εξαφανίσουμε τα κακώς κείμενα του συστήματος.

Εμείς από τη Novartis, μια ελβετική φαρμακευτική εταιρεία, είμαστε ευτυχείς που μπορούμε και υποστηρίζουμε αυτή τη σειρά δημοσίων διαλέξεων που αφορούν φλέγοντα θέματα για την υγεία και την κοινωνία.

Κανείς δεν μπορεί να αρνηθεί ότι η βιομηχανία χρηματοδοτεί κύρια μέρη έρευνας με αντικείμενο τις αιτίες των ασθενειών, το ιστορικό της ασθένειας και την ανάπτυξη των φαρμακευτικών προϊόντων που θα ανακουφίσουν την κατάσταση, τουλάχιστον στη συμπτωματική αγωγή.

Η Novartis, μία από τις μεγαλύτερες φαρμακευτικές εταιρείες παγκοσμίως, επενδύει κάθε χρόνο ένα ποσό μεγαλύτερο από δύομιση δισεκατομμύρια ευρώ για έρευνα. Είμαστε περήφανοι που έχουμε μια μακρά και αποδεδειγμένη διαδρομή στην επιστήμη και την ανακάλυψη φαρμάκων.

Δεν κάνουμε έρευνα μόνο για να μπορούμε να εμπορευόμαστε φάρμακα. Σκοπός μας είναι να υπηρετούμε ασθενείς και τις κοινωνίες όπου ζούμε και δουλεύουμε. Εργαζόμαστε για τους ανθρώπους.

Ως παράδειγμα αναφέρω τον Αντώνη, ένα συνταξιούχο επιχειρηματία στον οποίο πριν από τέσσερα χρόνια διαγνώστηκε ότι έπασχε από χρόνια μυελογενή λευχαιμία. Στην αρχή υποστηριζόταν με την τότε διαθέσιμη χημειοθεραπεία και αισθανόταν πάντα πλήρη εξάντληση και λήθαργο. Χρόνια μετά ο γιατρός του συνέστησε μια νέα θεραπεία η οποία συμπεριελάμβανε ένα καινούργιο φάρμακο που ανακαλύφθηκε από εμάς. Μας λέει σήμερα, στην ηλικία των εξήντα τεσσάρων: «Νιώθω λες και έχω ξαναγεννηθεί. Σηκώνομαι το πρωί και ανυπομονώ να ζήσω μια καινούργια ημέρα, την οποία μπορώ να απολαύσω όντας σε καλή κατάσταση».

Άλλο παράδειγμα: η Ναταλία, ένα κοριτσάκι πέντε χρονών, διαγνώστηκε ότι έπασχε από λευχαιμία πριν από δύο χρόνια και επτά μήνες. Μόλις έγινε η διάγνωση οι γονείς της, απελπισμένοι, υπέθεσαν τα χειρότερα. Αλλά έμαθαν γρήγορα ότι η επιστημονική έρευνα και τα νέα προϊόντα έκαναν την ασθένεια της Ναταλίας σχεδόν ίασιμη. Η Ναταλία επέστρεψε στο σχολείο της και αναμένεται να ζήσει μια φυσιολογική ζωή.

Θα μπορούσα να σας δώσω χιλιάδες παραδείγματα ακόμα. Είναι η έρευνα μέσα από την επιστήμη και τη φαρμακευτική πρωτοπορία που δίνει σε αυτούς τους ανθρώπους την ευκαιρία να ζήσουν μια κανονική ζωή.

Μόνες τους οι φαρμακευτικές εταιρείες δεν μπορούν να το επιτύχουν αυτό. Το δίκτυο που συγκεντρώνει τα καλύτερα talέντα από όλο τον κόσμο, από Πανεπιστήμια και Ακαδημίες, από ανεξάρτητα και ειδικά Ινστιτούτα Έρευνας που μαζί με την έρευνα που γίνεται από τις φαρμακευτικές εταιρείες καθιστά διαθέσιμες τις νέες θεραπείες.

Εμείς στη Novartis είμαστε αποφασισμένοι να αλλάξουμε τον κόσμο της ιατρικής με την ανακάλυψη φαρμάκων που θα βοηθήσουν και θα θεραπεύσουν τις μέχρι τώρα ανεξήγητες ασθένειες και θα καλυτερεύσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Αυτός είναι ο σκοπός μας στον τομέα της υγείας: η συνεισφορά μας στη βελτίωση της ζωής των ανθρώπων σε όλες της ηλικίες.

Έχουμε τη μοναδική ευκαιρία να παρακολουθήσουμε τις επόμενες εβδομάδες διαλέξεις και συζητήσεις από διακεκριμένους επιστήμονες. Θα ήθελα για τον λόγο αυτό να ευχαριστήσω όλους τους ομιλητές και ιδιαίτερα τον Καθηγητή κ. Σέκερν, που μας έδωσε αυτή τη δυνατότητα.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΙ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

Κείμενα των:

Κωνσταντίνου Σέκερη

Μιχάλη Κουτσιλιέρη

Δημοσθένη Σκάρλου

Μηχανισμοί ογκογένεσης

Κ.Ε. Σέκερης

*Ομοτ. Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών,
Διευθυντής Ινστιτούτου Βιολογικών Ερευνών
& Βιοτεχνολογίας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών*

Η σημαντική πρόοδος της Βιοϊατρικής και οι ευεργετικές επιπτώσεις της στην αντιμετώπιση πολλών ασθενειών δεν έχει αρκούτως εκμηθεύει από το κοινωνικό σύνολο στο πεδίο του καρκίνου, παρόλο που ορισμένες μορφές του αντιμετωπίζονται σήμερα με μεγαλύτερη επιτυχία απ' ό,τι παλαιότερα. Αυτό οφείλεται στην αυξημένη –σχεδόν σε βαθμό επιδημίας– νοσηρότητα από συγκεκριμένους καρκίνους, όπως το μελάνωμα, ο καρκίνος του μαστού και του πνεύμονα, κακοήθειες στη γένεση των οποίων καθοριστικό ρόλο παίζουν περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως ακτινοβολία, κάπνισμα, ορμόνες, διάφορα χημικά παράγωγα, κ.ά. Έτσι, στο σύνολό της, η νοσηρότητα έχει παραμείνει στο ίδιο περίπου επίπεδο, ενώ ο αριθμός των καρκινοπαθών έχει αυξηθεί λόγω της αύξησης του πληθυσμού της γης και του προσδόκιμου επιβιώσεως. Για ένα ποσοστό των καρκίνων (η λέξη χρησιμοποιείται με την ευρεία της έννοια, συμπεριλαμβάνει πάσης φύσεως κακοήθειες, όπως σαρκώματα και λευχαιμίες), είναι γνωστοί οι παράγοντες που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην εμφάνισή τους, γεγονός που προσφέρει δυνατότητες προληπτικής αγωγής. Για το μεγαλύτερο όμως ποσοστό των περιπτώσεων αυτό

δεν είναι εφικτό. Έτσι, η αποκάλυψη επιπρόσθετων παραγόντων που εμπλέκονται στην καρκινογένεση και η διαλεύκανση του τρόπου δράσης τους στο κυτταρικό και μοριακό επίπεδο αποκτά θεμελιακή σημασία για την πρόληψη και τη θεραπεία, ιδιαίτερα για τον σχεδιασμό μεθόδων εκλεκτικής καταπολέμησης της νόσου, πράγμα που δεν είναι εφικτό με τις μέχρι σήμερα εφαρμοζόμενες θεραπευτικές αγωγές. Η τοπική ανάπτυξη του όγκου δεν είναι συνήθως η άμεση αιτία θανάτου –εκτός κι αν ο όγκος μηχανικά παρεμποδίζει ζωτικές λειτουργίες. Επιβαρυντική, και τελικά μοιραία, είναι η διήθηση των καρκινικών κυττάρων στους παρακειμένους ιστούς και η μετάσταση και εγκατάσταση σε ζωτικά όργανα του σώματος.

Στην κακοήθη εξαλλαγή, τη διήθηση και τη μετάσταση εμπλέκεται σωρεία γονιδιακών διαταραχών, η αποκάλυψη των οποίων θα είναι σημαντική τόσο για την κατανόηση του φαινομένου του καρκίνου όσο και για την πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία του.

ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ

Η εμφάνιση κακοήθους μορφώματος σε συγκεκριμένο ιστό/όργανο του σώματος είναι απόρροια της διαταραχής των ρυθμιστικών μηχανισμών που διέπουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση), με μετατόπιση της ισορροπίας πολλαπλασιασμός–θάνατος προς την πλευρά του πολλαπλασιασμού (1). Στη διατήρηση της φυσιολογικής ισορροπίας συμμετέχουν ρυθμιστικά μόρια, προϊόντα εκφράσεως πρωτοογκογονιδίων και ογκοκατασταλτικών γονιδίων, τα πρώτα με διεγερτική δράση στην κυτταροδιαίρεση, τα δεύτερα με κατασταλτική. Επιπάχυνση του πολλαπλασιασμού ή ελαττωμένη απόπτωση ή και τα δύο μαζί οδηγούν στη δημιουργία όγκου. Για να συμβεί αυτό, τα εμπλεκόμενα κύρια ρυθμιστικά μόρια αλλοιώνονται λόγω μεταλλάξεων των αντιστοίχων γονιδίων (σημειακές μεταλλάξεις, μεταθέσεις, επεκτάσεις, απαλείψεις γονιδίων ή παρεμβολές), με αποτέλεσμα την ανεξαρτητοποίηση του κυτταρικού κύκλου και πολλαπλασιασμού και των αποπτωτικών διεργασιών από τους ρυθμιστικούς ελέγχους (2). Στη συσσώρευ-

ση γονιδιακών βλαβών εμπλέκονται διαταραχές των μηχανισμών επιδιόρθωσής τους. Επιπλέον, σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση φαίνεται να διαδραματίζουν οι βλάβες στους ρυθμιστικούς μηχανισμούς που εξασφαλίζουν τον διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων κατά την κυτταροδιαίρεση, με αποτέλεσμα ανευπλοειδία. Πιθανώς η κατάσταση αυτή αυξάνει την ταχύτητα απώλειας ογκοκατασταλτικών γονιδίων, μέσω απώλειας της ετεροζυγωτίας (3).

Περαπέραν, για τη διατήρηση και επαύξηση της καρκινικής μάζας, ενεργοποιούνται μηχανισμοί αγγειογένεσης, προσφέροντας έτσι στον όγκο την απαραίτητη προμήθεια σε οξυγόνο και θρεπτικές ουσίες (4).

Ο κυτταρικός κύκλος ενεργοποιείται από ποικίλες μοιχογόνες ουσίες (αυξητικοί παράγοντες, ορμόνες, κυτταροκίνες), οι οποίες είτε παράγονται από διάφορα κύτταρα και ενδοκρινείς αδένες και μεταφέρονται με την κυκλοφορία του αίματος προς τα κύτταρα-στόχους είτε δρουν σε γειτονικά κύτταρα, ακόμη και στο ίδιο το κύτταρο που τις παράγει.

Μοιχογόνα ερεθίσματα πηγάζουν επίσης από συστατικά της εξωκυτταρικής θεμελίου ουσίας (μήτρας) και από μόρια διακυτταρικής επαφής (ιντεγγρίνες) (5). Τα μοιχογόνα προσδέονται σε αντίστοιχους υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης, από όπου ξεκινά ένας «καταρράκτης» μεταγωγής σήματος με ενεργοποίηση κυτταροπλασματικών φωσφοκινασών, που οδηγεί τελικά, στον πυρήνα, σε φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση ρυθμιστικών πρωτεϊνών. Ένα παράδειγμα μεταγωγής σήματος από μοιχογόνους παράγοντες είναι αυτό των αυξητικών παραγόντων TGF α και PDGF που προσδέονται στους αντίστοιχους μεμβρανικούς υποδοχείς, από όπου μέσω των πρωτεϊνών SOS-Ras-Raf-MEK και MAPK ενεργοποιούνται οι μεταγραφικοί παράγοντες fos, jun και myc. Άλλοι μοιχογόνοι παράγοντες δρουν μέσω του ίδιου συστήματος μεταγωγής σήματος (ιντεγγρίνες) ή μέσω άλλων συστημάτων, όπως Stat 3,5 (κυτταροκίνες) ή PKA-CREB (ορμόνες). Εκτός των διεγερτικών, το κύτταρο υπόκειται στην επίδραση και κατασταλτικών σημάτων της κυτταροδιαίρεσης. Σημαντικό τέτοιο σήμα είναι ο παράγοντας TGF- β , ο οποίος μέσω ενεργοποίησης της σύνθεσης των πρωτεϊνών p15 και p21 παρεμποδίζει τη φωσφορυλίωση του προϊόντος του ογκοκατασταλτικού γονιδίου Rb (ρετινοβλαστώματος). Η πρωτεΐνη αυτή, στη μη

φωσφορυλιωμένη μορφή της, σχηματίζει σύμπλοκα με τον μεταγραφικό παράγοντα EF-2, τον οποίο απενεργοποιεί με αυτόν τον τρόπο. Επιπλέον, ο TGF- β καταστέλλει την έκφραση του γονιδίου *c-myc*, το προϊόν εκφράσεως του οποίου συμμετέχει στη ρύθμιση της G1-φάσης του κύκλου. Αντιθέτως, η φωσφορυλίωση της Rb που επιτελείται από τη φωσφοκινάση *cdk-4* (η φωσφοκινάση αυτή ενεργοποιείται από την κυκλίνη D) οδηγεί στη διάσπαση του συμπλόκου Rb/EF-2, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση του EF-2. Έτσι, ο EF-2 μπορεί να λάβει μέρος στην ενεργοποίηση της μεταγραφής σειράς γονιδίων που εμπλέκονται στη μετάβαση του κυττάρου από τη φάση G1 του κύκλου στη φάση S και στην αντιγραφή του DNA (6). Άλλες φωσφοκινάσες (όπως η *cdk-2*), ενεργοποιούμενες από αντίστοιχες κυκλίνες (κυκλίνη E), φωσφορυλιώνουν παράγοντες που συμμετέχουν στη μετάβαση από τη φάση S στη G2 και εν συνεχεία στη M φάση (μίτωση) (7).

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟΥΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ΡΥΘΜΙΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΤΟΝ ΑΝΕΞΕΛΕΓΚΤΟ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟ

Χαρακτηριστικό του κυτταρικού κύκλου των καρκινικών κυττάρων είναι η ανεξαρτητοποίησή του από εξωκυτταρίους μοιχογόνους παράγοντες. Αυτό είναι δυνατό να επιτευχθεί με ποικίλους τρόπους. Μερικοί όγκοι (γλοιοβλαστώματα και σαρκώματα) παράγουν οι ίδιοι αυξητικούς παράγοντες, όπως PDGF και TGF α , δημιουργώντας έναν συνεχή αυτοκρινικό κύκλο (8).

Σε μερικούς καρκίνους παρατηρείται υπερέκφραση των υποδοχέων των αυξητικών παραγόντων, οπότε το κύτταρο αποκτά ευαισθησία σε συγκεντρώσεις αυξητικών παραγόντων που φυσιολογικά δεν θα οδηγούσαν σε μίτωση (8). Σε ακραίες καταστάσεις, τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται και απουσία αυξητικών παραγόντων (9). Σε πολλές περιπτώσεις, λόγω μεταλλάξεων των αντίστοιχων γονιδίων, οι υποδοχείς μετατρέπονται σε ιδιοσυστατικά ενεργά μόρια, εκπέμποντας μοιχογόνα σήματα απουσία αυξητικού παράγοντα. Αυθόρμητα μοιχογόνα ερεθίσματα μπορεί να προκύψουν και από μεταβολές των ιντεγρινών.

Πολλές μεταλλάξεις αφορούν γονίδια τα οποία κωδικούν μόρια που συμμετέχουν στη μεταγωγή του μογόνου ερεθίσματος από την επιφάνεια του κυτάρου στον πυρήνα του. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η πρωτεΐνη Ras, που στη μεταλλαγμένη μορφή είναι σε θέση να μεταδίδει μογόνια σήματα χωρίς να λαμβάνει εντολές από μόρια που φυσιολογικά προηγούνται στην εντολοδόχο αλυσίδα (10).

Μεταλλάξεις σε γονίδια μεταγραφικών παραγόντων (*fos*, *myc*, κ.ά.), που καθιστούν τις ογκοπρωτεΐνες ανεξέλεγκτα ενεργείς, παρατηρούνται συχνά σε πολλούς τύπους καρκίνων. Μερικές από τις διαταραχές που οδηγούν στην πρόκληση αυθόρμητων μογόνων σημάτων πιθανώς προέρχονται από κύτταρα του στρώματος (6). Η έλλειψη κατασταλτικών εντολών για την κυτταροδιαίρεση ή η άρση της ευαισθησίας των κυτάρων στα κατασταλτικά μηνύματα είναι μία ακόμη αιτία ανεξέλεγκτης κυτταροδιαίρεσης. Καλά μελετημένες είναι οι βλάβες που αφορούν τον TGFβ και περιλαμβάνουν είτε μειορύθμισή του (11) είτε μετάλλαξη του που οδηγεί σε απώλεια λειτουργικότητας (12). Επίσης, η άρση της λειτουργικότητας ορισμένων ιντεγρινών, που φυσιολογικά στέλνουν κατασταλτικά μηνύματα, συμβάλλει στον καρκινικό φαινότυπο (5). Ανάλογο αποτέλεσμα έχει και η μετάλλαξη πρωτεϊνών του καταρράκτη που μεταγει κατασταλτικά ερεθίσματα από την επιφάνεια του κυτάρου στον πυρήνα (π.χ. μετάλλαξη της πρωτεΐνης Smad4).

Σημαντικές διαταραχές ενεργοποίησης του κυτταρικού κύκλου απουσία μογόνων οφείλονται σε διαταραχές της πρωτεΐνης Rb, των κυκλινών και των cdk κινασών. Μεταλλάξεις στο γονίδιο Rb (6) που παρατηρούνται σε πολλούς καρκίνους (κόλου, μικροκυτταρικό πνεύμονος, οισοφάγου, μαστού, προστάτη) έχουν διάφορες επιπτώσεις στη λειτουργικότητα του μορίου, όπως αδυναμία σχηματισμού συμπλόκου με τον μεταγραφικό παράγοντα E2F-1. Σε περιπτώσεις μερικών όγκων που οφείλονται σε DNA-ιούς (όπως καρκίνος τραχήλου-μήτρας) η ιική ογκοπρωτεΐνη E7 αλληλεπιδρά και συμπλέκεται με τη Rb πρωτεΐνη, απελευθερώνοντας δραστικό παράγοντα E2F-1 (13).

Μεταλλάξεις της cdk-4 (14) μπορεί να την καταστήσουν ανίκανη να δεχθεί τα κατασταλτικά μηνύματα της πρωτεΐνης p15, λόγω αλλοιώσεων στην περιοχική αλληλεπιδράσεως της cdk-4 με την p15.

ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΠΤΩΣΗ

Όπως προαναφέρθηκε, σημαντικό ρόλο για την αύξηση του κυτταρικού πληθυσμού παίζει η απόπτωση. Η αντίσταση στη διαδικασία αυτή είναι χαρακτηριστική για τον καρκίνο. Η διαδικασία της απόπτωσης, που εκδηλώνεται με διάσπαση της κυτταροπλασματικής μεμβράνης και του κυτταρικού σκελετού, την αποβολή του κυτοσολίου και τη θραύση των χρωμοσωμάτων, ξεκινά με την πρόσδεση σε κυτταροπλασματικούς υποδοχείς παραγόντων επιβίωσης ή θανάτου (15). Σήματα επιβίωσης εκπέμπουν οι παράγοντες IGF1/IGF-2 μέσω του υποδοχέα τους (IGF-1R) και η IL-3 μέσω του IL-3R. Σήματα θανάτου εκπέμπουν οι TNF και FAS μέσω TNFα-R1 και του υποδοχέα FAS αντιστοίχως, που ενεργοποιούνται όταν οι ενδοκυτταρικοί αισθητήρες διαπιστώσουν παθολογικές καταστάσεις του κυττάρου, όπως βλάβη DNA, διαταραχές στη σηματοδότηση λόγω δράσεως ογκογονιδίων, έλλειψη παραγόντων επιβίωσης ή υποξία (16). Τα αποπτωτικά σήματα δρουν στα μιτοχόνδρια που απελευθερώνουν κυτόχρωμα c, έναν ισχυρό καταλύτη της αποπτώσεως (17). Βασικό ρόλο παίζουν οι προαποπτωτικές πρωτεΐνες Bax, Bak και Bim και οι αντι-αποπτωτικές πρωτεΐνες Bcl-2, Bcl-XL και Bcl-W, που δρουν μέσω ελέγχου της απελευθερώσεως του κυτοχρώματος c. Η ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p53, σε απάντηση βλάβης του DNA, προκαλεί απόπτωση, ενισχύοντας την έκφραση της Bax.

Τελικά, ενεργοποιούνται ενδοκυτταρικές πρωτεάσες, οι κασπάσες, που οδηγούν στην επιλεκτική κατάλυση κυτταρικών δομών και του γονιδιώματος. Πολλά πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η απόπτωση θέτει φραγμό στην ανάπτυξη του όγκου. Έτσι, σε διαγονιδιακά ποντίκια στα οποία απενεργοποιήθηκε η ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη Rb αναπτύχθηκαν βραδέως όγκοι με υψηλό αποπτωτικό ρυθμό. Η επιπλέον απενεργοποίηση της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53, συστατικού του αποπτωτικού κυκλώματος, οδήγησε σε ταχεία αύξηση των όγκων και σε χαμηλό αριθμό αποπτωτικών κυττάρων. Αντιθέτως, αν εξουδετερωθεί ο IGF-2 που ενεργοποιείται στην ογκογένεση, παρατηρείται επιβράδυνση της ανάπτυξης του όγκου με υψηλούς αποπτωτικούς ρυθμούς (18).

Τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσουν αντίσταση στην απόπτωση με διαφορετικούς μηχανισμούς. Οι πιο συνήθεις είναι οι μεταλλάξεις του γονιδίου p53. Η λειτουργική αδρανοποίηση της αντίστοιχης πρωτεΐνης p53, που παρατηρείται στο 50% των ανθρώπινων καρκίνων, συνεπάγεται απομάκρυνση αυτού του σημαντικού συστατικού-«αισθητήρα» βλάβης DNA, που επάγει τον αποπτωτικό καταρράκτη. Αποπτωτικά σήματα που προκαλούνται από την υποξία ή την υπέρεκφραση ογκογονιδίων επίσης μεταδίδονται μέσω p53 στον αποπτωτικό μηχανισμό και παρεμποδίζονται όταν χαθεί η λειτουργικότητα του p53 (19).

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΤΕΛΟΜΕΡΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ

Οι εργασίες του Hayflick (20) έχουν δείξει ότι τα κύτταρα σε καλλιέργεια έχουν περιορισμένη δυνατότητα κυτταροδιαίρεσεων, που κυμαίνεται σε 60-70 για τα περισσότερα είδη κυττάρων.

Οι εργασίες των τελευταίων ετών έδειξαν ότι τα άκρα των χρωμοσωμάτων αποτελούνται από χιλιάδες επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες 5-6 νουκλεοτιδίων, τα τελομερή, που ασκούν προστατευτική δράση στα χρωμοσώματα. Σε κάθε κυτταροδιαίρεση χάνονται αλληλουχίες 50-100 νουκλεοτιδίων από τα άκρα των τελομερών αυτών.

Μετά από αριθμό κυτταροδιαίρεσεων, τα τελομερή χάνουν την ικανότητά τους να προστατεύουν τα άκρα του DNA των χρωμοσωμάτων, που συμφύονται μεταξύ τους και οδηγούν σε καρυοτυπικές διαταραχές και τελικά στον θάνατο του κυττάρου. Τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση του ενζύμου τελομεράση, η οποία προσθέτει επαναλαμβανόμενα εξανουκλεοτίδια και αποκαθιστά το μήκος των τελομερών σε βαθμό που να είναι δυνατή η χωρίς φραγμό κυτταροδιαίρεση (21, 22). Ο ρόλος αυτός της τελομεράσης έχει καταδειχθεί με πειράματα εκφράσεως του ενζύμου σε κύτταρα, καθιστώντας τα αθάνατα (23), καθώς και σε διαγονιδιακά ζώα (20).

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ

Η γεινίαση των κυτάρων με τα τριχοειδή είναι απαραίτητη για την κάλυψη των μεταβολικών τους αναγκών σε οξυγόνο και θρεπτικές ουσίες. Κατά την οργανογένεση, η γεινίαση αυτή εξασφαλίζεται με την ανάπτυξη νέων αγγείων (αγγειογένεση), διαδικασία αυστηρώς ρυθμιζόμενη. Ο αναπτυσσόμενος κακοήθης όγκος έχει κι αυτός παρόμοιες ανάγκες και εκδηλώνει το αγγειογενετικό του δυναμικό για να τραφεί (4). Αυτό επιτυγχάνεται με την παραγωγή παραγόντων που δρουν θετικά στην αγγειογένεση, καθώς και με την εξουδετέρωση ουσιών-καταστολέων της διεργασίας αυτής. Μέχρι σήμερα έχουν ανακαλυφθεί δεκάδες τέτοιων μορίων. Κύριοι αγγειογενετικοί παράγοντες είναι ο VEGF (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας), ο όξινος και ο αλκαλικός ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας (FGF1/2), οι οποίοι δρουν μέσω διαμεμβρανικών υποδοχέων με ιδιότητα κινάσης τυροσίνης (23). Σημαντικός αντι-αγγειογενετικός παράγοντας είναι η θρομβοσποντίνη-1 που προσδέεται σε υποδοχείς της μεμβράνης των ενδοθηλίων, συνδεδεμένους με ενδοκυτταρικές κινάσες τυροσίνης. Πολλοί όγκοι δείχνουν αυξημένη έκφραση VEGF ή/και FGF σε σχέση με αντιστοίχους φυσιολογικούς ιστούς, ενώ σε ορισμένους καρκίνους παρατηρείται μειορύθμιση της θρομβοσπονδίνης-1. Παρόλο που οι μηχανισμοί ρύθμισης των παραγόντων αυτών δεν είναι ακόμη αρκεύτως κατανοητοί, φαίνεται ότι στη ρύθμιση εμπλέκονται ογκογονίδια (όπως το *ras* που επάγει τον VEGF) και ογκοκατασταλτικά γονίδια [όπως το *p53*, η απώλεια του οποίου οδηγεί σε μείωση της έκφρασης της θρομβοσπονδίνης (24)]. Φαίνεται ότι και οι πρωτεάσες ελέγχουν τη βιοδιαθεσιμότητα των αγγειογενετικών ενεργοποιητών ή αναστολέων [π.χ. απελευθέρωση με πρωτεόλυση αποθηκευμένου bFGF από ενδοπλασματικό δίκτυο (25)]. Σημασία στην αγγειογένεση έχουν οι ιντεγγρίνες. Τα φυσιολογικά, ηρεμούντα αγγεία παράγουν άλλες μορφές ιντεγγρινών σε σχέση με τα αναπτυσσόμενα αγγεία, κατά τον σχηματισμό της καρκινικής μάζας. Στην τελευταία περίπτωση, οι ιντεγγρίνες, συνδεδεμένες με πρωτεάσες, συμβάλλουν στην ικανότητα των ενδοθηλιακών κυτάρων να διεισδύουν στο καρκινικό μόρφωμα.

ΔΙΗΘΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ

Σχεδόν όλοι οι καρκίνοι, μετά από διαφορετικό κάθε φορά διάστημα, διηθούν τον περιβάλλοντα υγιή ιστό και αφού εισχωρήσουν στον αυλό των αγγείων μεταφέρονται με την κυκλοφορία του αίματος σε διάφορα όργανα, όπου εγκαθίστανται δημιουργώντας τις μεταστάσεις. Παρατηρείται ένας τροπισμός συγκεκριμένων καρκίνων προς ορισμένα όργανα, όπως η μετάσταση του αδενοκαρκινώματος μαστού στα οστά. Στις διαδικασίες αυτές πρέπει πρώτα να λυθούν οι δεσμοί που συγκρατούν τα κύτταρα στον ιστό. Αυτό επιτυγχάνεται με μεταβολές των πρωτεϊνών που συγκρατούν τα κύτταρα μεταξύ τους, των CAM (cell adhesion molecules), καθώς και των πρωτεϊνών (ιντεγγρίνες) που συνδέουν τα κύτταρα με τις εξωκυττάριες θεμέλιες ουσίες. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν μέλη της οικογένειας των ανοσοσφαιρίνων και των ασβεστο-εξαρτημένων καντερινών. Στον καρκίνο, μεταβολές παρουσιάζονται κυρίως στην E-καντερίνη, η οποία δημιουργεί γέφυρες μεταξύ των κυττάρων. Αυτές παίζουν σημαντικό ρόλο στη μετάδοση αντιαιζηπτικών και άλλων ερεθισμάτων, μέσω επαφών με τη β-κατενίνη και του ενδοκυτταρικού καταρράκτη μεταγωγής σήματος (26).

Η απώλεια της λειτουργικότητας της E-καντερίνης στον καρκίνο περιλαμβάνει μηχανισμούς μεταλλάξεως των γονιδίων της E-καντερίνης ή β-κατενίνης, μεταγραφική καταστολή ή/και πρωτεόλυση του εξωκυττάριου τμήματος του μορίου (26). Σε πειραματικά πρότυπα καρκινογένεσεως, η υπερέκφραση της E-καντερίνης παρεμποδίζει το διηθητικό και μεταστατικό δυναμικό, ενώ η εξάλειψη της πρωτεΐνης το επαυξάνει.

Στα διηθητικά μεταστατικά κύτταρα παρατηρείται επίσης μια αλλαγή στον τύπο των ιντεγγρινών, με αποτέλεσμα να προσδένονται αυτές πιο ισχυρά σε αποδομημένα από εξωκυττάριες πρωτεάσες συστατικά της θεμέλιας ουσίας, σε σχέση με πρόσδεση στην εξωκυττάρια (27) θεμέλια ουσία του φυσιολογικού ιστού.

Σημαντικός παράγοντας στη διήθηση και μετάσταση αποτελούν οι εξωκυττάριες πρωτεάσες (28), τα γονίδια των οποίων υπερκφράζονται στα καρκινικά

διηθητικά κύτταρα, ενώ οι αναστολές των πρωτεασών αυτών υφίστανται μείωση και τα ανενεργά προένζυμα μετατρέπονται σε ενεργείς μορφές. Ορισμένες πρωτεάσες δεν παράγονται από τα καρκινικά κύτταρα, αλλά από αυτά του στρώματος, καθώς και από άλλα κύτταρα που συμμετέχουν στη φλεγμονή.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ (29)

Ένα ποσοστό των καρκίνων, που κυμαίνεται ανάλογα με τη μορφή τους από 4-12%, οφείλεται σε μεταλλάξεις γονιδίων βλαστικών κυττάρων που κληρονομούνται από γενιά σε γενιά. Οι καρκίνοι αυτοί (κληρονομικοί καρκίνοι) εμφανίζονται σε περισσότερα μέλη μιας οικογένειας και η πιθανότητα να νοσήσει άτομο με μετάλλαξη στα συγκεκριμένα γονίδια με την πάροδο της ηλικίας αγγίζει το 60-80%. Σημαντικοί καρκίνοι που ανήκουν στην κατηγορία αυτή είναι ο καρκίνος του μαστού, των ωοθηκών, το ρετινοβλάστωμα, ο κληρονομικός μη πολυπώδης καρκίνος του ορθού (σύνδρομο Lynch, HNPCC), ο καρκίνος του θυρεοειδούς και ο όγκος Wilms. Ο Knudson πρώτος περιέγραψε, στην περίπτωση του ρετινοβλαστώματος, τον μηχανισμό που οδηγεί στην εκδήλωση του καρκινικού φαινότυπου. Στα βλαστικά κύτταρα των ατόμων που θα νοσήσουν, το γονίδιο Rb είναι μεταλλαγμένο και με την πάροδο της ηλικίας ακολουθεί απώλεια του έτερου αλληλίου (απώλεια ετεροζυγωτίας, LOH), οπότε εκπίπτει πλήρως η ογκοκατασταλτική δράση του Rb και ο ρυθμιστικός του ρόλος στον κυτταρικό κύκλο. Σημαντικά ογκοκατασταλτικά γονίδια, των οποίων η έκπτωση είναι καθοριστική για την εμφάνιση άλλων κληρονομικών καρκίνων, είναι το Wt (κωδικεύει μεταγραφικό παράγοντα) στον όγκο Wilm, τα BRCAI και BRCAII (κωδικεύουν μεταγραφικούς παράγοντες και παίζουν ρόλο στην επιδιόρθωση του DNA) στον καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών, τα MSH2 και MSH1 (κωδικεύουν επιδιορθωτικά του DNA ένζυμα) στον μη πολυπώδη καρκίνο του ορθού και το RET (κωδικεύει διαμεμβρανικό υποδοχέα) στον μυελώδη καρκίνο του θυρεοειδούς.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η κακοήθης εξαλλαγή, ο πολλαπλασιασμός, η επέκταση και η μετάσταση των καρκινικών κυττάρων αποτελούν πολύπλοκες, πολυσταδιακές διαδικασίες που εμπλέκουν δραστικές διαταραχές των φυσιολογικών ρυθμιστικών μηχανισμών του κυτταρικού κύκλου, της ισορροπίας κυτταρικού πολλαπλασιασμού-απόπτωσης, της αλληλεπιδράσεως κυτάρου με κύτταρο, καθώς και κυτάρου με θεμέλια ουσία. Επιπλέον, για τη διατήρηση στη ζωή της καρκινικής μάζας απαιτούνται αγγειογενετικές διεργασίες για προμήθεια οξυγόνου και τροφικών συστατικών στο ταχέως αυξανόμενο κακοήθες μόρφωμα. Σειρά γονιδίων και χρωμοσωμάτων πρέπει να υποστούν ποικιλότητες αλλοιώσεις, με αποτέλεσμα τη μη παραγωγή ή την παραγωγή δυσλειτουργικών πρωτεϊνών και μορίων που δεν υπόκεινται σε ρυθμιστικό έλεγχο· οι δε γονιδιακές αλλοιώσεις θα πρέπει να μεταδίδονται στα θυγατρικά κύτταρα, ξεφεύγοντας από τους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς του κυτάρου. Αν και σε ορισμένους καρκίνους ή και πειραματικά πρότυπα παρατηρείται μια συγκεκριμένη αλληλουχία γονιδιακών μεταβολών που οδηγεί σταδιακά στον καρκίνο, στον διηθητικό και στον μεταστατικό φαινότυπο αυτό δεν συμβαίνει πάντα. Φαίνεται μάλιστα ότι σημασία δεν έχει η σειρά εμφανίσεως, αλλά το τελικό αθροιστικό αποτέλεσμα των γονιδιακών βλαβών. Η διαπίστωση στους διαφόρους καρκίνους ποικίλων βλαβών σε γονιδιακό, ριβονουκλεϊνικό και πρωτεϊνικό επίπεδο, σε συνδυασμό με τις ταχέως αναπτυσσόμενες μεθοδολογίες της γονιδιωματικής, της πρωτεωμικής και της βιοπληροφορικής, θα προσφέρουν σημαντικές δυνατότητες και προοπτικές για την πρόγνωση, την πρόβλεψη και την εκλεκτική θεραπεία των κακοηθών νόσων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hanahan D. and Weinberg R.A., "The Hallmarks of Cancer", *Cell* 100, (2000), 57-70.
2. Σέκερης Κ., "Ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια στον καρκίνο του μαστού", στον τόμο *Σύγχρονη Μαστολογία*, Εκδ. Λ. Ιωαννίδου-Μουζάκα, Αθήνα, 1996, σσ. 461-474.

3. Orr-Weaver T.L. and Weinberg R.A., "A checkpoint on the road to cancer", *Nature* 392 (1998) 223-224.
4. Hanahan D. and Folkman J., "Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis", *Cell* 86 (1996) 353-364.
5. Aplin A.E, Howe A, Alahari S.K. and Juliano R.L., "Signal transduction and signal modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules and selectins", *Pharmacol. Rev.* 50 (1998) 197-263.
6. Weinberg R.A., "The retinoblastoma protein and cell cycle control", *Cell* 81 (1995) 323-330.
7. Grana X. and Reddy E.P., "Cell cycle control in mammalian cells: role of cyclins, cyclin-dependent kinases, growth suppressor genes and cyclin-dependent kinase inhibitors", *Oncogene* 11 (1995) 211-219.
8. Fedi P., Tronick G.R. and Aaronson S.A., "Growth factors in Cancer Medicine", στους J.F. Holland κ.α. (επιμ.) Williams and Wilkins, Baltimore, Md., 1997, σσ. 41-44.
9. Difiore P., Pierce J.H. Kraus M.H. κ.α. "ErbB-2 is a potent oncogene when overexpressed in NIH/3T3 cells", *Science* 237 (1987)178-182.
10. Medema R.H. και Bos J.L., "The role of p21-ras in receptor tyrosine kinase signaling", *Crit. Rev. Oncog.* 4 (1993) 615-661.
11. Fynan T.M. and Reiss M., "Resistance to inhibition of cell growth by transforming growth factor-β and its role in oncogenesis", *Crit. Rev. Oncog.* 4, (1993) 493-540.
12. Markowitz S, Wang J, Meyerhoff L κ.α., "Inactivation of the type TGF-β receptor in colon cancer cells with microsatellite instability", *Science* 268 (1995) 1336-1338.
13. Dyson N., Howley P.M., Munger K. and Harlow E., "The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product", *Science* 243 (1989) 934-937.
14. Zhu L., Wager J., Yang Q., Goldstein A.M., Tucker M.A., Walker G.J. Hayward N. και Dracopoli N.C., "Germline mutation in the p16INK4A binding domain of CDK4 in familial melanoma", *Nat. Genet.* 12, (1996) 97-99.
15. Lotem J. and Sachs L., "Control of apoptosis in hematopoiesis and leukemia by cytokines, tumor suppressor and oncogenes", *Leukemia* 10, (1996) 925-931.

16. Evan G. and Littlewood T., "A matter of life and cell death", *Science* 281 (1998) 1317-1322.
17. Green D.R. and Reed J.C., "Mitochondria and apoptosis", *Science* 281 (1998) 1309-1312.
18. Symonds H., Krail L., Remington L., κ.α. "p53 dependent apoptosis suppresses tumor growth and progression in vivo", *Cell* 78 (1994) 703-711.
19. Levine A.J., "p53, the cellular gatekeeper for growth and division" *Cell* 88 (1997) 323-331.
20. Hayflick L., "Mortality and immortality at the cellular level. A review", *Biochemistry* 62 (1997) 1180-1190.
21. Counter C.M., Halin W.C., Wei W., κ.α. "Dissociation between telomerase activity, telomere maintenance and cellular immortalization", *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 95 (1998) 14723-14728.
22. Bryan T.M. and Cech T.R., "Telomerase and the maintenance of chromosomal ends", *Curr. Opin. Cell Biol.* 11, (1999) 318-324.
23. Bodnar A.G., Quelette M., Frolkis M., κ.α. "Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells", *Science* 279 (1998) 349-352.
23. Veikkola T., Karkkainen M., Claesson-Welsh L. and Alitalo K., "Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors", *Cancer Res.* 60 (2000) 203-212.
24. Dameron K.M., Volbert O.V., Tainsky M.A. and Bouck N., "Control of angiogenesis in fibroblasts by p53 regulation of thrombospondin-1", *Science* 265 (1994) 1582-1584.
25. Whitelock J.M., Murdoch A.D., Iozzo, R.W. και Underwood P.A., "The degradation of human endothelial-derived perlecan and release of bound basic fibroblast growth factor by stromelysin, collagenase, plasmin and heparanases", *J. Biol. Chem.* 271 (1996) 10079-10086.
26. Christofori και Semb H. "The role of the cell-adhesion molecule E-cadherin as a tumour suppressor gene", *Trends Biochem. Sci.* 24 (1999) 73-76.
27. Varner J.A. and Cherish D.A., "Integrins and cancer", *Curr. Opin. Cell Biol.* 8 (1996) 724-730.
28. Coussens L.M. and Werb Z., "Matrix metalloproteinases and the development of Cancer", *Chem. Biol.* 3 (1996) 895-904.

29. Knudson A.G., "Hereditary cancer, oncogenes and antioncogenes", *Cancer Res.* 45 (1985) 1437.
30. Mulvihill J.J., "Clinical ecogenetics: Cancer in families" *N. Engl. J. Med.* 316 (1985) 1569.

Μοριακή σταδιοποίηση: το παράδειγμα του καρκίνου του προστάτη

Μιχάλης Κουτσιλιέρης

*Αναπλ. Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών*



Θέλω να ξεκινήσω την ομιλία μου ευχαριστώντας πρώτα τον καθηγητή κ. Σέκερη για την ευγενική του πρόσκληση να βρίσκομαι ανάμεσά σας και να παρουσιάσω τη δουλειά των συνεργατών μου στο Εργαστήριο Πειραματικής Φαρμακολογίας της Ιατρικής Σχολής, γύρω από ένα θέμα εξαιρετικού ενδιαφέροντος για την ερευνητική μου ομάδα: το θέμα της ανάπτυξης και εφαρμογής της τεχνικής της μοριακής σταδιοποίησης στον καρκίνο του προστάτη. Θέλω επίσης να συγχαρώ το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών και τους χορηγούς της εκδήλωσης αυτής, τη φαρμακευτική εταιρεία Novartis για την εξαιρετική πρωτοβουλία και τη συμπαράστασή τους σε δραστηριότητες που επιτρέπουν την επαφή των επιστημόνων με το ευρύ κοινό.

Ο προηγούμενος ομιλητής παρουσίασε γλαφυρά τους μηχανισμούς και τα μοριακά μονοπάτια που οδηγούν ένα κύτταρο να παρεκκλίνει της βιολογικής του συμπεριφοράς και να αποκτά βιολογική συμπεριφορά που χαρακτηρίζεται

από την αυτόματη αναπροσαρμογή στο κέρδος, την απρόσφορη και περιττή αύξηση του πολλαπλασιασμού και την «απρεπή» συμπεριφορά του απέναντι σε άλλα κύτταρα και βιολογικά συστήματα του οργανισμού μέσω της αποδιαφοροποίησης. Όλα τα παραπάνω είναι οι βιολογικοί μηχανισμοί που χαρακτηρίζουν τη βιολογία του καρκίνου ως κακοήθη συμπεριφορά.

Εάν κάποιος όμως θέλει να εξετάσει τη βιολογία του καρκίνου (καρκινική συμπεριφορά) σε ένα στάδιο μεταγενέστερο της καρκινογένεσης, οφείλει να δεχθεί ότι η φυσική εξέλιξη της βιολογίας του όγκου σηματοδοτείται από ένα χρονικά κρίσιμο σημείο, το οποίο σχετίζεται με την ανάπτυξη νέων αγγείων (νέο-αγγειογένεση) γύρω από τον όγκο. Στο συγκεκριμένο χρονικό σημείο, τα νέα αγγεία προμηθεύουν τον όγκο με σωρεία αυξητικών παραγόντων και τροφικών μηνυμάτων, σηματοδοτώντας μια νέα περίοδο της φυσικής του ιστορίας κατά την οποία ο όγκος αναπτύσσεται εκθετικά. Η αγγειογένεση είναι το αποτέλεσμα μιας καλά ενορχηστρωμένης δράσης των καρκινικών κυττάρων μέσω βιοχημικών παραγόντων προς τα φυσιολογικά κύτταρα, η οποία δημιουργεί τις συνθήκες ώστε τα φυσιολογικά κύτταρα να φτιάξουν στον όγκο τα νέα αγγεία και μάλιστα να τα κατευθύνουν προς τα καρκινικά κύτταρα του όγκου με χημειοτακτισμό.

Αυτό είναι το πιο χαρακτηριστικό γεγονός στη φυσική ιστορία της ανάπτυξης του όγκου. Όμως, με αναφορά στην κλινική πορεία της νόσου, το πλέον σημαντικό σημείο της είναι η στιγμή κατά την οποία ο όγκος μετατρέπεται από τοπική σε συστηματική νόσο. Όταν δηλαδή τα καρκινικά κύτταρα φεύγουν από τον πρωτοπαθή όγκο και –μέσω της κυκλοφορίας ή της λέμφου– μεταναστεύουν σε άλλα ζωικά όργανα μακριά από την αρχική τους εντόπιση, δημιουργώντας έτσι μακρινές αποικίες, τις μεταστάσεις.

Όπως συμβαίνει στην ιστορία της ανθρωπότητας, έτσι και στις μεταστάσεις του καρκίνου οι μεταναστευτικοί πληθυσμοί οφείλουν να έχουν εκ των πραγμάτων ιδιαίτερα αυξημένες προσαρμοστικές ικανότητες, ώστε να αντεπεξέλθουν στις απαιτήσεις που επιβάλλει η διαδικασία μιας επιτυχημένης προσπάθειας μετανάστευσης, ιδιαίτερα μάλιστα όταν πρόκειται για παράνομη μετανάστευση. Δηλαδή τα καρκινικά κύτταρα οφείλουν να λύουν τη συνέχεια του

καρκινικού ιστού αποκτώντας ευκινησία, να διηθούν τους αυλούς των αγγείων και να μπαίνουν μέσα στα τριχοειδή αγγεία κοντά στον όγκο, να επιζήσουν κατά τη διάρκεια του μεταναστευτικού ταξιδιού τους στην κυκλοφορία ή μέσα στη λέμφο και τελικά να «ξεμπαρκάρουν» σε συγκεκριμένα «λιμάνια», δηλαδή σε ιστούς δεκτικούς σε «μετανάστες» είτε σε μη καλά φυλασσομένους ιστούς, όπου πρέπει αρχικά να επιζήσουν στο νέο περιβάλλον και στη συνέχεια να προσαρμοστούν και να προοδεύσουν στους νέους κανόνες και συνθήκες διαβίωσης. Τα μεταστατικά κύτταρα έχουν πλαστικότητα-δυνατότητα προσαρμογής πολύ μεγαλύτερη κι από εκείνη των κυττάρων που παραμένουν στον πρωτοπαθή όγκο. Μόνο καρκινικά κύτταρα με παρόμοιες ικανότητες μπορούν να γεννούν μεταστάσεις. Πρόκειται λοιπόν για ιδιαίτερα επιλεγμένες υπό-ομάδες καρκινικών κυττάρων. Γι' αυτό και η επιθετικότητά τους είναι πολύ μεγαλύτερη.

Τέτοια κύτταρα εξαιρετικών βιολογικών δυνατοτήτων θα ήταν λογικό να τα αντιμετωπίζαμε άμεσα και χωρίς καμία καθυστέρηση, δηλαδή με την ταυτόχρονη παρουσία τους στο περιφερικό αίμα. Η ανενόχλητη εγκατάστασή τους στα σημεία μετανάστευσης δημιουργεί συνθήκες στις οποίες ο οργανισμός αδυνατεί να αντιδράσει και τελικά υποκύπτει. Σήμερα κάνουμε διάγνωση του καρκίνου είτε με βάση τα κλινικά συμπτώματα της νόσου είτε, στην καλύτερη των περιπτώσεων, όταν σε ασυμπτωματικό ασθενή γίνεται κατάδειξη της παρουσίας ενός όγκου, εφόσον βέβαια είναι ορατός με κάποια απεικονιστική μέθοδο –π.χ. ακτινογραφία, σπινθηρογράφημα, αξονική ή μαγνητική τομογραφία. Το ίδιο ισχύει και για τη διαπίστωση των μεταστάσεων, δηλαδή μετά την αρχική διάγνωση του όγκου αναζητούμε σε απεικονιστικές μεθόδους ή σπινθηρογραφήματα και αξονικές τομογραφίες ευρήματα της παρουσίας των μεταστατικών εστιών σε όργανα με γνωστή ικανότητα να δέχονται εύκολα την εγκατάσταση μεταστάσεων από τον συγκεκριμένο πρωτοπαθή όγκο.

Η πιο ευαίσθητη εργαστηριακή μέθοδος σήμερα (σπινθηρογράφημα οστών) καθιστά δυνατή τη διαπίστωση της παρουσίας μερικών εκατοντάδων χιλιάδων μεταστατικών κυττάρων, τα οποία έχουν σχηματίσει μια αποικία πριν από αρκετό καιρό, πιθανώς και χρόνια. Τούτο σημαίνει ότι η χρονική περίοδος

που αφορίζεται από τη φάση της αγγειογένεσης στον πρωτοπαθή όγκο έως ότου διαπιστωθεί η παρουσία των μεταστάσεων, δηλαδή της παρουσίας μερικών εκατοντάδων χιλιάδων μεταναστευτικών κυττάρων σε νέες εστίες, όλη αυτή η περίοδος σήμερα αποτελεί ένα μαύρο κουτί, όπου κανείς δεν μπορεί να παρακολουθήσει τα διαδραματιζόμενα. Αγνοούμε πότε και αν τα καρκινικά κύτταρα ξεκίνησαν το μεταναστευτικό τους ταξίδι, πώς αρμενίζουν, ποιο «καράβι» τα μεταφέρει και προς τα πού κατευθύνονται. Το μόνο που περιμένουμε είναι πότε αυτά θα εγκατασταθούν και θα αυξηθούν τόσο (εκατοντάδες χιλιάδες κύτταρα) ώστε να γίνουν αντιληπτά και να δώσουν συμπτώματα ή ευρήματα απεικονιστικά προκειμένου να ασχοληθούμε μαζί τους θεραπευτικά.

Εδώ έρχεται η εξέλιξη της μοριακής βιολογίας, στην οποία οφείλουμε πάρα πολλά και πρέπει να το τονίζουμε πάντα οι κλινικοί ιατροί που σήμερα κάνουμε χρήση αυτών των νέων και σημαντικών τεχνικών της διαγνωστικής και θεραπευτικής ιατρικής, της λεγόμενης μοριακής ιατρικής. Σήμερα, λοιπόν, έχουμε τις τεχνικές να πάρουμε μια εικόνα για το τι συμβαίνει σε όλη εκείνη τη χρονική περίοδο πριν από την εγκατάσταση των μεταστάσεων, η οποία μέχρι τώρα δεν ήταν αντιληπτή.

Θα χρησιμοποιήσουμε λοιπόν το παράδειγμα των οστικών μεταστάσεων από καρκίνο του προστάτη, επειδή σε αυτό το πεδίο υπάρχει ιδιαίτερη πρόοδος σε σχέση με την πρώιμη διαπίστωση των μεταστάσεων και μάλιστα αποτελεί το αντικείμενο της ερευνητικής μας εργασίας.

Οι οστικές μεταστάσεις είναι οι πλέον συχνές και σηματοδοτούν την κατάληξη των ασθενών που πάσχουν από καρκίνο. Στα οστά, τα μεταστατικά κύτταρα φθάνουν πρώτα στον μυελό. Ο μυελός είναι ένας ιστός υψηλής ανοσολογικής επαγρύπνησης, εκεί δηλαδή υπάρχει η πιο ισχυρή άμυνα του οργανισμού μας για την καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων και την καταστροφή τους. Όταν τα καρκινικά κύτταρα φθάνουν στον μυελό πρέπει γρήγορα να τον εγκαταλείψουν, εάν θέλουν να πετύχουν τον σκοπό τους, και να εισχωρήσουν στον οστίτη ιστό. Με αυτόν τον τρόπο θα αποφύγουν την ανοσολογική επαγρύπνηση του μυελού και θα αποκτήσουν νέες, φιλικές σχέσεις επικοινωνίας με κύτταρα του οστίτη ιστού, τα οποία είναι κατ' εξοχήν αγαθά κύτταρα και βοηθούν

τους «μετανάστες» στην πρώτη τους εγκατάσταση. Έτσι, έχουμε τη φάση της μικρό-μετάστασης, δηλαδή της αρχικής παρουσίας των μεταστατικών κυττάρων στο αίμα και την άφιξή τους στον μυελό των οστών. Στην παραπάνω φάση δεν δημιουργείται ακόμη μετάσταση και τούτο είναι σημαντικό διότι ο οργανισμός μπορεί να χτυπήσει και να εξουδετερώσει την αρχική αυτή διείσδυση των καρκινικών κυττάρων στον μυελό των οστών. Αυτό φαίνεται σε πειράματα όπου όταν κάνουμε ενέσεις με καρκινικά κύτταρα στην κυκλοφορία, βλέπουμε ότι πρέπει να δώσουμε στο ζώο ένα μεγάλο αριθμό κυττάρων για να αρχίσει να αποκτά οστικές μεταστάσεις. Δηλαδή υπάρχει ένας ουδός αριθμού κυττάρων που πρέπει να χορηγήσουμε στο ζώο για να συμβεί η εγκατάσταση στις μεταστάσεις. Τούτο συμβαίνει εξαιτίας της άμυνας του οργανισμού που εκδηλώνεται κυρίως στον μυελό των οστών.

Τα καρκινικά κύτταρα όμως θέλουν σύντομα να αποφύγουν αυτό το στάδιο κι έτσι δραστηριοποιούνται ώστε να εισχωρήσουν το συντομότερο στον οστίτη ιστό. Πώς το κάνουν αυτό; Το οστό είναι ένας ιστός που αναγεννάται συνεχώς και οι οστικές δοκίδες του ανακατασκευάζονται σε τακτά χρονικά διαστήματα (κύκλος ανακατασκευής): αυτό τον μηχανισμό εκμεταλλεύεται το καρκινικό κύτταρο στο έπακρο. Μπαίνει δηλαδή στον μυελό και «κουρνιάζει» για λίγο, 3-6 μήνες, προσπαθώντας απλώς να αποφύγει την ανοσολογική επίθεση του οργανισμού και τον θάνατό του. Δεδομένου δε ότι ο μηχανισμός της οστικής αναδόμησης λαμβάνει χώρα κατά τακτά χρονικά διαστήματα, περίπου κάθε 3 με 6 μήνες, μόλις ξεκινήσει ο μηχανισμός της οστικής αναδόμησης περνά μέσα στον κρημό που δημιουργείται κατά την οστική απορρόφηση, εγκαταλείποντας πια το καρκινικό κύτταρο στον μυελό των οστών και εισερχόμενο εντός του οστίτη ιστού. Υπάρχουν οι καρκίνοι εκείνοι –π.χ. του μαστού και του πνεύμονα– των οποίων τα μεταστατικά κύτταρα διαγείρουν συνεχώς τους οστεοκλάστες, που είναι τα υπεύθυνα κύτταρα για την οστική απορρόφηση, προκαλώντας τις λεγόμενες οστεολυτικού τύπου μεταστάσεις. Υπάρχει επίσης ένας άλλος τύπος καρκίνου –π.χ. ο καρκίνος του προστάτη–, όπου τα μεταστατικά κύτταρα διαγείρουν τους οστεοβλάστες και λιγότερο τους οστεοκλάστες, προκαλώντας τις λεγόμενες οστεοβλαστικού τύπου μεταστάσεις. Έτσι έχουμε τους

δύο τύπους μεταστάσεων (αλλά και μικτούς τύπους). Η διαδικασία της τελικής ανάπτυξης της μετάστασης στα οστά διαρκεί έως και χρόνια, εάν υπολογίσουμε τον χρόνο που χρειάζεται από τη στιγμή που τα μεταστατικά κύτταρα μπαίνουν στο αίμα, φτάνουν αρχικά στον μυελό και μπαίνουν τελικά στον οστίτη ιστό για να ξεφύγουν από την ανοσολογική επαγρύπνηση του οργανισμού και να αρχίσουν πλέον να πολλαπλασιάζονται και να δημιουργούν τη νέα αποικία. Αξίζει λοιπόν να αναπτυχθούν οι τεχνικές εκείνες που θα αποσαφηνίσουν τα παραπάνω στάδια που θα μας δώσουν τη δυνατότητα νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων κατά τη χρονική περίοδο που γεννώνται οι μεταστάσεις.

Είναι αξιοσημείωτο ότι για να αντιληφθούμε σήμερα την παρουσία μιας μετάστασης στα οστά με ακτινογραφικό έλεγχο πρέπει να έχει καταστραφεί το 50% του συμπαγούς οστού. Απαιτείται λοιπόν μια πιο ευαίσθητη μέθοδος, χρειάζεται δηλαδή να προχωρήσουμε διαγνωστικά στα στάδια της φυσικής ιστορίας της εγκατάστασης μιας μετάστασης. Το σπινθηρογράφημα οστών αποτέλεσε σημαντική πρόοδο προς αυτή την κατεύθυνση, καθώς μπορεί να διαπιστώνει μια μετάσταση ακόμη και έναν χρόνο νωρίτερα από ό,τι γίνεται με τον ακτινογραφικό έλεγχο. Και πάλι όμως βρισκόμαστε μπροστά σε μια μετάσταση που αποτελείται από εκατοντάδες χιλιάδες κύτταρα ανά εστία.

Η ανάπτυξη της μοριακής σταδιοποίησης για πρώτη φορά μας δίνει την ευκαιρία ενός διαγνωστικού παράθυρου αντιληψης όσων διαδραματίζονται στα αρχικά στάδια της οστικής μετάστασης, καθώς για πρώτη φορά αντιλαμβανόμαστε την παρουσία ενός μεταστατικού κυττάρου προσάτη όταν αυτό υπάρχει ανάμεσα σε 1.000.000 κύτταρα μυελού ή περιφερικού αίματος. Πρόκειται για μια τεχνική τεράστιας κλινικής σημασίας, την οποία όμως μπορούμε να αξιοποιήσουμε σωστά μόνο όταν γνωρίζουμε και επιλύουμε τα προβλήματα των ορίων αξιοπιστίας που εμφανίζονται, επειδή ακριβώς είναι πολύ ευαίσθητη.

Η παραπάνω τεχνική στηρίζεται στο γεγονός ότι για την παραγωγή μιας πρωτεΐνης ειδικής για έναν καρκίνο (καρκινικός δείκτης) τα καρκινικά κύτταρα περιέχουν το μοριακό «πατρών» της κατασκευής του (αγγελιαφόρο RNA). Μπορούμε λοιπόν, αφού εκχυλίσουμε το RNA των κυττάρων από το περιφερει-

κό αίμα και βιοψίας του μυελού των οστών, να εντοπίσουμε την παρουσία του μοριακού «πατρών» δεικτών που παράγονται μόνο από τα καρκινικά κύτταρα κι άρα να πιστοποιήσουμε την παρουσία των συγκεκριμένων καρκινικών κυττάρων στο αίμα ή τον μυελό των οστών.

Ενώ λοιπόν για τους περισσότερους καρκίνους δεν έχουμε ειδικούς δείκτες, για τον καρκίνο του προστάτη έχουμε δύο δείκτες που είναι μάλιστα ειδικοί. Ο ένας είναι το PSA ο άλλος το PSNA. Πρόκειται για το ειδικό προστατικό αντιγόνο και το ειδικό προστατικό αντιγόνο μεμβράνης. Έχουμε λοιπόν τη δυνατότητα ελέγχου της παρουσίας δύο μοριακών «πατρών» που προσδιορίζουν την παρουσία καρκινικών κυττάρων του προστάτη στον μυελό και στο αίμα. Τα όρια αξιοπιστίας της μεθόδου κάτω από τις συγκεκριμένες εργαστηριακές συνθήκες είναι κλινικά σημαντικά και επί θετικού αλλά και επί αρνητικού αποτελέσματος.

Για τον καρκίνο του προστάτη είχαμε πολλές κλινικές παρατηρήσεις, οι οποίες έδειχναν ότι η σύγχρονη κλινική σταδιοποίηση δεν είναι ακριβής. Στο εργαστήριό μας, σε σύνολο 153 ασθενών με κλινικά εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη που υπέστησαν ριζική προστατεκτομή, είχαμε την ευκαιρία να εντοπίσουμε με αυτή τη μέθοδο ένα 20% περίπου που είχαν ήδη τα «πατρών» για τους δύο δείκτες στο αίμα και στον μυελό των οστών. Η ομάδα που ήταν θετική στο αίμα αλλά και στον μυελό και για τους δύο δείκτες σε ποσοστό 100%, όλοι δηλαδή οι ασθενείς μέσα σε 20 μήνες από τη ριζική προστατεκτομή εμφάνισαν βιοχημική υποτροπή της νόσου, δηλαδή παρουσίασαν εκ νέου αύξηση του PSA στο αίμα, σε πλήρη αντίθεση με όσους ήταν αρνητικοί στην ίδια εξέταση, όπου ελάχιστοι παρουσίασαν βιοχημική υποτροπή της νόσου μετά τη ριζική προστατεκτομή. Η βιοχημική υποτροπή είναι προστάδιο της παρουσίας προστατικού ιστού εκτός προστάτη (αφού έχει γίνει ριζική προστατεκτομή στους ασθενείς αυτούς δεν δικαιολογείται η παρουσία του μετρήσιμου PSA στο αίμα). Είναι λοιπόν φανερό η διαφορά στην πρόγνωση στις δύο ομάδες ασθενών με θετική ή αρνητική μοριακή σταδιοποίηση, που σημαίνει ότι πράγματι η μοριακή σταδιοποίηση εντοπίζει ασθενείς με καρκίνο του προστάτη σε στάδιο μετεξέλιξης από την τοπική νόσο στη μεταστατική φάση της νόσου.

Είναι σημαντικό να βρίσκουμε ποιοι θα παρουσιάσουν βιοχημική υποτροπή ή έχουν χειρότερο προσδόκιμο μετά τη ριζική προστατεκτομή, αλλά θα ήταν ακόμα καλύτερο αν μπορούσαμε να διαλέγουμε ποιοι πρέπει να κάνουν ριζική προστατεκτομή, και αν οι θετικοί να θεραπεύονται πιο αποτελεσματικά από το να τους προσφέρεται τοπική θεραπεία. Γι' αυτό και οι ασθενείς που ήταν θετικοί στο αίμα αλλά και στον μυελό και για τους δύο δείκτες υποβλήθηκαν σε ορμονική θεραπεία επί έναν χρόνο και μόνο όταν αρνητικοποιήθηκε η μοριακή σταδιοποίηση υπέστησαν ριζική προστατεκτομή. Τα αποτελέσματα της βιοχημικής υποτροπής σε αυτή την ομάδα ασθενών έδειξαν ότι μπορούμε όχι μόνο να αρνητικοποιήσουμε τη μοριακή σταδιοποίηση αλλά και να αντιστρέψουμε τη δυσμενή πρόγνωση σε αυτούς, προφανώς υποστρέφοντας τη διαδικασία των μεταστάσεων με συστηματική θεραπεία στα αρχικά της στάδια, δηλαδή πριν την τελική εγκατάσταση των μεταστατικών εστιών στα οστά.

Φαίνεται λοιπόν ότι η μοριακή σταδιοποίηση μάς δίνει τη δυνατότητα να μελετήσουμε τους μηχανισμούς και τα γεγονότα που μέχρι σήμερα ήταν αποκρυμμένα, δημιουργώντας τις συνθήκες για αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση πολύ νωρίτερα από ό,τι μέχρι σήμερα.

Νεότερα δεδομένα του καρκίνου - Νέα φάρμακα

Δημοσθένης Σκάρλος

*Παθολόγος-ογκολόγος, αμ. Επικ. Καθηγητής Παν/μίου Αθηνών,
Διευθυντής β' ογκολογικής κλινικής Νοσοκομείου Ερρίκος Ντυνάν*

Η θεραπεία του καρκίνου συνίσταται στη χειρουργική, την ακτινοθεραπεία, την αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία και την ανοσοθεραπεία (πιν. 1). Χρησιμοποιώντας τις παραπάνω θεραπευτικές παρεμβάσεις, περίπου το 50%-60% των ασθενών που προσβάλλονται από καρκίνο μπορεί σήμερα να θεραπευθεί. Η πλειοψηφία, βέβαια, των περιπτώσεων αφορά ασθενείς που βρίσκονται στα αρχικά (τοπικά) στάδια του καρκίνου. Υπάρχει ωστόσο και ένα ποσοστό ασθενών, περίπου 10%-15%, το οποίο αν και πάσχει από προχωρημένο καρκίνο μπορεί να θεραπευθεί οριστικά με

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

- Χειρουργική
- Ακτινοθεραπεία
- Αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία
- Ανοσοθεραπεία
- Βιολογική θεραπεία

Πίνακας 1

**ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ
ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΙΑΣΙΜΟΙ ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Λεμφώματα Μη- Hodgkin	Οστεοσάρκωμα
Λέμφωμα Hodgkin	Μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος (περιορισμένη νόσος)
Λευχαιμίες	
Καρκίνος όρχεως	Καρκίνος ωοθηκών
Εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα	
Σάρκωμα Ewing	

Πίνακας 2

την εφαρμογή της αντινεοπλασματικής χημειοθεραπείας (πιν. 2). Έτσι, σήμερα μπορεί να θεραπευθούν με τη βοήθεια της χημειοθεραπείας ορισμένοι καρκίνοι της παιδικής ηλικίας, ο καρκίνος του όρχεως και ορισμένες αιματολογικές κακοήθειες ακόμη και σε μεταστατικό στάδιο της νόσου. Ωστόσο, η αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία δεν αναμένεται ότι μπορεί να θεραπεύσει όλες τις μορφές και τα στάδια του καρκίνου γιατί παρουσιάζει δύο βασικά μειονεκτήματα (πιν. 3):

α) Στερείται εκλεκτικότητας, δηλαδή σκοτώνει αδιάκριτα τόσο τα κακοήθη όσο και τα μη φυσιολογικά κύτταρα δρώντας στο DNA των κυττάρων, με αποτέλεσμα να προκαλεί τοξικότητα που μερικές φορές είναι πολύ σοβαρή και μπορεί να προκαλέσει ακόμη και θάνατο.

β) Τα κακοήθη κύτταρα διαθέτουν αμυντικούς μηχανισμούς ανάπτυξης αντοχής (αντίστασης) έναντι των αντινεοπλασματικών φαρμάκων. Έτσι, τα κακοήθη κύτταρα δεν εξολοθρεύονται από τα διαθέσιμα φάρμακα της χημειο-

**ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗΣ
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

1. Μη εκλεκτικότητα και πρόκληση τοξικότητας
2. Ανάπτυξη φαρμακευτικής αντοχής (αντίστασης)
με συνέπεια μη δραστηριότητα

Πίνακας 3

θεραπείας. Αφού λοιπόν δεν αναμένεται η αντινεοπλασματική θεραπεία να επιλύσει καθολικά και οριστικά την ίαση του καρκίνου, χρειάζονται νέα φάρμακα χωρίς τα μειονεκτήματα της χημειοθεραπείας.

Η δημιουργία αυτών των φαρμάκων, που ονομάζονται *βιολογικά* ή *έξυπνα μόρια*, κατέστη εφικτή χάρη στις ραγδαίες εξελίξεις της Βιοτεχνολογίας και της Μοριακής Ογκολογίας. Σήμερα γνωρίζουμε πολλά για την πολυσταδιακή διαδικασία της καρκινογένεσης και επομένως είναι εφικτό να παράγουμε δραστικά φάρμακα που να παρεμβαίνουν στα διάφορα στάδια της ανάπτυξης του καρκίνου. Η διαδικασία της καρκινογένεσης προκαλείται από τις αλλοιώσεις (μεταλλάξεις) των γονιδίων των φυσιολογικών κυττάρων υπό την επίδραση των διαφόρων καρκινογόνων (φυσικών, χημικών, ιών) (πιν. 4). Σε ορισμένες σπά-

ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

1. Ενεργοποίηση ογκογονιδίων
2. Απενεργοποίηση ογκοκαταστατικών γονιδίων

Πίνακας 4

νιες περιπτώσεις μπορεί οι μεταλλάξεις των γονιδίων να μην προκαλούνται από την επίδραση των αναφερόμενων καρκινογόνων αλλά να οφείλονται σε κληρονομικά αίτια. Τα γονίδια που μεταλλάσσονται προκειμένου να αναπτυχθεί ο καρκίνος είναι δύο ειδών: α) τα *ογκογονίδια*, που η παρουσία τους σε φυσιολογική κατάσταση σχετίζεται με ελεγχόμενο πολλαπλασιασμό και ανάπτυξη ενώ η ενεργοποίησή τους δημιουργεί ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και β) τα *ογκοκαταστατικά* γονίδια, η παρουσία των οποίων σε φυσιολογική κατάσταση συνεπάγεται την ελεγχόμενη αναστολή του πολλαπλασιασμού και της ανάπτυξης των κυττάρων. Αντίθετα, η εξαφάνισή τους οδηγεί σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και ανάπτυξη των κυττάρων.

Η λεπτομερής πολυσταδιακή διαδικασία της καρκινογένεσης –κατά την οποία το φυσιολογικό κύτταρο μεταμορφώνεται προοδευτικά σε καρκινικό και στην πορεία του γίνεται ολοένα και πιο επιθετικό– μπορεί για λόγους λειτουργικούς να χωρισθεί σε διάφορα στάδια (πιν. 5).

ΣΤΑΔΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

- Πολλαπλασιασμός
- Κυτταρικός κύκλος
- Αθανασία
- Αναδιπλασιασμός DNA
- Αναστολή της απόπτωσης
- Αγγειογένεση
- Διείσδυση – Μετάσταση

Πίνακας 5

Ο πολλαπλασιασμός του κυττάρου επισυμβαίνει όταν ένας αυξητικός παράγοντας (growth factor) συνδεθεί με τον αντίστοιχο υποδοχέα (growth factor receptor) της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Αυτή η σύνδεση συνεπάγεται την ενεργοποίηση μηχανισμών αυτοφωσφορυλίωσης διαφόρων μορίων του κυτταροπλάσματος, που τελικά έτσι μεταβιβάζουν το αρχικό εξωκυττάριο σήμα σε ειδικές θέσεις του DNA στον πυρήνα του κυττάρου προκειμένου να παραχθεί η αντίστοιχη κατάλληλη πρωτεΐνη που θα επιτελέσει τη συγκεκριμένη λειτουργία. Η όλη αυτή διαδικασία ονομάζεται *οδός μεταγωγής του σήματος* (signal transduction pathway). Θεραπευτικά, είναι δυνατόν κανείς να παρέμβει αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό είτε στο επίπεδο του υποδοχέα είτε στο επίπεδο του DNA. Επομένως, μπορεί να ανασταλεί η λειτουργία του υποδοχέα χρησιμοποιώντας μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον του εξωκυττάρου τμήματος του κυτταροπλασματικού υποδοχέα είτε χρησιμοποιώντας αναστολείς των κινασών για το ενδοκυττάριο τμήμα του. Τέλος, μπορεί να χρησιμοποιηθούν αντί-νοσημικά (anti-sense) ολιγονουκλεοτίδια (πιν. 6). Χαρακτηριστικό παράδειγμα μονοκλωνικού αντισώματος εναντίον αυξητικού παράγοντα του πολλαπλασιασμού είναι το rastuzumab (**Herceptin**), το οποίο αποδείχθηκε πολύ δραστικό στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού που επηρεάζει το γονίδιο του αυξητικού επιδερμικού παράγοντα 2 (epidermal growth factor receptor 2 HER-2). Όταν συνδυαστεί το αντίσωμα Herceptin με χημειοθεραπεία, επιτυγχάνο-

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ
ΟΔΟ ΜΕΤΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ**

1. Μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον του εξωκυττάριου τμήματος του μεμβρανικού υποδοχέα
2. Αναστολείς κινάσης τυροσίνης εναντίον του κυταροπλασματικού τμήματος του υποδοχέα
3. Χρήση αντί-νοηματικών ολιγονουκλεοτιδίων (anti-sense oligonucleotides) στο επίπεδο του DNA

Πίνακας 6

νται πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του μαστού. Όμως η οικογένεια HER έχει 4 υποδοχείς: HER-1, HER-2, HER-3 και HER-4. Όπως δημιουργήθηκε το μονοκλωνικό αντίσωμα Herceptin εναντίον του HER-2, δημιουργήθηκε στη συνέχεια το μονοκλωνικό αντίσωμα C-225 εναντίον του υποδοχέα HER-1. Και αυτό αποδείχθηκε δραστικό σε διάφορες μορφές καρκίνου και ειδικότερα όταν συνδυαζόταν με χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, μια άλλη ομάδα βιολογικών φαρμάκων είναι οι αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης. Αντιπροσωπευτικό φάρμακο αυτής της ομάδας είναι το **Gefitinib (Iressa)** που αναστέλλει την κινάση της τυροσίνης του υποδοχέα HER-1, η ύπαρξη του οποίου στα καρκινικά κύτταρα συνδυάζεται με επιθετική συμπεριφορά, αυξημένη τάση για μεταστάσεις και ανάπτυξη φαρμακευτικής αντίστασης. Η χορήγηση του Iressa αναστέλλει όλες αυτές τις δράσεις, με αποτέλεσμα το φάρμακο σε πειράματα να είναι εξαιρετικά δραστικό εναντίον διαφόρων μορφών καρκίνου. Στον άνθρωπο χορηγείται σε δόση ενός δισκίου των 250mg ημερησίως, ενώ στερείται βασικών παρενεργειών και έχει αποδειχθεί δραστικό στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του πνεύμονα.

Ένα άλλο εξαιρετικά ενδιαφέρον βιολογικό μόριο είναι η **Imatinib**, που κυκλοφορεί ως **Glivec**. Το Glivec είναι πολλαπλός αναστολέας. Έτσι, αναστέλλει τον υποδοχέα c-kit, τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων (PDGF) και το υβριδικό γονίδιο BCR-ABL που είναι υπεύθυνο για τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία. Το BCR-ABL προέρχεται από την αμοιβαία αντι-

μετάθεση των χρωμοσωμάτων 9 και 12 και η δημιουργία του συνεπάγεται μη ελεγχόμενο πολλαπλασιασμό των λευκών αιμοσφαιρίων. Το Glivec αντικαθιστά το ATP, αναστέλλοντας έτσι τη φωσφορυλίωση και επομένως τον πολλαπλασιασμό. Κατά συνέπεια, υποχωρεί η χρόνια μυελογενής λευχαιμία με τη χορήγηση ενός φαρμάκου από το στόμα, το οποίο έχει λίγες ή καθόλου παρενέργειες. Σήμερα η θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας με Glivec είναι η αποδεκτή καλύτερη αγωγή της νόσου. Όπως προαναφέρθηκε, το Glivec αναστέλλει και τον υποδοχέα c-kit που εκφράζεται στους στρωματικούς όγκους του γαστρεντερικού (gastro-intestinal stromal tumors, GIST) και οι οποίοι, πλην της χειρουργικής θεραπείας, δεν ανταποκρίνονταν σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Η χορήγηση Glivec βοήθησε σημαντικά τους ασθενείς με προχωρημένο GIST. Το ενδιαφέρον επίσης ήταν ότι όλοι σχεδόν οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με Glivec μέσα στις πρώτες 12 εβδομάδες. Αξίζει να αναφερθεί ότι γίνονται μελέτες να χορηγηθεί το Glivec εκτός από τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία και τους στρωματικούς όγκους σε άλλες κακοήθειες που εκφράζουν το c-kit ή το PPGF, όπως π.χ. το μικροκυτταρικό Ca του πνεύμονα, ο καρκίνος του προστάτη, οι όγκοι του εγκεφάλου, το μελάνωμα και οι όγκοι του όρχεως από αρχέγονα γενετικά κύτταρα.

Η μετάβαση από τη μία φάση του κυτταρικού κύκλου (G1, S, G2, M) στην άλλη, προκειμένου τελικά το κύτταρο να αναδιπλασιασθεί, προϋποθέτει την ύπαρξη κυκλινών και κινασών της κυκλίνης. Είναι προφανές ότι οι αναστολές της κυκλίνης και οι αναστολές των κινασών της κυκλίνης είναι αρνητικοί ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου, με αποτέλεσμα το κύτταρο να οδηγείται στην απόπτωση, δηλαδή σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Τέτοια μόρια είναι τα γονίδια P-53, P-21 και άλλα.

Τα κακοήθη κύτταρα είναι αθάνατα, δηλαδή εφόσον τους δοθεί τροφή μπορεί να αναδιπλασιάζονται συνεχώς, αντίθετα με τα φυσιολογικά κύτταρα που αποθνήσκουν μετά την πραγματοποίηση ορισμένου αριθμού μιτώσεων. Η αθανασία οφείλεται στη διατήρηση της ακεραιότητας των τελομεριδίων στα χρωμοσώματα των καρκινικών κυττάρων χάρη στη δραστηριότητα του ενζύμου τελομεράση. Σημειωτέον ότι το ένζυμο αυτό δεν υπάρχει στα φυσιολογικά κύτ-

ταρα. Είναι προφανές ότι οι αναστολείς της τελομεράσης εμποδίζουν τα καρκινικά κύτταρα να γίνουν αθάνατα, ιδιότητα απαραίτητη για το κακόηθες δυναμικό τους.

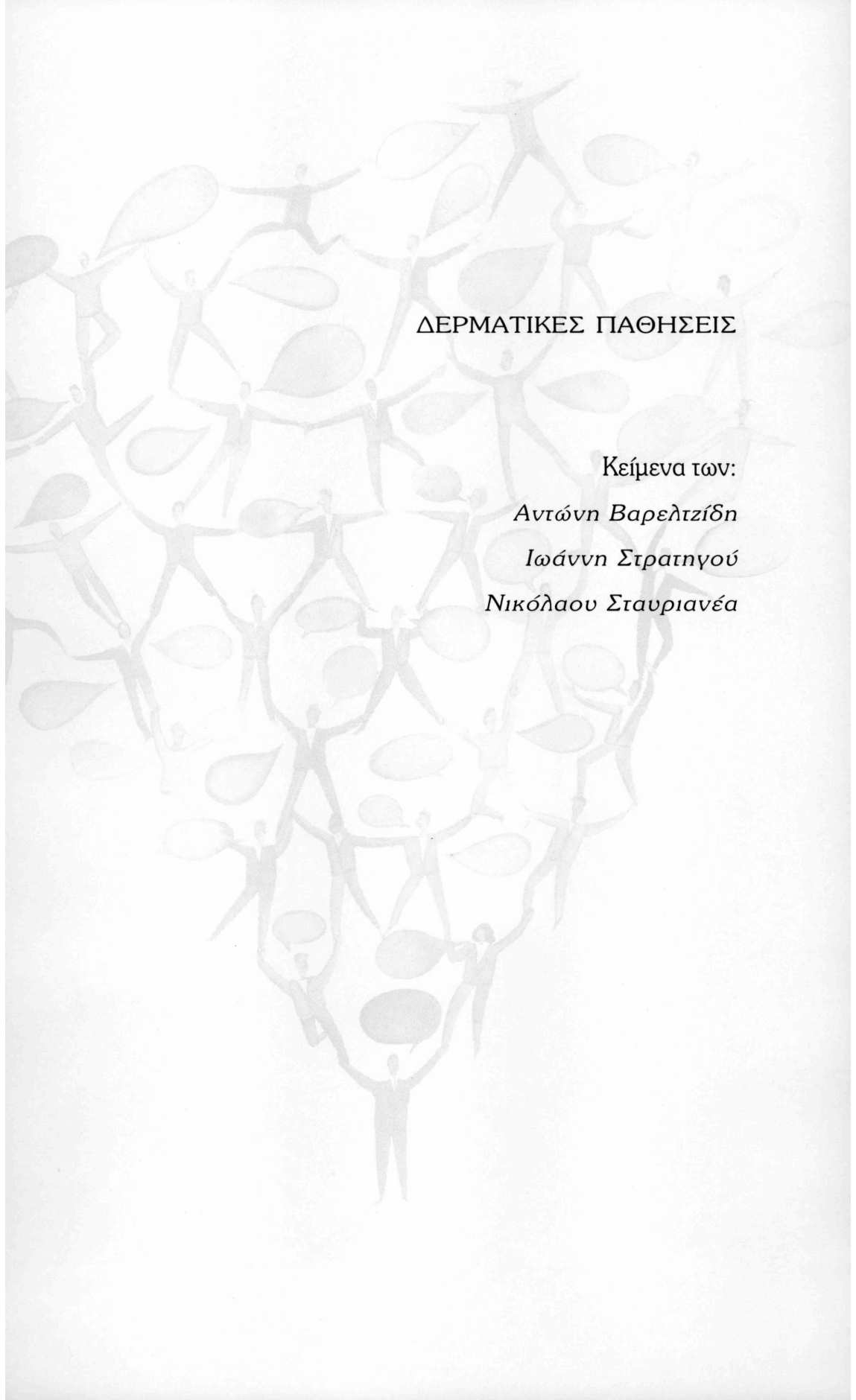
Οι τοποϊσομεράσες είναι κριτικά ένζυμα που χρειάζονται για τον διπλασιασμό του DNA. Οι αναστολείς των τοποϊσομεράσεων I και II μπορεί συνεπώς να δράσουν ως αντινεοπλασματικά φάρμακα. Αντιπροσωπευτικοί αναστολείς της τοποϊσομεράσης I είναι οι καμποθεκίνες (topotecan, irinotecan) και της τοποϊσομεράσης II, οι ανθρακυκλίνες και η ετοποσίδη.

Η απόπτωση είναι ένας προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος που πραγματοποιείται μέσω διαφόρων γονιδίων, μεταξύ των οποίων κριτική θέση κατέχει το P53. Τα κακοήθη κύτταρα διαθέτουν αντί-αποπτωτικούς μηχανισμούς και έτσι μπορεί να επιβιώσουν. Είναι προφανές ότι η ενεργοποίηση του μηχανισμού της απόπτωσης θα είχε ως συνέπεια την άσκηση αντινεοπλασματικής δράσης.

Η νέο-αγγειογένεση είναι μια πολύ σπουδαία διαδικασία για την ανάπτυξη του καρκίνου. Όπως είναι γνωστό, τα διάφορα φυσιολογικά κύτταρα του ανθρώπου παραλαμβάνουν τα θρεπτικά υλικά και το οξυγόνο μέσω των αγγείων του κυκλοφορικού συστήματος. Τα κακοήθη κύτταρα μπορεί να αναπτυχθούν ώπου να φτάσουν μια μάζα διαμέτρου 2-3 εκ., χωρίς να έχουν ανάγκη από δικά τους αγγεία. Όσο όμως αναπτύσσεται ο καρκίνος, τόσο τα κακοήθη κύτταρα χρειάζονται τα δικά τους αγγεία. Η διαδικασία δημιουργίας νέων αγγείων για να τραφεί ο καρκινικός ιστός ονομάζεται νέο-αγγειογένεση. Είναι προφανές ότι οι ουσίες που καταστρέφουν τα αγγεία ή εμποδίζουν τον σχηματισμό νέο-αγγείων μπορεί να δράσουν ως αντινεοπλασματικά φάρμακα. Τέτοιες αγγειογενετικές ουσίες είναι η θαλιδομίδη, η αγγειοστατίνη και αντισώματα εναντίον του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor, VEGF).

Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό των κακοηθών κυττάρων είναι η ικανότητά τους να διεισδύουν στους παρακείμενους ιστούς (διήθηση, invasion) και μέσω των αγγείων να δίνουν εντοπίσεις σε απομακρυσμένες περιοχές (μεταστάσεις).

Για να πραγματοποιηθεί η διείσδυση και οι μεταστάσεις χρειάζονται ουσίες που θα καταστρέψουν τη θεμέλια ουσία (matrix), διευκολύνοντας έτσι την κυκλοφορία των κακοθών κυτάρων προς τους παρακείμενους ιστούς καθώς και την είσοδο και έξοδο από τα αγγεία. Ουσίες που αναστέλλουν τις μεταλλοπρωτεάσες, όπως το marimastat, μπορεί να χρησιμεύουν ως αντινεοπλασματικά φάρμακα.



ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Κείμενα των:

Αντώνη Βαρελιζίδη

Ιωάννη Στρατηγού

Νικόλαου Σταυριανέα

Ψωρίαση: ο πονοκέφαλος του δερματολόγου και του ασθενούς

Αντώνης Βαρελιτζίδης

Ομοσ. Καθηγητής Δερματολογίας,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών



εν υπάρχει πιο πολυπρόσωπη δερματοπάθεια από την ψωρίαση. Όποια παράμετρο κι αν εξετάσουμε, θα εντυπωσιαστούμε από τον πολυμορφισμό και τον αιρετικό της χαρακτήρα: η ποικιλία των κλινικών μορφών, η έκταση των βλαβών, η πορεία και η πρόγνωση της νόσου, καθώς και η μη προβλέψιμη επίδραση της θεραπείας καθιστούν τη συχνή αυτή δερματοπάθεια πραγματικό πονοκέφαλο τόσο για τον ασθενή όσο και για τον γιατρό.

Η ψωρίαση **ορίζεται** ως συνήθης, χρόνια, καλοήθης, ερυθματολεπιδώδης δερματοπάθεια και χαρακτηρίζεται από αυξημένο πολλαπλασιασμό των επιδερμικών κυττάρων. Συχνά προσβάλλει τα νύχια και τις αρθρώσεις.

Η **αιτιολογία** της ψωρίασης παραμένει ακόμη άγνωστη. Σημαντικό ρόλο παίζει η γενετική προδιάθεση, όπως διαπιστώνεται από ορισμένες παρατηρήσεις:

- ▶ Το 1/3 των ασθενών έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό
- ▶ Διαπιστώνεται μεγάλη συχνότητα σε μονοζυγωτικούς διδύμους (65-75%)

- ▶ Υπάρχει μεγάλη συσχέτιση με μείζονα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας HLA (CW6, B13, B17, Bw 57, DR 7)

Ο τύπος της κληρονομικότητας δεν ακολουθεί τους κανόνες του Mendel. Έτσι, ένας γονιός με ψωρίαση έχει πιθανότητα 25% να αποκτήσει παιδί με τη νόσο. Αν και οι δύο γονείς πάσχουν, η πιθανότητα για το παιδί ανέρχεται στο 60%. Η γενετική μεταβίβαση είναι γονιδιακή (γονίδια στα χρωμοσώματα 4,6 και 17). Για την εκδήλωση της νόσου είναι απαραίτητη η επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως:

- ▶ Τραύμα –μηχανικό, φυσικό, χημικό– μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση της ψωριασικής βλάβης (φαινόμενο Koebner ή ισομορφικό φαινόμενο)
- ▶ Λοιμώξεις από κόκκους HIV κ.ά.
- ▶ Φάρμακα (λίθιο, β-αδρενεργικοί αναστολείς, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, αυθελανοσοιακά, ιντερφερόνη)
- ▶ Ορμονικοί παράγοντες (εφηβεία, εμμηνόπαυση)
- ▶ Εποχιακοί παράγοντες (χειμώνας, υγρό και ψυχρό κλίμα)
- ▶ Ψυχογενείς παράγοντες (στρες)

Η παθογένεια της νόσου δεν είναι ξεκάθαρη. Επιγραμματικά μπορεί να λεχθεί ότι η δημιουργία των δερματικών βλαβών είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης ενός πλέγματος γενετικών, βιοχημικών και κυρίως ανοσολογικών μηχανισμών. Σημαντική είναι η συμμετοχή της κυτταρικής ανοσίας με την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων από ορισμένα αντιγόνα ή αυτοαντιγόνα.

Η ψωρίαση προσβάλλει το 2% περίπου του πληθυσμού της Ευρώπης και της Β. Αμερικής. Η επίπτωση είναι ίση στα δύο φύλα. Η ηλικία έναρξης είναι συχνότερη μεταξύ 20 και 40 ετών, αλλά δεν είναι σπάνια η εμφάνιση στην τρίτη ηλικία και σε παιδιά ή βρέφη. Η εμφάνιση στην παιδική ηλικία υποδηλώνει συνήθως δυσμενέστερη πρόγνωση και φτωχότερο αποτέλεσμα της θεραπευτικής προσπάθειας (εικ. 1).

Όπως προαναφέρθηκε, η ψωρίαση παρουσιάζει μεγάλο πολυμορφισμό. Οι κυριότερες **κλινικές μορφές** είναι:

- ▶ Κοινή ή κατά πλάκας ψωρίαση



Εικόνα 1

- ▶ Σταγονοειδής
- ▶ Φλυκταινώδης
- ▶ Ερυθροδερμική
- ▶ Αρθροπαθητική

Κοινή ή κατά πλάκας ψωρίαση: Χαρακτηρίζεται από την παρουσία πλακών ερυθρών, διθημένων, που καλύπτονται από αργυρόχροα λέπια. Είναι ποικίλου μεγέθους και αφορίζονται σαφώς από το περίξ υγιές δέρμα (εικ. 2). Πολλές συνενώνονται και σχηματίζουν μεγάλες πλάκες που καλύπτουν ευρεία επιφάνεια του σώματος. Ένα σημαντικό κλινικό σημείο είναι το φαινόμενο του Koebner ή ισομορφικό φαινόμενο, που συνίσταται στην εμφάνιση ψωριακής βλάβης σε κλινικώς υγιές δέρμα, κατόπιν έστω και ελαφρού φυσικού ή χημικού τραυματισμού.

Η ψωρίαση παρουσιάζει ιδιάζοντα χαρακτηριστικά όταν εντοπίζεται σε ορισμένες περιοχές, υφίστανται δηλαδή **ιδιαίτεροι εντοπισμοί:**

- ▶ Τριχωτό κεφαλής: Πολύ συχνή εντόπιση της νόσου που χαρακτηρίζεται από έντονες ερυθματολεπιδώδεις πλάκες επεκτεινόμενες στο δέρμα του μετώπου, τις οπισθοωτιαίες χώρες και το πρόσωπο (εικ. 3).
- ▶ Πτυχές μηρογεννητικές, υπομαστικές μασχαλιαίες και μεσογλουτιαία αύλακα. Παρουσιάζεται έντονη ερυθρότητα, χωρίς λέπια και συχνά επώδυνες διαβρώσεις (εικ. 4).



Εικόνα 2



Εικόνα 3



Εικόνα 4



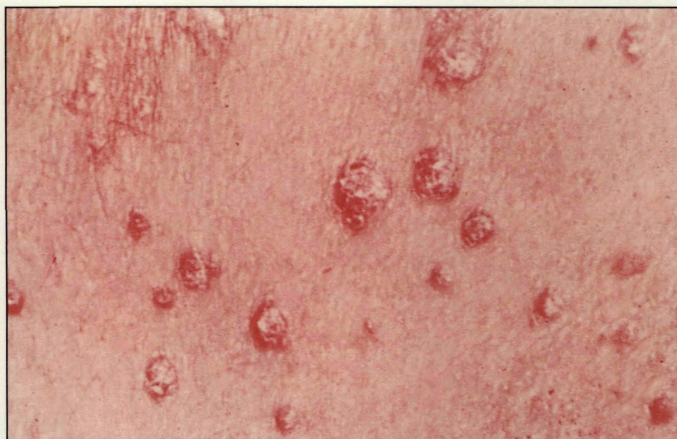
Εικόνα 5

- ▮ Νύχια: Προσβάλλονται σε ποσοστό 25-50% των ασθενών. Μπορεί να είναι η μόνη εκδήλωση της νόσου ή να συνοδεύει δερματικές αλλοιώσεις. Οι συνηθέστερες βλάβες είναι τα βοθρία, δηλαδή τα σικτά εντυμπώματα στην επιφάνεια του νυχιού, η ονυκόλυση που προκύπτει από την αποκόλληση του νυχιού από την κοίτη του (εικ. 5), η υπονύχια υπερκεράτωση, η φλεγμονή και η δυστροφία (εικ. 6).

Σταγονοειδής ψωρίαση: Είναι συχνότερη σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες, εμφανίζεται συνήθως 2-4 εβδομάδες μετά από λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού με β' αιμολυτικό στρεπτόκοκκο. Μπορεί να υποχωρήσει πλήρως σε λίγους μήνες ή μεταπίπτει σταδιακά σε χρόνια κακή ψωρίαση. Χαρακτηρίζεται



Εικόνα 6



Εικόνα 7

από μικρές σταγονοειδείς βλατίδες που εντοπίζονται κυρίως στον κορμό. Παρομοιάζονται με σταγόνες βροχής (εικ.7).

Φλυκταινώδης ψωρίαση: Οφείλεται σε αθρόα άθροιση στην επιδερμίδα πολυμορφοπύρνων λευκοκυττάρων που δημιουργούν φλυκταινίδια. Διακρίνεται στην εντοπισμένη ψωρίαση παλαμών-πελμάτων και στη γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση.

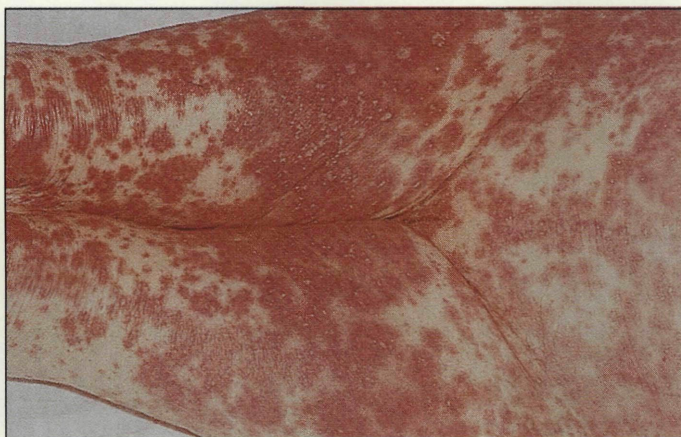
- ▶ Η φλυκταινώδης ψωρίαση παλαμών-πελμάτων χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση φλυκταινιδίων με άσπιο πυώδες υγρό, που αποξηραίνονται και σχηματίζουν κηρίνοφαιες βλατίδες. Παρόμοιες βλάβες εμφανίζονται και στα πέλματα, αρχικά στις καμάρες, επεκτεινόμενες βαθμιαία σε όλο το πέλμα. Προσβάλλει συχνότερα τις γυναίκες και είναι επίμονη με συχνές υποτροπές (εικ. 8).
- ▶ Η γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση (R von Zumbush) χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση μυριάδων φλυκταινιδίων επί εκτεταμένων ερυθρηματώδων πλάκων (εικ. 9). Στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλεται σε κακή θεραπευτική αγωγή, όπως απότομη διακοπή συστηματικώς χορηγουμένων κορτικοστεροειδών ή ερεθιστική τοπική αγωγή. Ενίοτε, προκαλείται από την κύηση είτε από φάρμακα όπως το λίθιο, τα αντισυλληπτικά κ.ά. Η κατάσταση συνοδεύεται από υψηλό πυρετό, έντονο αίσθημα καύσου και άλγους και συστηματικές διαταραχές -αφυδάτωση, ηλεκτρολυτικές ανω-



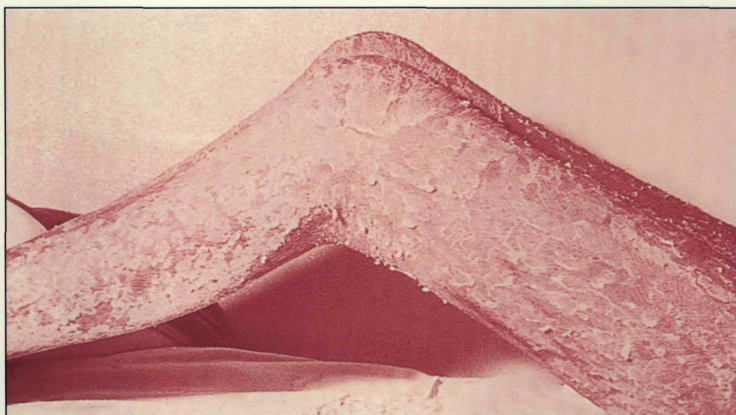
Εικόνα 8

μαλίες, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική δυσλειτουργία και οξεία σωληναριακή νέκρωση των νεφρών. Παλαιότερα υπήρχε μεγάλη θνησιμότητα. Σήμερα με την έγκαιρη, κατάλληλη αγωγή, η πρόγνωση έχει βελτιωθεί σημαντικά.

Ερυθροδερμική ψωρίαση: Αποτελεί σοβαρή μορφή της νόσου και χαρακτηρίζεται από καθολική φλεγμονή του δέρματος. Μπορεί να εμφανιστεί ξαφνικά χωρίς προηγούμενο ιστορικό ψωρίασης, ιδίως σε ηλικιωμένα άτομα, ή να ακολουθήσει κακή θεραπευτική αγωγή, όπως αναφέρθηκε στην παραπάνω μορφή. Το εξάνθημα παρουσιάζει έντονη ερυθρότητα και ποικίλου βαθμού



Εικόνα 9



Εικόνα 10

απολέπιση από μεγάλες εκτάσεις του σώματος (εικ. 10). Συνοδεύεται από γενικά συμπτώματα όπως πυρετός, ρίγος, κακουχία και διαταραχές της θερμορύθμισης, οδηγώντας την υποθερμία ή υπερθερμία ανάλογα με τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Η αγγειοδιαστολή προκαλεί αύξηση της ροής του αίματος στην περιφέρεια, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή κάμψη σε βεβαρημένα άτομα. Επιπλέον, η απώλεια μεγάλων ποσοτήτων λευκωμάτων και σιδήρου από την εκτεταμένη απολέπιση ενδέχεται να προκαλέσει υποπρωτεϊναιμία και αναιμία. Παλαιότερα η πρόγνωση ήταν βαριά. Σήμερα, η ορθή τοπική και συστηματική αγωγή καθώς και η αντιμετώπιση των συστηματικών διαταραχών σώζει τη μέγιστη πλειονότητα των ασθενών.

Αρθροπαθητική ψωρίαση: Το 5-8% των πασχόντων από ψωρίαση εμφανίζουν αρθροπάθεια, σπάνια πριν από την ηλικία των 20 ετών. Το 10% των περιπτώσεων πάσχει από αρθροπάθεια χωρίς δερματικές αλλοιώσεις. Υπάρχουν διάφορες κλινικές μορφές ψωριασικής αρθρίτιδας για τη διάγνωση και θεραπεία των οποίων πρέπει να υπάρχει συνεργασία μεταξύ ρευματολόγου και δερματολόγου.

Όσον αφορά την **πορεία** και την **πρόγνωση** της νόσου, αναφέρουμε χαρακτηριστικά τη ρήση του Hebra, το 1868, ενός από τα «ιερά τέρατα» της Δερματολογίας: «Είναι αδύνατο να προβλέψει κανείς πόσο χρόνο θα διαρκέσει η νόσος του ασθενούς, αν θα έχει υποτροπές και για πόσο διάστημα θα

είναι ελεύθερος από την ψωρίαση». Ύστερα από ενάμιση αιώνα η νόσος παραμένει το ίδιο απρόβλεπτη όπως τότε. Οι υποτροπές εμφανίζονται σε ακανόνιστα χρονικά διαστήματα. Η ύφεση μπορεί να διαρκέσει από λίγες εβδομάδες έως μερικά χρόνια.

Οι ψυχολογικές επιπτώσεις είναι σημαντικές, ενώ επηρεάζουν αρνητικά και την ποιότητα της ζωής. Πολλοί ασθενείς δεν κολυμπούν για να μη φανεί το σώμα τους ή έχουν πρόβλημα στις σεξουαλικές σχέσεις, ιδίως αν υπάρχει εντόπιση στην περιοχή των γεννητικών οργάνων. Η προσβολή του προσώπου δημιουργεί τεράστιο ψυχολογικό πρόβλημα στις κοινωνικές και επαγγελματικές δραστηριότητες του ασθενούς. Κατά κανόνα οι ψωριασικοί κατατρύχονται από το αίσθημα του λεπρού, δηλαδή το σύνδρομο της κοινωνικής απόρριψης. Η ρήση του Rothman είναι χαρακτηριστική: «Πολλές δερματοπάθειες δεν σκοτώνουν αλλά καταστρέφουν τη ζωή».

Ως προς τη **θεραπευτική αντιμετώπιση**, τώρα, και δεδομένου του πολυμορφισμού της νόσου και της ιδιαιτερότητας του κάθε ασθενούς, αναγκαίο είναι ο χειρισμός της θεραπείας να γίνεται από έμπειρο δερματολόγο, ο οποίος θα επιλέξει το σχήμα με βάση ορισμένους παράγοντες – ηλικία του ασθενούς, κλινική μορφή της ψωρίασης, εντόπιση και έκταση του εξανθήματος, επίδραση προηγούμενης αγωγής και βεβαίως κλινική πείρα του θεράποντος ιατρού.

Σήμερα διαθέτουμε σημαντική ποικιλία τοπικών και συστηματικών φαρμάκων και μεθόδων (πιν. 1). Στον πίνακα 2 εκτίθενται οι γενικές αρχές που διέπουν τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου.

Με τον συνδυασμό των διαφόρων φαρμάκων και μεθόδων καθώς και με την εκ περιτροπής θεραπεία (rotation therapy), δηλαδή την ανά διαστήματα αλλαγή της αγωγής ώστε να μειώνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενός εκάστου φαρμάκου, μπορούμε να πετύχουμε, όχι βέβαια την ίαση, αλλά τον ικανοποιητικό έλεγχο της νόσου. Έτσι οι ασθενείς, με όσο το δυνατόν καθαρό δέρμα, μπορούν να ανταποκρίνονται απρόσκοπτα στις κοινωνικές και επαγγελματικές υποχρεώσεις και να διάγουν μια φυσιολογική ζωή.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Τοπική και συστηματική θεραπεία ψωρίασης

▶ Τοπική	- Ανθραλίνη - Κορτικοστεροειδή - Ανάλογα βιταμίνης D - Ταζαροτέν - Κερατολυτικά
▶ Φωτοθεραπεία	- Υπεριώδεις ακτίνες B (290-320 nm) - Υπεριώδεις ακτίνες B «στενού φάσματος» (311 nm) - Φωτοχημειοθεραπεία (PUVA=Psoralens+UVA)
▶ Συστηματική	- Μεθοτρεξάτη - Ρετινοειδή - Κυκλοσπορίνη - Υδροξυουρία

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Γενικές αρχές στη θεραπεία της ψωρίασης

▶ Κοινή ψωρίαση σταθερή, μικρής έκτασης	- Πίσσα - Ανθραλίνη - Καλσιποτριόλη - Ταζαροτέν - Κορτικοστεροειδή
▶ Κοινή ψωρίαση μέτριας έκτασης ή εκτεταμένη σταγονοειδής	Τοπική θεραπεία + - Φωτοθεραπεία (UVB) ή Φωτοχημειοθεραπεία (PUVA)
▶ Ψωρίαση φλυκταινώδης, ερυθροδερμική, αρθροπαθητική	Συστηματική θεραπεία: - Μεθοτρεξάτη - Ασπρεσίνη - Ασπρεσίνη + (PUVA) - Κυκλοσπορίνη

Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα: σημερινά προβλήματα και αυριανές προοπτικές

Ιωάννης Δ. Στρατηγός

Ομοι. Καθηγητής Παν/μίου Αθηνών

Μέχρι τη δεκαετία του '50, τα παραδοσιακά αφροδίσια νοσήματα ήταν πέντε. Σε αυτά στηριζόταν όλο το οικοδόμημα της παραδοσιακής Αφροδισιολογίας. Μετά το τέλος του Δευτέρου Παγκοσμίου Πολέμου και την εμφάνιση της πενικιλίνης και των αντιβιοτικών, βάσιμα υποστηρίχθηκε ότι είχε φθάσει η ώρα της οριστικής εξαφάνισης των αφροδισίων νοσημάτων. Ωστόσο δεν συνέβη κάτι τέτοιο. Αντιθέτως, εκτός από τις επιδημιολογικές εξάρσεις (της σύφιλης κυρίως) σε ορισμένες χώρες, ένας μεγάλος αριθμός άλλων νοσημάτων ενσωματώθηκε επιπλέον στον κατάλογο των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων. Τα νοσήματα αυτά αποδείχθηκε ότι μεταδίδονται μέσω της σεξουαλικής πρακτικής (πίν. I).

Η μετάδοση αυτή, όμως, είναι άλλοτε δεδομένη και άλλοτε δυνητική. Δεν είναι πάντοτε υποχρεωτική. Κατά τα τελευταία χρόνια έγινε σαφές ότι τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα είναι συνυφασμένα με την ύπαρξη της ζωής και τη διαιώνιση του είδους. Αυτή η διαιώνιση στηρίζεται σε ένα είδος βιολογι-

κής αλληλουχίας. Ένας κρίκος αυτής της αλληλουχίας είναι τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (πίν. II).

ΠΙΝΑΚΑΣ I

ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

▶ Σύφιλη	Κλασικά
▶ Βλεννόρροια	παραδοσιακά
▶ Μαλακόν Έλκος	νοσήματα, μεταδιδόμενα
▶ Βουβωνικό και Αφροδίσιο Κοκκίωμα	σχεδόν αποκλειστικά με
▶ Αφροδίσιο ή Βουβωνικό Λεμφοκοκκίωμα ή Νόσος Nicolas Favre	τη σεξουαλική επαφή

ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

▶ Μπ γονοκ. Ουρηθρίτιδα	Έρπης γεννητικών οργάνων
▶ Αιδοϊκολπίτιδα	H.P.V λοίμωξη
▶ Βαλανοποσθίτιδα	Ηπατίτιδα - Β
▶ Πρωτίτιδα Φλεγμονής εντέρου	Μολυσματική Τέρμινθος
▶ Μπ ειδικά έλκη γεννητικών οργάνων	Μολύνσεις από Μεγαλοκυτταροϊό
▶ Φθειρίαση εφηβαίου	
▶ Ψώρα	Σύνδρομο Επίκτητης
▶ Μυκπλασικές μολύνσεις	Ανοσοανεπάρκειας AIDS
	Κλασικό Σάρκωμα Kaposi (?)

ΠΙΝΑΚΑΣ II

Βιολογική Αλληλουχία:

- ▶ Διαιώνιση του είδους
- ▶ Σεξουαλικό ένστικτο
- ▶ Σεξουαλική πράξη
- ▶ Σεξουαλικές συμπεριφορές
- ▶ Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα

Αν ήταν ζητούμενο σήμερα, στην αυγή του 21ου αιώνα, μια ακριβής αποτύπωση της νοσολογικής υπόστασης των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, θα έπρεπε πρωτίστως να επιλυθούν τα παρακάτω προβλήματα:

α) Η κατανόηση και η ακριβής γνώση των διαστάσεων του προβλήματος κατά την παρούσα φάση.

β) Η συγκριτική εκτίμηση με αντίστοιχα συγκρίσιμα στοιχεία των αρχών του περασμένου αιώνα.

γ) Η διατύπωση προοπτικών, προβλέψεων και σχεδιασμών για τις επερχόμενες δεκαετίες βάσει μιας συγκριτικής ανάλυσης ορισμένων βασικών παραμέτρων, με κυριότερες (πίν. III):

ΠΙΝΑΚΑΣ III

Βασικές παράμετροι των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων

- 1) Επιδημιολογική
 - 2) Ιατρό-βιολογική
 - 3) Ιατρό-κοινωνική
 - 4) Ψυχολογική, νομική, οικονομική κ.λπ.
-

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ – ΣΗΜΕΡΑ

Σε μια προσπάθεια χαρτογράφησης των πλέον σημαντικών προβλημάτων της σημερινής κοινωνίας σε σχέση με τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, είμαστε υποχρεωμένοι να επισημάνουμε στοιχεία μείζονος σημασίας –ιατρό-κοινωνικά, επιδημιολογικά, ψυχολογικά, ηθικό-δεοντολογικά κ.ά., εκτός από τα κλινικό-ιατρικά.

ΣΥΦΙΛΗ

Επιδημιολογική Παράμετρος

Αναγνωρίζονται έξι παράμετροι:

1) Επιδημιολογική παράμετρος

Ισχυρή πτωτική ροπή της συχνότητας της νόσου στις προηγμένες χώρες κατά την τελευταία δεκαετία. Εξάιρεση (περιστασιακή) παρατηρείται στις Βαλτικές χώρες και τη Ρωσία.

2) **Ενδεικτική αύξηση** της συχνότητας της συγγενούς σύφιλης και της νευροσύφιλης. (Υπογραμμίζεται ότι δεν υφίσταται κληρονομική σύφιλη, δηλαδή μεταδιδόμενη από το σπερματοζώριο και το ωάριο στο κύημα. Αναγνωρίζεται μόνο η συγγενής σύφιλη, δηλαδή η μεταδιδόμενη από τη μητέρα στο κύημα μέσω του πλακούντα).

3) Τρίτος Κόσμος

Χώρες της Αφρικής (κάτω της Σαχάρας) και της Νοτιοανατολικής Ασίας.

► Επιπολασμός της νόσου 1-2%.

► Μέγας αριθμός κρουσμάτων ετησίως περίπου 12.000.000 νέες μολύνσεις ανά έτος (WHO – 2000) (2 και 3).

4) Ελλάδα

Κατακόρυφη πτώση των επιδημιολογικών παραμέτρων κατά την τελευταία δεκαετία, με παράλληλη ήπια αύξηση των δεικτών του AIDS (4).

5) Syphilis Incognito

Πρόκειται για ένα πολύ σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας, το οποίο αναγνωρίστηκε κατά τα τελευταία χρόνια. Εντελώς τυχαία εντοπίζονται άτομα με θετικές οροαντιδράσεις (βεβαιωμένη μόλυνση), τα οποία όμως δεν γνώριζαν πού, πώς ούτε πότε μολύνθηκαν και ουδέποτε υποβλήθηκαν σε οιαδήποτε θεραπευτική αγωγή.

Τα άτομα αυτά είναι προφανές ότι βρίσκονται ενώπιον μιας σαφώς υπολογιζόμενης πιθανότητας να νοσήσουν μετά από ορισμένα χρόνια από μη ανατάξιμες βλάβες, όπως η νευροσύφιλη και η καρδιαγγειακή σύφιλη (5).

6) Σύφιλη και AIDS

1) Ένα πολύ σοβαρό σημείο είναι η αυξημένη πιθανότητα μόλυνσεως με τον HIV ατόμων που έχουν ένα ή περισσότερα σεξουαλικά μεταδιδόμενα

νοσήματα και κατά κύριο λόγο σύφιλη. Υπολογίζεται ότι η HIV μόλυνση είναι 3-5 φορές συχνότερη σε σύγκριση με άτομα μη φέροντα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (WHO 2000) (3).

2) Η κλινική διαδρομή της συφιλιδικής λοίμωξης είναι πολύ βαρύτερη σε HIV θετικά άτομα από εκείνη που παρατηρείται σε μη μολυσμένα, π.χ. επί πρωτογόνου και δευτερογόνου σύφιλης εμφανίζεται βαρύτερη συμπτωματολογία που προσομοιάζει με εκείνη της νευροσύφιλης και της πρώιμης κακοήθους σύφιλης.

Τούτο οφείλεται στη συνυπάρχουσα ανοσοκαταστολή (6).

ΒΛΕΝΝΟΡΡΟΙΑ

Η γονοκκική λοίμωξη εμφανίζει κατακόρυφη πτώση στις προηγμένες χώρες, στις οποίες συγκαταλέγεται και η χώρα μας. Αντιθέτως, στις αναπτυσσόμενες χώρες (Αφρική) ο έπιπολασμός υπολογίζεται σε 1,8% για τους άνδρες και 2,8% για τις γυναίκες ηλικίας 15-49 ετών.

Ο αριθμός νέων κρουσμάτων στις χώρες αυτές υπολογίζεται σε 50.000.000 ετησίως (WHO 2000) (2 και 3).

Υπογραμμίζεται ότι ο κίνδυνος επέκτασης της μόλυνσης αυτής είναι απρόσμενος λόγω της ευχερούς μετακίνησης των πληθυσμών.

ΜΗ ΕΙΔΙΚΗ ΟΥΡΗΘΡΙΤΙΔΑ – ΠΥΕΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Ένα σημείο που φαίνεται να έχει παραμεληθεί είναι η επικέντρωση ενδιαφέροντος σε δευτερευούσης σημασίας σεξουαλικά μεταδιδόμενες μολύνσεις. Αυτές οφείλονται σε διάφορους μικροοργανισμούς, όπως τα *chlamydia trachomatis*, *ureaplasma urealiticum* και *mycoplasma*. Η κλινική συμπτωματολογία είναι ήπια και η μεταδοτικότητα δυνητική.

Όμως μερικοί από αυτούς τους μικροοργανισμούς είναι ιδιαίτερα ύπουλοι ως προς τη βιολογική συμπεριφορά τους (*chlamydia*). Επιπλοκή μια τέτοιας λοίμωξης με σοβαρές συνέπειες είναι η πυελική νόσος.

ΕΡΠΗΣ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ

Η μόλυνση με τον ιό του έρπητα είναι συχνή, αν και στις περισσότερες χώρες δεν είναι δηλούμενο νόσημα. Η HSV λοίμωξη έχει καλώς μελετηθεί και είναι επαρκώς γνωστή. Ωστόσο, μεγάλη περίσκεψη χρειάζεται ως προς το timing της θεραπείας. Σε αυτό το σημείο γίνονται πολλές φορές λάθη (2).

HPV ΛΟΙΜΩΞΗ (ΚΟΝΔΥΛΩΜΑΤΑ)

Κατά τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί μεγάλη προσοχή σε αυτό το σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα. Η ογκογενετική επίδραση ορισμένων τύπων του ιού είναι καλώς τεκμηριωμένη (ιοί N.16, 18, 32, 34).

Εντούτοις, έχει διαπιστωθεί μια κάποια σύγχυση και εν προκειμένω ο στόχος των επερχομένων προσπαθειών είναι η προοπτική διευκρινίσεων. Κι αυτό επειδή αφενός δεν είναι όλοι οι ιοί ογκογόνοι της ίδιας οικογένειας (σήμερα υπολογίζεται ότι αριθμούν περίπου 100 διαφορετικούς τύπους) και αφετέρου διότι υπάρχουν αναπάντητα ερωτήματα. Ας εξετάσουμε μερικά.

Εάν διαπιστωθεί η λοίμωξη με ογκογόνο τύπο ιού, τότε χρειάζεται ή όχι εφαρμογή θεραπευτικής αγωγής; Εάν αποφασισθεί ότι χρειάζεται, τότε ποια θα είναι η κατάλληλη ηλικία της ασθενούς και ποια θα είναι τα βασικά κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια; Έχουν διαπιστωθεί υπερβολές στον θεραπευτικό τομέα.

Νομίζω ότι είναι αναγκαία η διατύπωση «βασικών αρχών θεραπείας» (Guide Lines), σαφώς τεκμηριωμένων και επιστημονικώς τρόπον τινά επιβεβλημένων. Τόσο στη HSV όσο και στη HPV λοίμωξη υπάρχουν πολλά ερωτηματικά και πολλοί τομείς προς ανίχνευση. Ένας από αυτούς είναι η παραγωγή εμβολίων.

HIV-ΛΟΙΜΩΞΗ (6)

Η καταστροφική διασπορά του AIDS ανά την υφήλιο προκάλεσε, τουλάχιστον στην αρχή, αισθήματα φρίκης και φόβου. Ωστόσο, κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχουν επιτευχθεί τόσα πολλά αναφορικά με την εν λόγω νόσο όσο σε καμία άλλη από πλευράς χρονικών διαστάσεων.

Κατά την τελευταία πενταετία, με την ανάπτυξη διαγνωστικών μεθόδων μεγάλης ευαισθησίας (Nucleic Acid Amplification Testing System) αφενός και την εφαρμογή θεραπευτικών μεθόδων με συνδυασμούς αντιρετροϊκών φαρμάκων HAART αφετέρου, καθίσταται προφανές ότι η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου είναι κατά πολύ ευκολότερη. Εξάλλου, ένα μεγάλο απόθεμα εμπειριών συνδυάζεται με μια διαρκή επιστημονική πρόκληση. Παρά ταύτα, συνεχώς αναπτύσσονται νέοι ορίζοντες και ερωτηματικά με απίθανο εύρος. Εδώ πρέπει να σημειωθεί η πρόσφατη συσχέτιση του κλασικού σαρκώματος Kaposi με τον ιό HHV-8.

Έχοντας υπόψη όλα τα προηγούμενα, η διατύπωση ορισμένων προοπτικών σε ό,τι αφορά βασικές αρχές θεραπείας καθίσταται αναγκαία.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ – ΑΥΓΗ 21ΟΥ ΑΙΩΝΑ

Ο όρος Αφροδισιολογία έχει ως γνωστόν ξεπερασθεί και έχει αντικατασταθεί, ανεπιτυχώς κατά τη γνώμη μου, από άλλους όρους, όπως Genitourinary Medicine, Sexually Transmitted Diseases (STD) ή Sexually Transmitted Infections (STI). Τα προαναφερόμενα νοσήματα όμως έχουν παύσει προ πολλού να αποτελούν ένα αμιγώς ιατρό-βιολογικό πρόβλημα.

Οι ορίζοντες γύρω από τη μελέτη των νοσημάτων αυτών έχουν διευρυνθεί υπέρμετρα. Ας εξετάσουμε αναλυτικότερα τις προοπτικές που ανοίγονται μπροστά μας:

- 1) Η πρώτη, από πρακτικής πλευράς, προοπτική είναι η **ταξινόμηση** των νοσημάτων της περιοχής των εξωγεννητικών οργάνων. Υπάρχουν πολλές δερματοπάθειες, εκδηλώσεις συνδρόμων, νεοπλασματικές εκδηλώσεις της περιοχής των εξωγεννητικών οργάνων που δεν έχουν καμία σχέση με οιαδήποτε λοίμωξη. Ο προσερχόμενος ασθενής δεν ενδιαφέρεται να μάθει από ποιο ακριβώς μικρόβιο έχει προσβληθεί, αλλά εάν ο ιατρός γνωρίζει τη δουλειά του, οπότε θα είναι ικανός να του εξηγήσει από τι πάσχει και πώς θα τον θεραπεύσει. Η κλινική ασάφεια οδηγεί σε πλάνη ή σε εμπειρικούς χειρισμούς.
- 2) Δεύτερη προοπτική για τη χώρα μας είναι η **επιδημιολογική καταγραφή** των νοσημάτων αυτών. Είναι παντελώς απαράδεκτο να μην υπάρχει

ένα σύστημα επιδημιολογικής καταγραφής και ελέγχου στη χώρα μας, παρά τις σποραδικές μελέτες που προέρχονται από το Νοσοκομείο «Α. Συγγρός». Ειλικρινά διερωτώμαι πώς παρουσιάζονται οι εκπρόσωποι του Υπουργείου Υγείας σε διεθνή fora και συνέδρια και τι είδους πληροφορίες παρέχουν. Εξάιρεση στην Ελλάδα αποτελεί το σύστημα Επιδημιολογικού Ελέγχου για το AIDS, το οποίο εξ αρχής οργανώθηκε σε σωστές βάσεις και εξακολουθεί να λειτουργεί άψογα.

3) Η τρίτη προοπτική αναφέρεται στην τεράστια **διακίνηση πληθυσμών**, ιδίως πολιτικών και οικονομικών προσφύγων. Είναι ευρέως γνωστό ότι σε περιόδους πολέμων και βίαιης διακίνησης πληθυσμών παρατηρείται έξαρση των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων. Δεν έχει εκπονηθεί ακόμη ένα σύστημα υγειονομικού ελέγχου με κανόνες πρόληψης επιδημιολογικής παρατήρησης και περίθαλψης. Η κάθε χώρα αυτοσχεδιάζει και οι οδηγίες της WHO έχουν μονάχα συμβουλευτικό χαρακτήρα.

4) Η τέταρτη προοπτική δίνει έμφαση στην **πρόληψη** μέσω της **ενημέρωσης**. Αυτό φαίνεται να επιτυγχάνεται στις προηγμένες χώρες και στη χώρα μας σε ό,τι αφορά το AIDS.

Στην Αφρική όμως επικρατεί το χάος. Υπολογίζεται ότι στα 10 άτομα οι 2 είναι HIV οροθετικοί (*Καθημερινή* 24/3/02, «Γιατροί χωρίς Σύνορα»).

Προσωπικά, αισθάνομαι δέος μπροστά στη βιολογική καταστροφή του ανθρωπίνου είδους στις προκείμενες χώρες και δεν αμφιβάλλω εάν αυθαίρετες δογματικές προτάσεις είναι ικανές να δώσουν λύσεις.

5) Όσον αφορά, τέλος, τα **ανθρώπινα δικαιώματα και τις νομικές ευθύνες**, αληθεύει ότι πολλές φορές ενεργούμε σωστά, δυστυχώς όμως όχι πάντοτε.

Το ιατρικό λειπούργημα είναι σύμφυτο με τον σεβασμό στον άνθρωπο και στα δικαιώματά του. Ο σεβασμός προς τον άνθρωπο συνάδει ή μάλλον απορρέει από τον Ιπποκράτειο όρκο. Τούτο όμως δεν ισχύει παρά για ελάχιστους ίσως ιατρούς και για πλείστους όσους άλλους επαγγελματίες υγείας. Είναι αναγκαία η ενδυνάμωση της εκστρατείας για τον σεβασμό του ανθρώπου και ιδίως του ασθενούς ατόμου.

Τελειώνοντας, θα ήθελα να υπογραμμίσω άκρως αναγκαία σε διεθνές επίπεδο θέσπιση νομοθετικού πλαισίου, ώστε να προστατεύονται άτομα κοινωνικά εκτεθειμένα στην εκ προθέσεως ή έστω εξ αμελείας μετάδοση του HIV, γεγονός που σχεδόν προδικάζει αναπηρία ή θάνατο. Έχουμε αρκετά παραδείγματα σκόπιμης μετάδοσης του ιού.

Είναι προφανές λοιπόν ότι η σύγχρονη Αφροδισιολογία δεν εμφανίζεται στις αρχές του 21ου αιώνα ως μια επιστήμη του χώρου των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, ή έστω λοιμώξεων, αποκλειστικά με την ιατρό-βιολογική έννοια. Οι εξαιρετικώς υψηλού μεγέθους και ποιότητας ιατρό-βιολογικές επιτεύξεις συνδυάζονται και αλληλοσυνδέονται με αντίστοιχες διεθνείς επιδημιολογικές αναλύσεις, με κοινωνικές, οικονομικές, νομικές και άλλες παραμέτρους. Κρίνω ότι κάτω από αυτό το πρίσμα επιβάλλεται να ξεκινήσουν οι αντίστοιχες δραστηριότητες των διεθνών οργανισμών και των πολιτών στην αυγή του 21ου αιώνα.

Είναι σαφές ότι πορευόμαστε στον 21ο αιώνα και τη νέα χιλιετία με ένα μεγάλο κεφάλαιο γνώσεων, πρακτικών και δεξιοτήτων αναφορικά με τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα. Βάσει των προαναφερόμενων γνώσεων και εμπειριών, θα πρέπει να εστιάσουμε την προσοχή μας σε ειδικά σημεία και συγκεκριμένες προοπτικές έργου και δράσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Στρατηγός Ι., «Εισαγωγή εις την Κλινική Αφροδισιολογία», στο *Αφροδισιολογία*, εκδ. Μ. Παρισιάνου, Αθήνα, 2003.
2. Κατούλης Α, Κουμαντάκη Ε., Καλαποθάκη Β., «Επιδημιολογία Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων», στο *Αφροδισιολογία*, εκδ. Μ. Παρισιάνου, Αθήνα, 2003.
3. WHO Report, 26-2-2000.
4. Στρατηγός Ι., Τζάλα Ε., Χασάπη Β., κ.ά., «Επιδημιολογική πορεία επιλεγμένων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων στην Ελλάδα στη διάρκεια των 23 ετών (1974-1996)», *Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας*, 11(2000), 171-177.

5. Stratigos J., Katoulis AI, Hasapi V., Stratigos A, et al, "An epidemiological Study of Syphilis Incognito an Emerging Public Health Problem in Greece", *Arch.Demat.*, 137(2001), 157-160.
6. Παπαρίζος Β, Ζαγοραΐος Γ., Παπασταμόπουλος Β., «AIDS – Γενική πορεία της νόσου-Σταδιοποίηση Πρωτολοίμωξη, Κλινική εμφάνιση, Επιπλοκές Θεραπείας», στο *Αφροδισιολογία*, εκδ. Μ. Παρισιάνου, Αθήνα, 2003.

Μυκητιάσεις

Νικόλαος Σταυριανέας

*Αναπλ. Καθηγητής Δερματολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός*

Αποτελεί ιδιαίτερη τιμή για μένα να είμαι εδώ μαζί σας σήμερα. Βεβαίως οφείλω να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον εκλεκτό φίλο καθηγητή κ. Σέκερη τον οποίο ιδιαίτερος αγαπώ και εκτιμώ, στην κα Γραμματικοπούλου που οργάνωσε με υποδειγματικό τρόπο την όλη εκδήλωση και βεβαίως στην εταιρεία Novartis. Πιστεύω ότι μόνο συγκαρπητήρια αξίζουν σε ανάλογες πρωτοβουλίες, που δείχνουν την ευαισθητοποίηση απέναντι στο ζήτημα της προβολής κοινωνικών θεμάτων. Ακόμα, νιώθω ιδιαίτερη χαρά γιατί η ομιλία μου έπεται των εισηγήσεων φημισμένων και αγαπημένων μου δασκάλων –κ.κ. Στρατηγός και Βαρελιζίδης–, που έχουν συνδράμει ουσιαστικά στην καριέρα μου.

Απόψε θα εξετάσουμε το ζήτημα των μυκήτων. Η παθολογία των μυκήτων έχει ευρύτατες διαστάσεις, αφορά όλες τις ηλικίες και, καθώς αυξάνεται το προσδόκιμο της ζωής, μέλλεται να γίνεται ολοένα και πιο αισθητή. Επιπλέον, αυξάνονται οι ιατρικές παρεμβάσεις που αφορούν τη λεγόμενη ιατρική ανοσοκαταστολή, παράγοντας που ευνοεί τις μυκητιάσεις: η αυξημένη λήψη αντιβιοτικών κι η συχνότερη εμφάνιση του διαβήτη συμπύπτουν με την επίρρωση των

μυκητιάσεων. Όσον αφορά την ανοσοκαταστολή του έπιζ, ανάμεσα στις άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις αναπτύσσονται και οι μύκητες, που συχνά παρουσιάζουν ιδιαίτερη εικόνα και συμπτωματολογία.

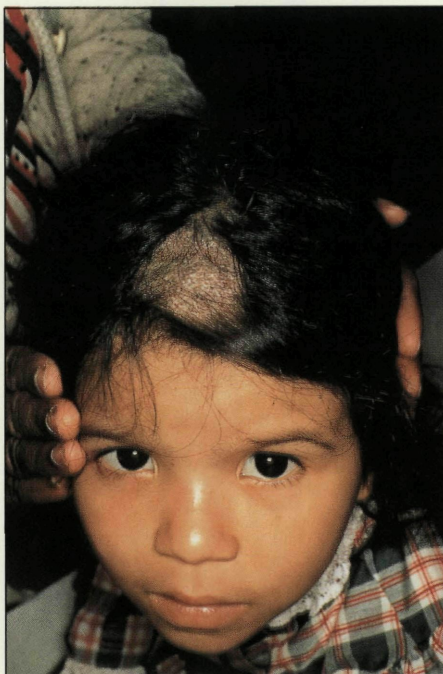
Υπάρχουν πολλά είδη μυκήτων, καθώς πρόκειται για ένα πολύ διαδεδομένο παθογόνο στοιχείο. Οι μύκητες είναι μονοκύτταροι ή πολυκύτταροι ευκαιριακοί μικροοργανισμοί, ιδιαίτερα εξαπλωμένοι στο νερό, στη φύση, γύρω από τις ρίζες των δέντρων και στα φυλλώματα των δέντρων, που προσβάλλουν τα φυτά, τα ζώα και τον άνθρωπο.

Τα διάφορα είδη μυκήτων κατατάσσονται σε κατηγορίες, οικογένειες, τάξεις και είδη. Λόγω έλλειψης χρόνου, δεν θα ασχοληθούμε με το σύνολο των μυκήτων αλλά μόνο με κάποιες επιμέρους μυκητιάσεις που είναι πιο συχνές και αφορούν την ανθρώπινη παθολογία.

Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις των μυκητολόγων, ο αριθμός των μυκήτων υπολογίζεται σε 250.000 μέχρι και 1.500.000, ανάλογα με την εκάστοτε περιοχή. Βεβαίως πολλοί λίγοι, ίσως μόλις περισσότερα από 100 στελέχη, αφορούν την ανθρώπινη παθολογία. Στη χώρα μας συχνότερα εμφανίζονται οι επιφανειακοί μύκητες και οι επιφανειακές μυκητιάσεις, που διακρίνονται στις δερματομυκητιάσεις και στις καντινιτιάσεις.

Οι δερματομυκητιάσεις αφορούν τα δερματόφυτα. Υπάρχουν πολλά στελέχη και πολλά είδη δερματοφυτών. Έχουμε επίσης τις επιφανειακές και τις εν τω βάθει μυκητιάσεις: οι πρώτες σχετίζονται με την προσβολή της επιδερμίδας, των τριχών και των βλεννογόνων όπως επίσης και των ονύχων, ενώ οι δεύτερες αφορούν το χόριο, το υπόδερμα και τα άλλα υποδόρια όργανα. Οι επιφανειακές μυκητιάσεις διακρίνονται στις δερματομυκητιάσεις, που οφείλονται σε δερματόφυτα, και στους ζυμομύκητες. Μια ευκολονόπη ταξινόμηση είναι να διακρίνουμε ανθρωπόφιλα στελέχη, ζωόφιλα στελέχη και γαιοφιλα. Τι σημαίνει αυτό; Κατά πρώτον υπάρχουν μύκητες που μεταδίδονται από άνθρωπο σε άνθρωπο, κατά δεύτερον υπάρχουν μύκητες που βρίσκονται στο τρίχωμα των κατοικίδιων συνήθως ζώων από τους οποίους ενδέχεται εξίσου να μολυνθεί ο

άνθρωπος και τέλος υπάρχουν τα γαιόφιλα στελέχη που από τα φυτά και τα δέντρα μπορεί επίσης να μεταδοθούν στον άνθρωπο. Ανάλογα με τις περιοχές όπου εμφανίζονται οι μυκητιάσεις, μπορούν να διακριθούν σε μυκητιάσεις που εκδηλώνονται στο τριχωτό της κεφαλής (εικ. 1) (κυρίως αφορούν τα παιδιά και σπάνια τον ενήλικα), στην περιοχή του γενιού (εικ. 2) και το μουστάκι, στον κορμό (εικ. 3), το πρόσωπο, τις μηρογενικές πτυχές, τα άκρα και βεβαίως τα νύχια.



Εικόνα 1
Μυκητίαση τριχωτών κεφαλής σε παιδί



Εικόνα 2



Εικόνα 3

Η χρήση βιομηχανικών υλικών, οι τρόποι ενδύσεως και υπόδησης της σύγχρονης ζωής, οι απορρυπαντικές ουσίες, τα αντισηπτικά σαπούνια, η χρήση αντιβιοτικών και ανοσοκατασταλτικών είναι παράγοντες που ευνοούν τις μυκητιάσεις (πίν. I).

Στην εποχή μας υπάρχουν αίσίως αποτελεσματικές θεραπείες. Σε παλαιότερες εποχές, όμως, οι άνθρωποι επινοούσαν τρομακτικές μεθόδους για να θεραπεύσουν τους μύκητες, όπως επάλειψη με καυτή πίσσα για αποψίλωση του τριχωτού της κεφαλής σε παιδιά που είχαν μολυνθεί και ακτινοβο-

λία του τριχωτού της κεφαλής με αποψιλωτικές δόσεις των ακτινών Ρένγκεν (πίν. II). Σε πολυάριθμες ανάλογες περιπτώσεις, πολλά χρόνια μετά, αναπτύσσονται καρκίνοι βασοκυτταρικοί και ανθοκυτταρικοί στο έδαφος αυτών των

Επιπολής Μυκητιάσεις - Μεταβολές Κλινικών Εκδηλώσεων

- ◆ Χρήση βιομηχανικών υλικών
- ◆ Απορρυπαντικών ουσιών
- ◆ Αντισηπτικών σαπουνιών
- ◆ Αντιβιοτικών
- ◆ Ανοσοκατασταλτικών

Πίνακας I

Θεραπεία Επιπολής Μυκητιάσεων Ιστορικά Δεδομένα

Αρχές του αιώνα

- ♦ Ζέουσα πίσσα στο κεφάλι - Αποψίλωση

Μέσα του αιώνα

- ♦ Ακτινοβολήση της κεφαλής - Αποψίλωση

Ι.Δ. Στρατηγός, 20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο, Αθήνα 1994

Πίνακας II

ακτινοβοληθέντων επιφανειών του τριχωτού της κεφαλής. Βλέπουμε λοιπόν πόσο καταστροφικές και αδέξιες ήταν αυτές οι παλιές θεραπείες.

Α. ΔΕΡΜΑΤΟΦΥΤΙΕΣ

Όπως αναφέρθηκε, οι μύκητες που προκαλούν τις δερματοφυτίες ταξινομούνται σε τρεις μεγάλες ομάδες (γένη):

- 1) Τα τριχοφύτα (εντοπίζονται στο δέρμα, τις τρίχες και τα νύχια)
- 2) Τα μικρόσπορα (εντοπίζονται στο δέρμα και το τριχωτό της κεφαλής)
- 3) Τα επιδερμόφυτα

Θα εξετάσουμε τον επιπολασμό των δερματομυκητιάσεων ανάλογα με την εντόπιση των μυκήτων που τις προκαλούν.

1. ΚΕΦΑΛΗ

α) *Τριχοφυτία του τριχωτού της κεφαλής*. Οφείλεται στα διάφορα είδη του τριχοφύτου κι είναι νόσος κυρίως της παιδικής ηλικίας. Κατά περιέργο τρόπο, θεραπεύεται αυτόματα με την αρχή της ήβης. Σπανίως παρατηρείται σε ενήλικους και είναι μεταδοτική. Ο μύκητας προσβάλλει το στέλεχος της τρίχας και φθάνει μέχρι τη ρίζα (ενδόθριξ), χωρίς να μένουν ουλές εκτός αν υπάρχει δευ-

τερογενής μόλυνση από κοινά μικρόβια. Κλινικώς εμφανίζονται μικρές ερυθροματώδεις κυκλικές πλάκες με λεπτή απολέπιση ή μεγαλύτερες πολυκυκλικές που σχηματίζονται από τη συνένωση μικρών πλακών. Οι τρίχες είναι κομμένες σε διάφορο ύψος, μερικές δε στο ύψος του δέρματος του τριχωτού της κεφαλής. Μεταξύ αυτών υπάρχουν και υγιείς τρίχες. Η διάγνωση είναι κλινική και εργαστηριακή (άμεση εξέταση, καλλιέργεια), γίνεται δε διαφορετική διάγνωση από τη σημηγατορροϊκή δερματίτιδα, τη γυροειδή αλωπεκία, την ψωρίαση, την τριχοπλλομανία κ.λπ.

Το κνήριον του Κέλσου ή έμπυος τριχοφυτία είναι κλινική μορφή της τριχοφυτίας. Εντοπίζεται στους ενήλικους, κυρίως στο γένειο και στα παιδιά στην κεφαλή. Χαρακτηρίζεται συνήθως από μία (σπάνια 2 ή 3) βλατιδοοζώδη πλάκα που καλύπτεται από φλυκταινίδια και μελπόχροες εφελκίδες. Το περιεχόμενο είναι μυκητύλλια και σπάνια νεκρά κύτταρα και τρίχες· αν πιέσουμε την πλάκα από τα πλάγια εξέρχονται σταγονίδια πύου από τα στόμια των τριχοσημηγατογόνων θυλάκων. Σπάνια θα πρέπει να γίνει διαφορετική διάγνωση (δ.δ.) από τον δοθίνα ή από άλλη μορφή πυοδερματίτιδας. Η παρατηρούμενη αυτόματη ίαση αποδίδεται στην καταστροφή της τρίχας και την έλλειψη της απαραίτητης κερατίνης για τη διατροφή των μυκήτων. Μετά τη θεραπεία ενδέχεται να παραμείνουν ουλές.

β) *Μικροσπορία του τριχωτού της κεφαλής* (βλ. εικόνα 1, σελ. 71). Οφείλεται κυρίως στα μικρόσπορα *audouinii* που προέρχεται από τον άνθρωπο και *canis* από τα ζώα. Είναι εξώτρυκα και ενδότρυκα και δίνουν ζωηρό πράσινο φθορισμό με τη λυχνία του Wood.

Κλινικώς παρατηρούνται μία ή συνήθως περισσότερες πλάκες στρογγυλές ή ωοειδείς (όταν ενωθούν πολλές μαζί γίνονται πολυκυκλικές) και καλύπτονται από λεπτά λέπια. Οι τρίχες είναι κομμένες σχεδόν όλες στο ύψος της επιφάνειας του δέρματος, έχουν χρώμα υπόφαιο και αποσπώνται χωρίς αντίσταση. Χωρίς θεραπεία η ίαση είναι αυτόματη κατά την ήβη και δεν εγκαταλείπονται ουλές. δ.δ. θα γίνει από την τριχοφυτία, την ψωρίαση, την πιτυρίαση του τριχωτού της κεφαλής κ.λπ.

γ) *Η Αχωρ του τριχωτού της κεφαλής* είναι μια πολύ μεταδοτική νόσος που οφείλεται στο τρικόφυτο *schoenleini*. Σήμερα είναι σπάνια και παρατηρείται

μόνο σε περιοχές όπου δεν τηρούνται στοιχειώδεις κανόνες υγιεινής. Μεταδίδεται άμεσα ή έμμεσα, κυρίως με κοινή χρήση κτενών. Προσβάλλει συχνότερα τα παιδιά αλλά και τους εφήβους ή ενήλικους και δεν υπάρχει τάση αυτόματης ίασης αν μείνει χωρίς θεραπεία. Κλινικώς εμφανίζονται αρχικά μικρές ερυθρές κηλίδες, επί των οποίων μετά 2-3 εβδομάδες δημιουργούνται οι χαρακτηριστικές βλάβες, τα σκυφία. Είναι κυπελλοειδείς εμβαθύνσεις της επιδερμίδας, στρογγυλές, διαμέτρου 1-2 κιλ., έχουν χρώμα κιτρινόφαιο και χαρακτηρισικά δυσάρεστη οσμή. Περιέχουν μυκητύλλια και σπόρια του άχορα, ως και νεκρά επιδερμιδικά κύτταρα, στις θέσεις δε αυτές δημιουργείται νέκρωση γι' αυτό και παρατηρούνται ουλές μετά την υποχώρηση των βλαβών. Πολλά σκυφία ενώνονται και σχηματίζουν μεγάλες εφελκιδώδεις επιφάνειες με φλεγμονώδη αντίδραση.

Οι τρίχες είναι ξηρές, αλαμπίες και αποχρωματισμένες, αποσπώνται εύκολα και με τη λυχνία του Wood δίδουν ωχρο πράσινο φθορισμό. Εκτός από την τυπική αυτή μορφή του άχορα αναφέρονται και παραλλαγές όπως η πιτυριασική μορφή, η κηρώδης και η παπυροειδής.

2. ΔΕΡΜΑ

α) *Τριχοφυτία του ψιλού δέρματος*. Τα διάφορα είδη τριχόφυτου προσβάλλουν και τα παιδιά και τους ενήλικους. Η νόσος αρχίζει σαν μικρή ρόδινη λεπιδώδης βλατίδα που μεγαθύνεται προς την περιφέρεια ενώ οι βλάβες στο κέντρο της πλάκας που σχηματίζεται, ιώνται. Το σχήμα των πλακών είναι χαρακτηριστικά στρογγυλό ή πολυκυκλικό (αν συνενωθούν πολλές πλάκες) και η περιφέρεια είναι ερυθρή και φυσαλιδώδης. Η διάγνωση είναι συνήθως εύκολη, σε δύσκολες περιπτώσεις γίνεται εργαστηριακώς με όλους τους τρόπους αναζήτησεως των μυκήτων. Επί μόλυνσεως με τριχόφυτο *schoenleini* δημιουργούνται συνήθως μονήρη σκυφία και δεν εγκαταλείπουν ουλές.

β) *Επιδερμοφυτία*. Οφείλεται στο επιδερμόφυτο *floccosum* ή *curis* του οποίου το χαρακτηριστικό είναι ότι αναπτύσσεται μόνο στην κεράτινη σιβάδα της επιδερμίδας και δεν προσβάλλει τρίχες ή νύχια. Ανάλογα με την εντόπιση διακρίνουμε:

β₁) Το *παρυφώδες έκζεμα ή βουβωνική επιδερμοφυτία*. Η νόσος είναι συχνότερη στους άνδρες, εμφανίζεται με τη μορφή ερυθματώδους πλάκας μονόπλευρης ή αμφοτερόπλευρης, η οποία επεκτείνεται στην περιφέρεια, ενώ το κέντρο τείνει προς ίαση ή γίνεται μελαγχρωματικό. Η επιφάνεια της πλάκας καλύπτεται από λεπτά λέπια και εφελκίδες, η δε περιφέρεια είναι φυσαλιδώδης. Η νόσος εντοπίζεται συνήθως στις μηρογεννητικές πτυχές και επεκτείνεται συχνά στους μηρούς, στο όσχεο και το περίνεο. Κατά τη συνηθισμένη αυτή εντόπιση το επιδερμόφυτο μπορεί ακόμα να επεκταθεί στις μασχάλες, τις υπομαζικές πτυχές και στις μεσοδακτύλιες πτυχές χεριών και ποδιών. Έχει εξάρσεις και υφέσεις και χωρίς θεραπεία έχει μεγάλη διάρκεια. Η διάγνωση γίνεται κλινικώς και εργαστηριακώς η δε διαφορική διάγνωση γίνεται από το παράτριμμα, το ερύθρασμα, την ψωρίαση, την τριχοφυτία του ψιλού δέρματος και την καντιντίαση των μηρογεννητικών πτυχών.

β₂) Η επιδερμοφυτία των μεσοδακτύλιων πτυχών είναι μια συχνή και επίμονη δερματομυκητίαση, παρατηρείται συνήθως στους άνδρες και ιδίως σε αθλητές –εξ ου και ο όρος *athlete's foot*– εντοπίζεται δε εκλεκτικά στο διάστημα 4ου και 5ου δακτύλου. Η μεσοδακτύλιος πτυχή είναι λευκή λόγω διαβροχής της επιδερμίδας, συχνά δε η επιδερμίδα αποκολλάται και δημιουργούνται επώδυνες και κνησμώδεις διαβρώσεις και ραγάδες. Το δέρμα της γύρω περιοχής (πλάγια επιφάνεια των δακτύλων, πλάγια του άκρου ποδός και ποδική καμάρα) ενδέχεται να εμφανίσει φυσαλίδες, διαβρώσεις, λέπια και εφελκίδες λόγω επεκτάσεως της νόσου. Η επιδερμοφυτία χωρίς θεραπεία διατηρείται επί πολύ με εξάρσεις τους καλοκαιρινούς μήνες λόγω της εντονότερης εφίδρωσης των άκρων ποδών.

γ) *Μικροσπορία του ψιλού δέρματος*. Οφείλεται συνήθως σε μικρόσπορα ζωικής προελεύσεως (*M. canis*). Χαρακτηρίζεται από μικρές πλάκες στρογγυλές με κέντρο ροδόφαιο, πιπυρώδες και περιφέρεια επίσης ερυθρόφαιη, φυσαλιδώδη που καλύπτεται από λεπτά λέπια. δ.δ. θα γίνει από την τριχοφυτία του ψιλού δέρματος και τη Νόσο του Gilbert. Διάγνωση θα γίνει εργαστηριακώς, μέσω ανεύρεσης του μικροσπόρου στα λέπια της βλάβης.

3. ΝΥΧΙΑ

Με τον όρο ονυχομυκητιάσεις εννοούμε τις αλλοιώσεις που προκαλούν στα νύχια οι μύκητες. Από τις ομάδες, τις υποομάδες και τα είδη των μυκήτων αυτών, τα νύχια προσβάλλονται από τα δερματόφυτα, τα μη δερματόφυτα και τους ζυμομύκητες. Οι ονυχομυκητιάσεις αποτελούν συχνή λοίμωξη των νυχιών, καλύπτουν το 20% της παθολογίας τους. Εξάλλου, το 30% περίπου των ασθενών που εμφανίζουν μυκητίαση από τα δερματόφυτα σε οποιοδήποτε άλλο μέρος του σώματός τους πάσχει συγχρόνως και από ονυχομυκητίαση. Οι ονυχομυκητιάσεις είναι συχνότερες στους άντρες. Όμως τα τελευταία χρόνια αυξάνεται συνεχώς ο αριθμός των γυναικών που εμφανίζουν ονυχομυκητιάσεις στα νύχια των ποδιών. Οι ονυχομυκητιάσεις, ωστόσο, είναι συχνότερες στα ηλικιωμένα άτομα. Οι φλεγμονές του περιωνυχίου και η δευτερογενής ονυχομυκητίαση από ζυμομύκητες candida στα δάκτυλα των χεριών είναι συχνότερες στις γυναίκες. Ο λόγος είναι ότι ευνοούνται ιδιαίτερα από την υγρασία της λάτρας. Η μόλυνση γίνεται συνήθως από reservoir του ζυμομύκητα (candida) που υπάρχει στο ίδιο το άτομο.

Η κλινική εικόνα των ονυχομυκητιάσεων δεν είναι ομοιόμορφη αλλά εμφανίζει ποικιλίες. Κατά τον Ζάιας, διακρίνονται τέσσερις κλινικοί τύποι. Εδώ όμως μπαίνουμε σε λεπτομέρειες που αφορούν τους δερματολόγους. Σε γενικές γραμμές μπορούμε να πούμε ότι για τις ονυχομυκητιάσεις από δερματόφυτα η προσβολή του νυχιού συνήθως αρχίζει από το ελεύθερο άκρο του ή από τα πλάγια και μεγαλώνει προοδευτικά. Το νύχι χάνει τη γυαλάδα και τη διαφάνειά του, σιγά-σιγά γίνεται κιτρινωπό ή πρασινοκίτρινο, παχύνεται και γίνεται εύθραυστο. Η επιφάνειά του εμφανίζεται ανώμαλη και γραμμωτή.

Το νύχι μπορεί τελικά να μειωθεί σημαντικά σε μέγεθος και να ξεκολλήσει από την κοίτη του. Τα νύχια των ποδιών μπορούν να μολυνθούν είτε από προϋπάρχουσα μυκητίαση του δέρματος των ποδιών του ίδιου ατόμου είτε αν περπατάμε ξυπόλητοι σε έδαφος μολυσμένο από μύκητες. Παρά την κλινική περιγραφή, που επισημαίνει τις κλινικές διαφορές στην εμφάνιση των νυχιών ανάλογα με το είδος των μυκήτων που τους προσβάλλει, τα πράγματα δεν είναι τόσο απλά. Παρότι ο εξοικειωμένος δερματολόγος συνήθως επιτυχώς προσα-

νατολίζεται στην ορθή κλινική διάγνωση, εντούτοις και πάλι επιβάλλεται να γίνει μυκητολογική εξέταση, συχνά και βακτηριολογική.

Η προσβολή εξάλλου από τους ζυμομύκητες (*Candida*) των νυχιών των χεριών είναι δευτερογενής. Στην αρχή εμφανίζεται φλεγμονή του περιωνυχίου. Το δέρμα είναι ερυθρό, σπιλννό, τεταμένο, επώδυνο στην πίεση και συχνά στην επαφή με τα νερά. Με την πίεση μπορεί να εξέλθει στα γόνα πύου, πλούσια σε ζυμομύκητες. Κλινικώς, το νύχι κάνει τη διαφάνειά του και γίνεται μαλακό κι εύθραυστο, ξεκολλάει από την κοίτη και μπορεί ακόμη και να πέσει.

Όταν προσβάλλονται τα νύχια των ποδιών, η κλινική εικόνα εμφανίζεται διαφορετική. Σε αντίθεση με τα νύχια των χεριών, στα πόδια η μόλυνση του νυχιού αφορά το ελεύθερο χείλος του ή τα πλάγια του. Γίνεται εύθραυστο, με αποχρώσεις από λευκό, κίτρινοπράσινο, καφέ ή και εντονότατα μαύρο. Το νύχι παχύνεται αρχικά, στη συνέχεια λεπτύνεται κι εμφανίζονται στοιχεία ονυχολύσης. Παρά την κλινική περιγραφή, που επισημαίνει τις κλινικές διαφορές στην εμφάνιση των νυχιών ανάλογα με το είδος των μυκήτων που τους προσβάλλει, τα πράγματα δεν είναι τόσο απλά. Παρότι ο εξοικειωμένος δερματολόγος συνήθως επιτυχώς προσανατολίζεται στην ορθή κλινική διάγνωση, και πάλι επιβάλλεται να γίνει μυκητολογική εξέταση, συχνά και βακτηριολογική. Από τη στιγμή που η καλλιέργεια των ρινισμάτων των νυχιών αποδειξει την παρουσία μυκήτων και μας υποδείξει την ταυτότητα του υπεύθυνου μύκητα, εφαρμόζεται η θεραπευτική στρατηγική.

Στην εποχή μας διαθέτουμε εξαιρετικά ισχυρά αντιμυκηπιασικά φάρμακα (πίν. III και IV). Το πλούσιο αυτό οπλοστάσιο εναντίον των μυκήτων περιλαμβάνει φάρμακα σε μορφή διαλυμάτων γέλης, κρεμών και λάκας για τοπική χρήση, αλλά και συστηματικά χορηγούμενα φάρμακα. Ειδικώς για τις μυκητιάσεις των νυχιών, ιδιαίτερα των κάτω άκρων, είναι απαραίτητη η χορήγηση αντιμυκηπιασικών φαρμάκων. Τούτο κρίνεται αναγκαίο εάν η προσβολή των νυχιών αφορά πάνω από το 25% της επιφάνειάς τους. Το παλαιότερο συστηματικά χορηγούμενο αντιμυκηπιασικό φάρμακο, η γκριζεοφουλβίνη, έχει παροπλιστεί σχεδόν στην εποχή μας για διάφορους λόγους. Τα νέα αντιμυκηπιασικά, λοιπόν, με κυριότερους εκπροσώπους την τερμινιφίνη και τους αζό-

Κατηγορίες Αντιμυκητιασικών Φαρμάκων

Χημική κατηγορία	Φάρμακο
Αζόλες	Κετοконаζόλη, Εκοναζόλη, Μικοναζόλη, Θειοκοναζόλη, Ισδοκοναζόλη, Φεντικοναζόλη, Κλοτριμαζόλη, Μπιφοναζόλη
Τριαζόλες	Φλουκοναζόλη, Ιτρακοναζόλη
Αλλυλαμίνες	Τερβιναφίνη, Ναφτιφίνη
Πολυένια	Αμφοτερικίνη Β, Νυστατίνη
Γκριζεοφουλβίνη	
Φθοριούχος Πυριμιδίνη	Φλουκυτοσίνη
Παράγωγα πυριδόνης	Κυκλοπροξολαμίνη
Μορφολίνες	Αμορολφίνη

V. Belfori, A. Tosti - European Handbook of Dermatological Treatments

Πίνακας III

**Αντιμυκητιασικά Φάρμακα
ΑΣΦΑΛΕΙΑ**

Αζόλες Αναστέλλουν τα ένζυμα του κυττοχρώματος P - 450

Lamisil Δεν αλληλεπιδρά με τα ένζυμα του κυττοχρώματος P - 450

Πίνακας IV

λες, χορηγούνται σε διάφορα σχήματα και στρατηγικές, που ο έμπειρος δερματολόγος προτείνει με θαυμάσια πρακτικά αποτελέσματα και μηδαμινή τοξικότητα.

Όμως για να δράσουν αποτελεσματικά τα κατάλληλα δραστικά αντιμυκητιασικά φάρμακα πρέπει να υπάρχει, όπως τονίστηκε, η ορθή διάγνωση. Ειδικά για τις μυκητιάσεις των νυχιών επιβάλλεται η εργαστηριακή (μυκητολογική) επιβεβαίωση. Γιατί αλλοιώσεις σαν και αυτές που αναφέρθηκαν και προκαλούν οι μύκητες στα νύχια ή ανάλογες εμφανίζουν και άλλα νοσήματα, όπως π.χ. η ψωρίαση, ο ομαλός λειχήνας, η γυροειδής αλωπεκία, η σύφιλη στο δεύτερο στάδιο (συφιλιδική περιώνυξη) κ.ά.

Συμπερασματικά, οι ονυχομυκητιάσεις είναι συχνές. Εμφανίζονται κλινικώς με αλλαγή του φυσιολογικού χρώματος των νυχιών, πάχυνση ή λέπτυνση, ευθραυστότητα και αποκόλληση. Η καλλιέργεια των ξεσμάτων του νυχιού αποκαλύπτει τον υπεύθυνο μύκητα. Εάν η διάγνωση γίνει εγκαίρως, η θεραπεία είναι εύκολη, ασφαλής και σύντομη. Χωρίς θεραπεία, υπάρχει συνεχώς μια ενδογενής εστία μυκήτων, που μπορεί να μολύνει και άλλα νύχια και το δέρμα του ατόμου και δευτερογενώς να προκαλέσει άλλες επιπλοκές.

B. ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΕΙΣ

Είναι λοιμώξεις που οφείλονται στους μύκητες του γένους *Candida* (ο κυριότερος εκπρόσωπος των μυκήτων αυτών είναι η *Candida albicans*). Ανήκουν στους ζυμομύκητες, είναι μονοκύτταροι οργανισμοί και πολλαπλασιάζονται δι' εκβλασπίσεως (βλαστοσπορία). Τα θυγατρικά κύτταρα άλλοτε χωρίζονται των μητρικών άλλοτε όμως παραμένουν προσκολλημένα, οπότε σχηματίζεται το ψευδομυκητόλλιο. Και οι δύο μορφές είναι θετικές κατά Gram. Είναι μικροοργανισμοί μεγάλης διασποράς τόσο στον άνθρωπο, όπου σαπροφυτούν, όσο και στο περιβάλλον. Συνήθως σαπροφυτούν στη στοματική κοιλότητα, στον κόλπο, στις αναπνευστικές οδούς, έντερο κ.λπ.

Η τοπική ύπαρξη των μυκήτων αυτών δεν συνεπάγεται νόσηση, υπό ορισμένες όμως συνθήκες είναι δυνατόν να ενεργοποιηθούν και να προκαλέσουν κλινικές εκδηλώσεις. Καταστάσεις που ευνοούν ιδιαίτερα την ανάπτυξη της *Candida* είναι ο διαβήτης, η παχυσαρκία, η υπερίδρωση, η εγκυμοσύνη και γενικά το περιβάλλον υγρασίας, καθώς επίσης η χρήση αντιβιοτικών, κυτταροστατικών και κορτικοστεροειδών. Η εργαστηριακή διάγνωση των καντιντιάσεων γίνεται είτε με άμεση μικροσκοπική εξέταση του υλικού είτε με καλλιέργεια σε Sabouraud ή άλλα θρεπτικά υλικά που είναι εύκολη και γρήγορη.

Ανάλογα με την εντόπιση της *Candida* στον άνθρωπο διακρίνουμε:

1. Καντιντίαση των βλεννογόνων.

Περιλαμβάνει την καντιντίαση του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας και των γεννητικών οργάνων.

- α) *Στοματική κοιλότητα*: ο στοματικός βλεννογόνος γίνεται ερυθρός και ξηρός, ακολούθως σχηματίζονται πλάκες στρογγυλές ή ωοειδείς, που καλύπτονται από ένα χαρακτηριστικά λεπτό επίχρισμα. Μετά την αφαίρεση αυτού ο βλεννογόνος μπορεί να αιμορραγεί.
- β) *Γεννητικά όργανα*: στις γυναίκες εμφανίζεται ως αιδοιοκολπίτιδα και χαρακτηρίζεται από διάχυτη ερυθρότητα με κατά τόπους λευκωπό επίχρισμα, κνησμό και αίσθημα καύσου ενώ τους άνδρες εμφανίζεται ως βαλανοποσθίτις, χαρακτηρίζεται από διάχυτη ή περιγεγραμμένη ερυθρότητα της βαλάνου ή κατά τόπους στρογγυλές ή ωοειδείς διαβρώσεις και είναι δυνατόν να υπάρχει κνησμός και αίσθημα καύσου.

2. Καντιντίαση του δέρματος

- α) Παρατριμματικός τύπος (εικ. 4). Εντοπίζεται στις πτυχές ιδίως παχύσαρκων ατόμων (μυρογεννητικές, υπομαζικές, μεσογλουτιαία, μασχάλη, μεσοδακτύλιες πτυχές). Χαρακτηρίζεται από πλάκες ερυθρές πολυκυκλικές



Εικόνα 4

με επιφάνεια που παρουσιάζει διαβροχή και είναι υγρή. Πολλές φορές οι πλάκες αυτές εμφανίζουν φυσαλλίδες, φλυκταινίδια και εφελκίδες.

β) *Ονύχων - Περιωνυχίου*. Επί εντοπίσεως της *Candida* στα νύχια σχηματίζονται στα πλάγια ή στο ελεύθερο άκρο αυτών αδιαφανείς κηλίδες που όσο προχωρεί η νόσος γίνονται μελανές (το μαύρο αυτό χρώμα είναι χαρακτηριστικό της *Candida*). Τα νύχια παχύνονται και υπεργείρονται κατά το ελεύθερο άκρο, είναι δυνατόν δε να καταστραφούν και να πέσουν. Το περιωνύχιο επίσης χαρακτηρίζεται από επώδυνη φλεγμονώδη διόγκωση δια πίεσεως δε εξέρχονται σταγονίδια πύου.

γ) *Κοκκιωματώδης μορφή* (εικ. 5). Είναι σπάνια μορφή της καντινιάσεως του δέρματος, όπου σχηματίζονται πολλά στρογγυλά βλατιδώδη επάρματα που καλύπτονται από κιτρινόφαιες εφελκίδες, μετά την αφαίρεση των οποίων η επιφάνεια που παραμένει είναι εξέρυθρη, κοκκιωματώδης και ορορρούσα. Οι βλάβες είναι διάσπαρτες ή συρρέουν και σχηματίζουν πλάκες επηρμένες και καλώς αφοριζόμενες από το γύρω δέρμα. Εντοπίζεται εκλεκτικά στο πρόσωπο, το τριχωτό της κεφαλής αλλά και στους αγκώνες κ.λπ. Είναι επίμονη και οφείλεται κυρίως σε ειδικούς προδιαθεσικούς παράγοντες.



Εικόνα 5

Για τη θεραπεία των καντινιάσεων δέρματος, βλεννογόνων και ονύχων-περιωνυχίου χρησιμοποιούνται τοπικά η νυστατίνη, η αμφοτερικίνη -β, η μικοναζόλη κ.ά. υπό μορφή κρεμών, αλοιφών ή διαλυμάτων. Επίσης χρησιμοποιείται με επιτυχία το αλκοολικό διάλυμα Ιωδίου 1 -2%, εφόσον το επιτρέπει η εντόπιση της νόσου.

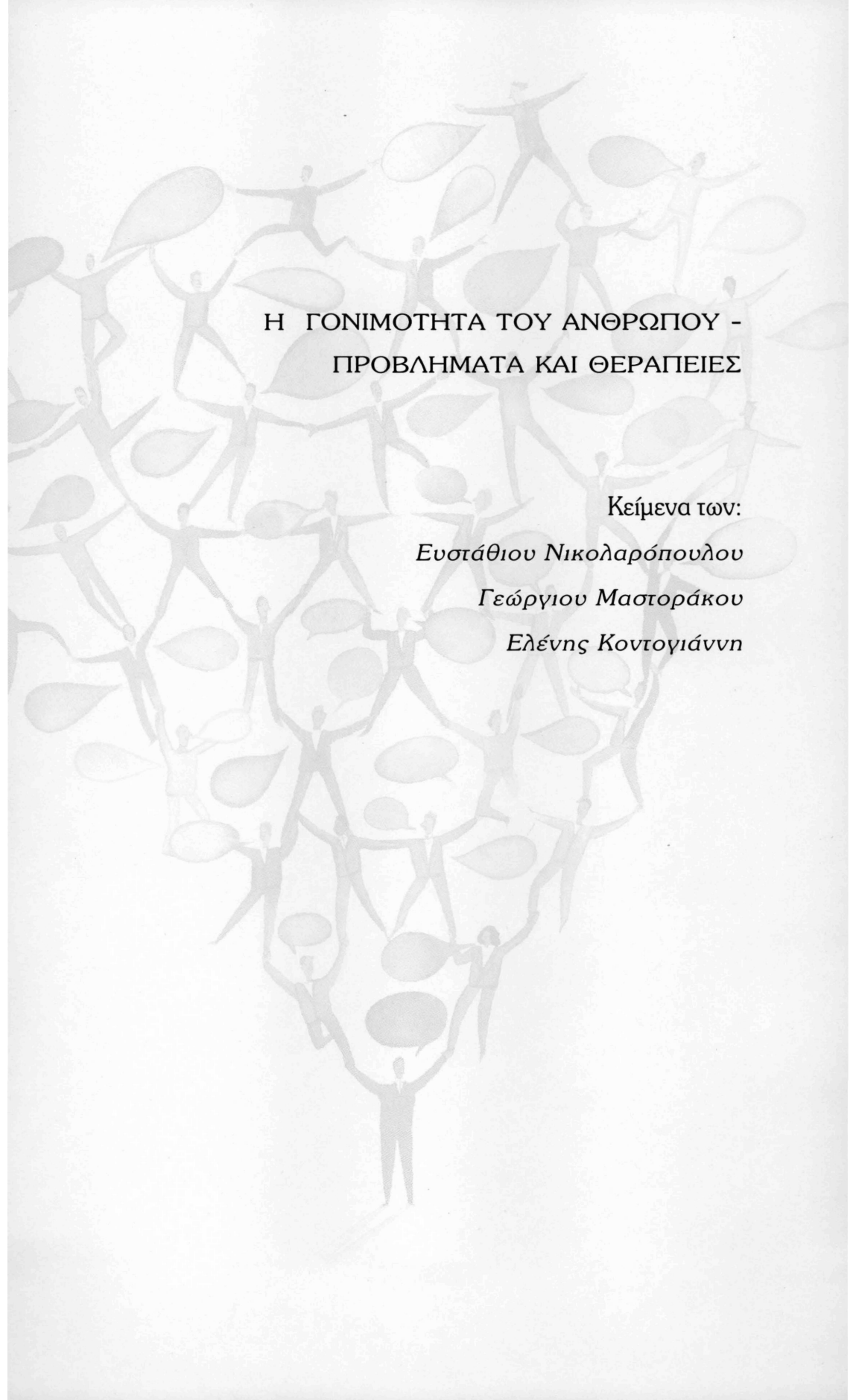
3. Συστηματική καντινιάση

Είναι βαρύτατη και αφορά εντόπιση της Candida στα διάφορα όργανα και συστήματα (ουροποιοτικό, αναπνευστικό, καρδία, μήνιγγες, κ.λπ.). Η θεραπεία γίνεται με Αμφοτερικίνη - Β που χορηγείται ενδοφλεβίως.

Γ. ΠΟΙΚΙΛΟΧΡΟΥΣ ΠΙΤΥΡΙΑΣΗ

Πρόκειται για δερματομυκητίαση που οφείλεται σε μύκητα ο οποίος αναπτύσσεται αποκλειστικά στην κεράτινη στιβάδα της επιδερμίδας, δεν ταξινομείται όμως στα δερματόφυτα και ονομάζεται *Malassezia fur-fur*. Η ανάπτυξη αυτού ευνοείται από ορισμένους προδιαθεσικούς παράγοντες, με σημαντικότερους την υπερέκκριση ιδρώτα και σμήγματος και το θερμό κλίμα.

Προσβάλλει και τα δύο φύλα με θεαματική συχνότητα στα νέα άτομα (18-45 ετών). Κλινικώς εμφανίζονται καφεογαλακτόχρωμες κηλίδες με πιπυρώδη απολέπιση. Η απολέπιση αυτή είναι χαρακτηριστική και ονομάζεται σημείο του ροκανιδίου. Οι κηλίδες είναι μεμονωμένες ή σχηματίζουν πλάκες με ανώμαλη περιφέρεια και εντοπίζονται εκλεκτικώς στους ώμους και τον θώρακα. Χωρίς θεραπεία επεκτείνεται στους βραχίονες, αντιβράχια, κορμό και σπανίως πρόσωπο. Δεν υπάρχει κνησμός. Μετά από ηλιοθεραπεία οι κηλίδες μένουν λευκές ενώ το υπόλοιπο δέρμα παίρνει το χαρακτηριστικό σκούρο χρώμα. Στην περίπτωση αυτή ονομάζεται παρασιπική αχρωμία.



Η ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ -
ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Κείμενα των:

Ευσιάθιου Νικολαρόπουλου

Γεώργιου Μαστοράκου

Ελένης Κοντογιάννη

Οι επιπτώσεις των περιβαλλοντικών παραγόντων στη γονιμότητα του ανθρώπου. Σύγχρονες μέθοδοι θεραπείας

Δρ. Ευστάθιος Νικολαρόπουλος

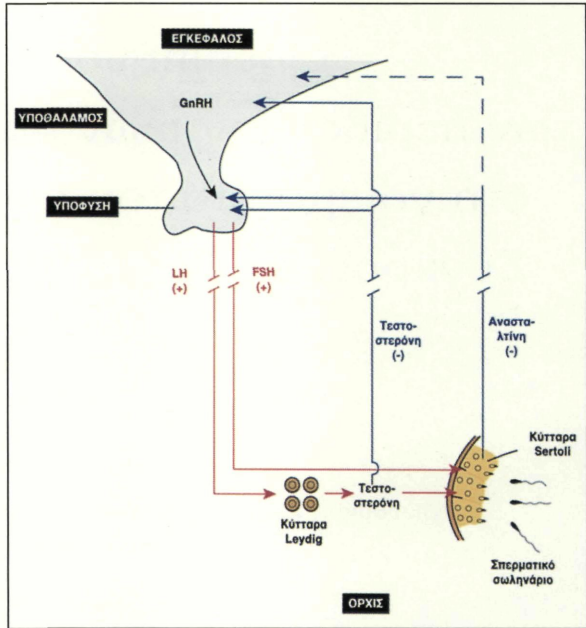
*Διευθυντής Εργαστηρίου Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής
του Ινστιτούτου «IVF and Genetics»*

Επιθυμώ να συγχαρώ όλους τους φορείς που διοργανώνουν τις Ειδικές Μορφωτικές Εκδηλώσεις «Επιστήμης Κοινωνία». Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στο Δ.Σ. του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών και στον Καθηγητή κ. Σέκερη για την τιμητική του πρόσκληση να σας παρουσιάσω θέματα της ειδικότητάς μου.

Μεταξύ των πολλών προβλημάτων που απασχολούν τον άνθρωπο στην εποχή μας, ιδιαίτερα σημαντικά είναι εκείνα που αφορούν στο περιβάλλον μέσα στο οποίο ζει καθώς και τα προβλήματα γονιμότητας.

Η γονιμότητα του ανθρώπου είναι μια σύνθετη διεργασία, πολλά στάδια της οποίας αποτελούν αντικείμενο ερευνών ακόμη και σήμερα. Συνοπτικά, λοιπόν, σας περιγράφω τα σπουδαιότερα γεγονότα.

Σχήμα 1
 Ορμονική ρύθμιση
 σπερματογένεσης
 (κυριότερα στάδια).
 Με (+) συμβολίζονται οι
 διεγερτικές δράσεις των
 ορμονών, ενώ με (-)
 οι ανασταλτικές τους δράσεις.
 Το βέλος με διακεκομμένη
 γραμμή συμβολίζει την πιθανή
 (υπό έρευνα) δράση.



1. Η ΑΝΔΡΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Μεταξύ των οργάνων του αναπαραγωγικού συστήματος του άνδρα ιδιαίτερη σημασία έχουν οι όρχεις που είναι οι κατ' εξοχήν γεννητικοί αδένες, αφού παράγουν τα γεννητικά κύτταρα, τα σπερματοζωάρια, μέσα από μια πολύπλοκη διαδικασία. Οι όρχεις αποτελούνται κυρίως από τα σπερματικά σωληνάκια, σπειροειδούς μορφής, στο κέντρο των οποίων σχηματίζεται ο αυλός μεταφοράς των παραγομένων σπερματοζωαρίων (σχ. 1). Εσωτερικά προς την περιοχή των τοιχωμάτων των σπερματικών σωληναρίων υπάρχουν πολύ εξειδικευμένα κύτταρα, όπως τα κύτταρα Sertoli και οι αρχέγονες μορφές των σπερματοζωαρίων (σπερματογόνια). Έξω από τα σπερματικά σωληνάκια υπάρχουν τα κύτταρα Leydig.

Στα κύτταρα Sertoli γίνονται όλες οι διαδικασίες διαφοροποίησης των αρχέγονων κυττάρων (σπερματογόνια) σε ώριμα σπερματοζωάρια. Η παραγωγή των σπερματοζωαρίων είναι μια συνεχής και πολύπλοκη διαδικασία (σπερματογένεση), η οποία περιλαμβάνει στα αρχικά στάδια κυτταρικές διαιρέσεις (μτώσεις και

μειώσεις) ώστε τα σπερματογόνια να εξελιχθούν σε σπερματίδες και μεγάλες μορφολογικές διαφοροποιήσεις και από στρογγυλές στο σχήμα σπερματίδες να εξελιχθούν σε ώριμα σπερματοζωάρια, τα οποία περιλαμβάνουν τρία διακριτά τμήματα: κεφαλή, ενδιάμεσο τμήμα και ουρά. Η διαδικασία αυτή διαρκεί περίπου 80 ημέρες και συντελείται με τη βοήθεια ορισμένων ορμονών, σημαντικότερη από τις οποίες είναι η τεστοστερόνη (Inslar, V. and Lunenfeld, B. 1993).

Η ορμονική ρύθμιση της σπερματογένεσης συνοπτικά: Στον εγκέφαλο υπάρχουν δύο γειτονικές περιοχές, ο υποθάλαμος και η υπόφυση, που λειτουργούν ως αδένες. Ο υποθάλαμος εκκρίνει μια ορμόνη, την LHRH ή GnRH, η οποία διεγείρει την έκκριση άλλων δύο ορμονών από την υπόφυση, την FSH (ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη) και την LH (ωχρινοτρόπος ορμόνη). Οι δύο αυτές ορμόνες, που λέγονται γοναδοτροπίνες και είναι πρωτεϊνικής φύσης, μέσω της κυκλοφορίας του αίματος μεταφέρονται στους όρχεις. Όταν η LH επιδράσει στους όρχεις, στα κύτταρα Leydig, τότε αυτά παράγουν την στεροειδή ορμόνη τεστοστερόνη (ανδρογόνο), η οποία είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη των χαρακτηριστικών του ανδρικού φύλου.

Η παραγωγή και η απελευθέρωση τεστοστερόνης στην κυκλοφορία του αίματος οδηγεί σε αναστολή της έκκρισης της LH από την υπόφυση. Επίσης, η τεστοστερόνη αναστέλλει και τις εκκρίσεις του υποθαλάμου, οπότε έμμεσα αναστέλλει την έκκριση των ορμονών LH και FSH.

Τα «διεγερμένα» από την FSH κύτταρα Sertoli παράγουν την πρωτεΐνη ABP (Androgen Binding Protein), που συνδέεται με την τεστοστερόνη και τη μεταφέρει μέσα στα σπερματικά σωληνάκια, όπου διαδραματίζει αποφασιστικό ρόλο στη δημιουργία των σπερματοζωαρίων. Τα κύτταρα Sertoli παράγουν επίσης την ορμόνη ανασταλτίνη (Inhibin), η οποία διαμέσου της κυκλοφορίας του αίματος δρα στην υπόφυση και πιθανώς στον υποθάλαμο, αναστέλλοντας την παραγωγή της FSH. Επομένως οι όρχεις επιτελούν δύο θεμελιώδεις λειτουργίες:

- α) Την ενδοκρινή λειτουργία (παραγωγή τεστοστερόνης, ανασταλτίνης και ABP)
- β) Την εξωκρινή λειτουργία (παραγωγή σπερματοζωαρίων)

Συμπερασματικά, η ορμονική ρύθμιση της σπερματογένεσης επηρεάζεται με μηχανισμούς διέγερσης και αναστολής της έκκρισης των απαραίτητων ενδοκρινών ορμονών στον ονομαζόμενο «άξονα» υποθαλάμου – υπόφυσης – όρχεων που βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία. Η διαταραχή της ορμονικής ισορροπίας δημιουργεί προβλήματα γονιμότητας στον άνδρα (π.χ. πώση των χαρακτηριστικών του σπέρματος).

2. Η ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

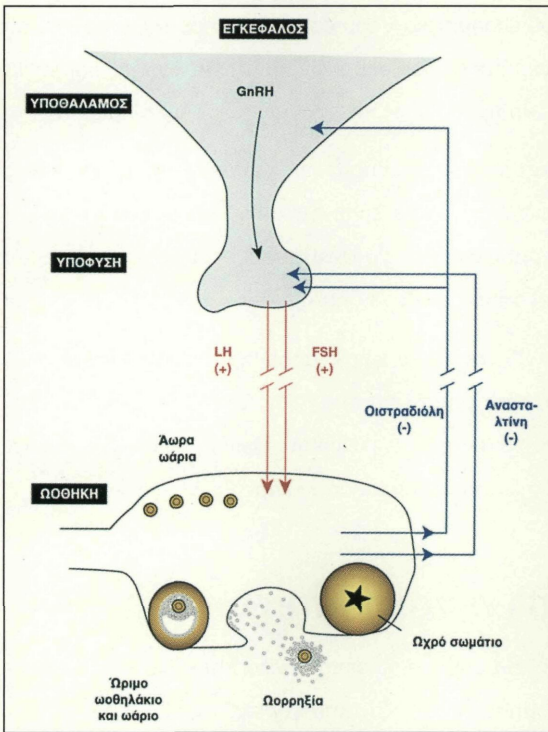
Τα σπουδαιότερα αναπαραγωγικά όργανα της γυναίκας είναι η μήτρα, οι αγωγοί (σάλπιγγες) και οι ωοθήκες. Οι ωοθήκες παράγουν τα κατ' εξοχήν γεννητικά κύτταρα, τα ωάρια.

Οι ωοθήκες περιέχουν κατά την ήβη ένα μεγάλο αριθμό ανώριμων ωαρίων (περίπου 500.000). Από αυτά μόνο ένας μικρός αριθμός (περίπου 500) μπορεί να εξελιχθεί σε ώριμα ωάρια κατά την αναπαραγωγική περίοδο της ζωής μιας γυναίκας, δηλαδή από την ήβη έως την εμμηνόπαυση.

Μόνο τα ώριμα ωάρια έχουν τη δυνατότητα να γονιμοποιούνται, να σχηματίζουν έμβρυα και να δημιουργούν κύηση. Η διαδικασία ωρίμανσης των ωαρίων από τις άωρες μορφές τους είναι μια πολύπλοκη διεργασία που έχει περιοδικότητα (επαναλαμβάνεται κάθε μήνα, καταμήνιος κύκλος) και ονομάζεται ωορρηξία. Η ωορρηξία ελέγχεται ορμονικά και συνοπτικά περιλαμβάνει τα εξής στάδια (σχ. 2):

Από τον υποθάλαμο εκκρίνεται η ορμόνη GnRH, μεταφέρεται στην υπόφυση και προκαλεί την έκκριση των ορμονών FSH (ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη) και LH (ωχρινοτρόπος ορμόνη), που είναι πρωτεϊνικής φύσης όπως και στον άνδρα. Οι ορμόνες αυτές δρουν στην ωοθήκη, η οποία με τη σειρά της παράγει άλλου είδους ορμόνες (στεροειδείς), τα οιστρογόνα. Μία από τις σημαντικότερες, η οιστραδιόλη, είναι αποφασιστικής σημασίας για την ωρίμανση ενός ανώριμου ωαρίου και για την ανάπτυξη των χαρακτηριστικών του φύλου.

Η οιστραδιόλη, επίσης, σε αυξημένα επίπεδα μπορεί να αναστείλει τη λειτουργία της υπόφυσης και του υποθαλάμου, οπότε δεν παράγεται νέα ωοθυλα-



Σχήμα 2

Ορμονική ρύθμιση της ωρίμανσης των ωαρίων (κυριότερα στάδια). Με (+) συμβολίζονται οι διεγερτικές δράσεις των ορμονών, ενώ με (-) οι ανασταλτικές τους δράσεις.

κιότροπος ορμόνη (FSH) και έτσι αναστέλλεται η εκ νέου παραγωγή της οιστραδιόλης.

Από τη «διεγερμένη» ωοθήκη παράγεται επίσης και η πρωτεϊνικής φύσης ορμόνη ανασταλίνη (Inhibin), η οποία αναστέλλει την έκκριση της FSH από την υπόφυση.

Συμπερασματικά, λοιπόν, και ο ορμονικός έλεγχος της ωρίμανσης των ωαρίων γίνεται με μηχανισμούς διέγερσης και αναστολής της έκκρισης των απαραίτητων ενδοκρινών ορμονών στον ονομαζόμενο «άξονα» υποθαλάμου – υπόφυσης – ωοθηκών. Διαταραχή της λεπτής ορμονικής ισορροπίας προκαλεί προβλήματα στην ποιότητα των ωαρίων, διαταραχές του κύκλου και προβλήματα τα γονιμότητας.

Μετά την απελευθέρωση του ώριμου ωαρίου από την ωοθήκη (ωορρηξία), η ωοθήκη παράγει αυξημένες ποσότητες της ορμόνης προγεστερόνης που υπο-

βοηθά την καλή ποιότητα του ενδομητρίου, του εσώτατου ιστού της μήτρας, που είναι υπεύθυνος για τη «συγκράτηση» των εμβρύων και την κύηση. Η ωορρηξία συμβαίνει συνήθως τη 12n-14n ημέρα ενός καταμήνιου κύκλου 28 ημερών.

Εφόσον υπάρξουν οι κατάλληλες προϋποθέσεις –κυρίως καλής ποιότητας σπερματοζώαρια, ωάρια και μήτρα–, τότε είναι δυνατόν ένα ώριμο ωάριο να γονιμοποιηθεί από ένα σπερματοζώαριο, να σχηματισθεί έμβρυο, το οποίο να εμφυτευθεί στη μήτρα και να δημιουργηθεί κύηση.

Για ένα νεαρό (περίπου 25 ετών) και χωρίς προβλήματα γονιμότητας ζευγάρι οι πιθανότητες κύησης κατά μήνα είναι της τάξης του 25%. Εάν ένα ζευγάρι δεν επιτύχει εγκυμοσύνη έχοντας συνεχείς και χωρίς προφυλάξεις σεξουαλικές επαφές επί ένα χρόνο, χαρακτηρίζεται υπογόνιμο.

3. ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Τα αίτια υπογονιμότητας του ανθρώπου είναι πολλά και ποικίλα. Τα σπουδαιότερα μπορούν να ταξινομηθούν στις εξής κατηγορίες:

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Σπουδαιότερα αίτια υπογονιμότητας του ανθρώπου

1. Συγγενείς διαμαρτίες (εκ γενετής βλάβες), π.χ. δυσπλασίες της μήτρας για τις γυναίκες, κρυφορχία ή υποσπαδίας για τους άνδρες κ.ά.
2. Κληρονομικοί παράγοντες: χρωμοσωμικές ή γονιδιακές ανωμαλίες
3. Ηλικία: όσο αυξάνεται η ηλικία, τόσο αυξάνονται και τα προβλήματα γονιμότητας
4. Ακτινοβολίες: κυρίως ραδιενεργές (ακτίνες X και γ)
5. Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα: μολύνσεις από μικρόβια, ιούς κ.λπ.
6. Συνήθειες ζωής: διατροφή (ποιότητα τροφίμων: αναβολικά, συντηρητικά κ.λπ.), κάπνισμα, αλκοολισμός, ναρκωτικά κ.ά.
7. Επιπτώσεις ορισμένων φαρμάκων: ορισμένα κυτταροστατικά, ανοσοκατασταλτικά, αντιβιοτικά, αντί-υπερτασικά, ψυχοφάρμακα, αναβολικά, φάρμακα για τη θεραπεία έλκους του στομάχου κ.ά.
8. Συνθήκες διαβίωσης και εργασίας: υποχρεωτική έκθεση σε χημικές ενώσεις που αποδεικνύονται τοξικές (γεωργικά φάρμακα, βιομηχανικά παράγωγα, εκπομπές καυσαερίων κ.ά.)
9. Άγνωστοι ή ερευνώμενοι παράγοντες

Επιστημονικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι ορισμένα στοιχεία ή χημικές ενώσεις έχουν επιπτώσεις στη γονιμότητα των ζώων και του ανθρώπου (NIOSH). Συνοπτικά περιγράφονται στον ακόλουθο πίνακα:

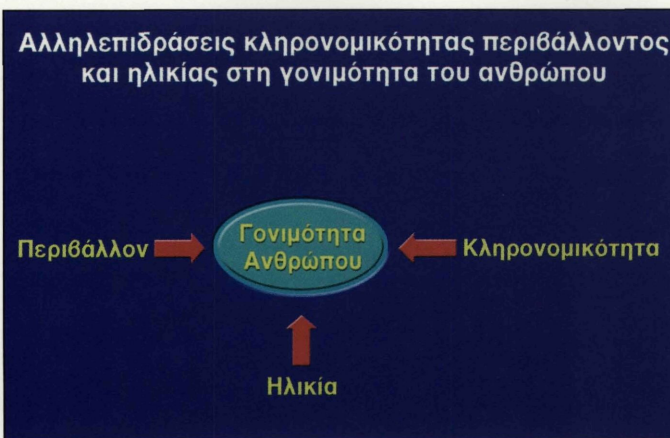
ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Στοιχεία και χημικές ενώσεις με επιπτώσεις στη γονιμότητα

1. Βαρέα μέταλλα: Μόλυβδος, Υδράργυρος, Κάδμιο κ.ά, όπως και οι ενώσεις τους
2. Οργανικοί διαλύτες: Βενζόλιο, Τολουόλιο, Τετραχλωράνθρακας κ.ά.
3. Γεωργικά φάρμακα: Εντομοκτόνα (π.χ. DDT), Ζιζανιοκτόνα (Διοξίνες, π.χ. TCDD), Μυκητοκτόνα (π.χ. DBCP)
4. Βιομηχανικά προϊόντα και απόβλητα: Μονωτικά υλικά (π.χ. πολυχλωριωμένα διφαινύλια, PCBs), προϊόντα βιομηχανίας πλαστικών (π.χ. Bisphenol-A, φθαλικό εστέρες κ.ά.)

Στην εποχή μας, το περιβάλλον βαθμιαία απομακρύνεται από τη φυσική του κατάσταση και ισορροπία και γίνεται περισσότερο τεχνητό, γεμάτο από χιλιάδες χημικές ενώσεις με άγνωστες, στην πλειοψηφία τους, επιπτώσεις στην υγεία και τη γονιμότητα του ανθρώπου.

Σήμερα, η επιστημονική κοινότητα θεωρεί ότι το περιβάλλον μπορεί να μεταβάλει την εκδήλωση της κληρονομικότητας (σχ. 3).



Σχήμα 3

Παρά το γεγονός ότι η περιεκτικότητα (συγκέντρωση) των χημικών ενώσεων που έχουν διασπαρεί στο περιβάλλον είναι μικρή (της τάξης εκατομμυριοστών του ppm, $1 \text{ ppm} = 1 \text{ mg/lit}$), η συγκέντρωσή τους στους διάφορους οργανισμούς που ζουν σε αυτό το περιβάλλον είναι κατά πολύ υψηλότερη. Για παράδειγμα, αν η περιεκτικότητα του DDT στο νερό μιας λίμνης είναι 3 εκατομμυριοστά ppm (0,000003 ppm), μέσα από την τροφική αλυσίδα η περιεκτικότητα στα μικρά και μεγάλα ψάρια είναι χιλιάδες φορές μεγαλύτερη, ενώ στα πτηνά ή στον άνθρωπο, που βρίσκεται στην κορυφή της τροφικής αλυσίδας, η περιεκτικότητα του DDT είναι περίπου 8 εκατομμύρια φορές μεγαλύτερη (βιοσυσσώρευση, πιν. 3).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Βιοσυσσώρευση DDT σε λιμναίο οικοσύστημα

Νερό λίμνης	0,000003 ppm
Ζωοπλαγκτόν	0,004 ppm
Μικρά ψάρια	0,5 ppm
Μεγάλα ψάρια	2,0 ppm
Πτηνά (που τρέφονται με ψάρια)	25,0 ppm

4. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Πολλές είναι οι επιστημονικά τεκμηριωμένες επιπτώσεις των περιβαλλοντικών παραγόντων στη γονιμότητα των ζώντων οργανισμών και του ανθρώπου. Ο αριθμός των χημικών ενώσεων που ευθύνονται για τοξικότητα είναι συνεχώς αυξανόμενος. Για λόγους συντομίας δεν θα περιγραφεί κάθε παράγοντας ξεχωριστά, αλλά μόνο ορισμένες περιπτώσεις που παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον (Torpari et al., 1996).

Από τα χρησιμοποιούμενα γεωργικά φάρμακα θα περιγραφεί συνοπτικά η περίπτωση του ευρέως γνωστού εντομοκτόνου DDT. Η χρήση του DDT ξεκίνησε στις αρχές της δεκαετίας του '40 και ακολούθησε εκτεταμένη χρήση σε όλες σχεδόν τις χώρες του κόσμου, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας (αεροψεκασμοί, οικιακή χρήση). Αρχικά προέκυψαν οφέλη για τη γεωργία και την πρόληψη ασθενειών που μεταδίδονταν από τα έντομα (π.χ. ελονοσία).

Από τη δεκαετία του '70 περιορίσθηκε η χρήση του, όχι όμως και η παραγωγή του, σε Ευρώπη και Αμερική λόγω των επιστημονικών ερευνών που απέδειξαν ότι έχει καρκινογόνο δράση. Χρησιμοποιείται ακόμα και σήμερα στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες.

Το DDT και τα παράγωγά του είναι ενώσεις μεγάλης σταθερότητας στο περιβάλλον (για δεκαετίες). Ανιχνεύθηκαν στους ιστούς των ζώων και του ανθρώπου, στο αίμα των εγκύων γυναικών, στο αμνιακό υγρό των εμβρύων, στο μητρικό γάλα και στα γαλακτοκομικά προϊόντα. Επιστημονικές μελέτες από τους Kelce et al. (1995) απέδειξαν ότι ένα σταθερό παράγωγο του DDT, το p, p' - DDE, μπορεί να παρεμποδίσει τη δράση των ανδρογόνων, δηλαδή των ορμονών που είναι υπεύθυνες για την έκφραση των χαρακτηριστικών του ανδρικού φύλου, να προκαλέσει με άλλα λόγια απαρρενοποίηση. Προηγουμένως είχε αποδειχθεί ότι το DDT προκαλούσε προβλήματα αναπαραγωγής σε ορισμένα είδη πτηνών (όπως π.χ. στους αετούς), δημιουργώντας εύθραυστο κέλυφος αυγών και προκαλώντας υψηλή θνησιμότητα στους νεοσσούς.

Έγινε λοιπόν φανερό ότι ορισμένες χημικές ενώσεις, οι οποίες έχουν απελευθερωθεί στο περιβάλλον, παρεμβάλλονται στη λειτουργία διαφόρων οργάνων του σώματος. Για τον λόγο αυτό η συγκεκριμένη κατηγορία ενώσεων πήρε την ονομασία «παρεμποδιστές των ενδοκρινών ορμονών» ή «περιβαλλοντικά οιστρογόνα» (endocrine disrupters or environmental estrogens).

Άλλες χημικές ενώσεις με αποδεδειγμένη δράση επί των φυσικών ορμονών είναι οι διοξίνες (π.χ. TCDD), τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs, κλοφέν), η Bisphenol - A και τα παράγωγα του φθαλικού οξέος. Οι προαναφερόμενες ενώσεις είναι βιομηχανικά παράγωγα.

Ορισμένες συνήθειες της ζωής, όπως το κάπνισμα, ο αλκοολισμός κ.ά., έχουν επίσης δυσμενείς επιπτώσεις στη γονιμότητα του ανθρώπου.

Κατά την καύση ενός τσιγάρου παράγονται 4.000 περίπου χημικές ενώσεις, ορισμένες από τις οποίες έχουν καρκινογόνο ή μεταλλαξιογόνο δράση, όπως το βενζοπυρένιο, οι νιτροζαμίνες, το ραδιενεργό πολώνιο κ.ά.

Στις γυναίκες το κάπνισμα προκαλεί ελάτπωση του αριθμού των παραγομένων ωαρίων και αυξημένες πιθανότητες μεταλλάξεων στα ωάρια. Ομοίως στους άνδρες δημιουργεί προβλήματα μεταλλάξεων στο γενετικό υλικό των σπερματοζωαρίων.

Στον πίνακα 4 αναφέρονται επιλεκτικά ορισμένοι από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες και οι διαπιστωμένες επιπτώσεις τους στη γονιμότητα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Σπουδαιότερες επιπτώσεις στη γονιμότητα εξαιτίας ορισμένων περιβαλλοντικών παραγόντων

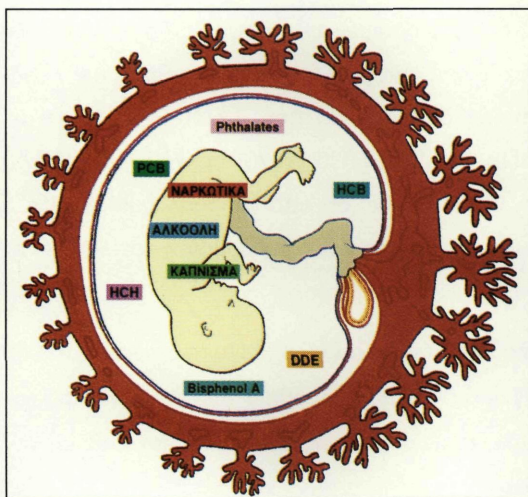
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ
Μόλυβδος	Πτώση του αριθμού των σπερματοζωαρίων. Ελάτπωση της ορμόνης FSH. Αύξηση των αιφνίδιων αποβολών σε εγκύους, ελλιποβαρή νεογνά κ.ά.
DDT και παράγωγά του (εντομοκτόνο)	Οιστρογονική δράση. Αναστολή της δράσης των ανδρογόνων και πρόκληση εκθηλυσμού
Διοξίνες (TCDD)	Ελάτπωση της ορμόνης τεστοστερόνης στα έμβρυα και προβλήματα στη ρύθμιση της ορμόνης LH. Προβλήματα δυσπλασίας σεξουαλικών οργάνων (όρχεις, επιδιδυμίδα κ.λπ.) καθώς και προβλήματα σπερματογένεσης
Κάπνισμα	Αλλοιώσεις του γενετικού υλικού (DNA) των ωαρίων και των σπερματοζωαρίων. Ελάτπωση του αριθμού των ωαρίων, προβλήματα στην κύηση και ελλιποβαρή νεογνά

Μεγάλος αριθμός από τις χημικές ενώσεις που έχουν διασπαρεί στο περιβάλλον και έχουν εισέλθει στο σώμα των εγκύων γυναικών είναι δυνατό να διαπεράσουν τον φραγμό του πλακούντα και διαμέσου της κυκλοφορίας του αίματος να μεταφερθούν στην κυκλοφορία του αίματος των εμβρύων.

Ιδιαίτερα ενδιαφέροντα είναι τα αποτελέσματα πρόσφατων ερευνών που διαπιστώνουν ότι ορισμένα καλλυντικά ευρείας κατανάλωσης περιέχουν παράγωγα του φθαλικού οξέος (phthalates). Οι ενώσεις αυτές θεωρούνται υπεύθυνες για την πρόκληση βλαβών στο αναπαραγωγικό σύστημα των αρσενικών εμβρύων (όρχεις, επιδιδυμίδα, προστάτης κ.ά.). Τα παράγωγα του φθαλικού οξέος χρησιμοποιούνται εκτεταμένα στη βιομηχανία των πλαστικών ως εύκαμπα παράγωγα του πολυβινυλοχλωριδίου (PVC). Είναι τα προϊόντα ευρείας κατανάλωσης, όπως διάφορες πλαστικές συσκευασίες (σακκούλες, κουτιά), παιδικά παιχνίδια κ.ά.

Το επόμενο σχήμα δείχνει ορισμένες από τις χημικές ενώσεις που έχουν βρεθεί στο αίμα και το αμνιακό υγρό ανθρώπινων εμβρύων, όπως οι ενώσεις που προέρχονται από το κάπνισμα, το οινόπνευμα, τα ναρκωτικά, διάφορα εντομοκτόνα (p, p' - DDE, HCH, HCB), πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCB), Bisphenol - A και παράγωγα του φθαλικού οξέος (phthalates).

Ερωτηματικά βεβαίως εγείρονται για τις πιθανές επιπτώσεις των τοξικών αυτών ενώσεων στην πλέον ευαίσθητη και ευάλωτη περίοδο της ζωής του ανθρώπου, την εμβρυϊκή ζωή. Μήπως οι παράγοντες αυτοί διαταράσσουν τη λεπτή ορμονική ισορροπία των εμβρύων, ιδίως κατά την περίοδο της δημιουργίας των οργάνων τους;



Σχήμα 4

Το εύθραστο έμβρυο. Ανθρώπινο έμβρυο τεσσάρων περίπου μηνών με ορισμένες από τις πολλές χημικές ενώσεις από το περιβάλλον που το μολύνουν.

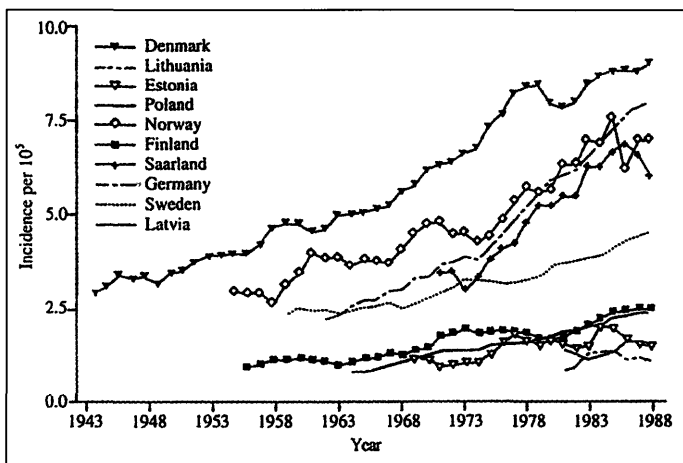
Η απάντηση φαίνεται να είναι μάλλον θετική. Πολλά προβλήματα αναπαραγωγής έχουν διαπιστωθεί για τα ζώα που ζουν ελεύθερα στη φύση. Εκτός από την περίπτωση των αετιών που προαναφέρθηκε, προβλήματα αναπαραγωγής εμφανίσθηκαν σε θαλάσσια θηλαστικά που διατρέφονταν με ψάρια από μολυσμένες με χημικές ενώσεις (PCB) περιοχές της Βαλτικής (Reijnders, P. 1986).

Έντονα φαινόμενα ερμαφροδιτισμού διαπιστώθηκαν σε είδη ψαριών (π.χ. *Gambusia affinis* κ.ά.) που ζούσαν σε ποτάμια όπου υπήρχαν απόβλητα βιομηχανίας χαρτοπολτού ή χαρτιού. Τα θηλυκά ψάρια εμφάνισαν και αρσενικά όργανα αναπαραγωγής. Ακόμα και οι πολικές αρκούδες (κορυφή της τροφικής αλυσίδας) εμφάνισαν ερμαφροδιτισμό, αφού πολλές θηλυκές αρκούδες παρουσίασαν περιορισμένη ανάπτυξη αρσενικών οργάνων αναπαραγωγής (Colborn T. et al. 1992).

Σημαντικά επίσης είναι τα ευρήματα που φαίνεται ότι απειλούν την ανδρική γονιμότητα. Επιστημονική μελέτη από τους Adami et al. (1994) αποδεικνύει μεγάλη αύξηση των καρκίνων των όρχεων από το 1943 έως το 1988 σε πολλές χώρες της Ευρώπης (σχ. 5). Οι μεγαλύτερες αυξήσεις σημειώνονται στη Δανία και τη Γερμανία, όπου το ποσοστό των καρκίνων στο διάστημα αυτό έχει τριπλασιασθεί.

Επίσης έχει εξακριβωθεί αύξηση ορισμένων παθήσεων των γεννητικών οργάνων. Τα ποσοστά υποσπαδίας (ανατομική ανωμαλία, πάθηση της ουρήθρας) έχουν αυξηθεί σημαντικά στην Αγγλία από 7,5/10.000 (1960) σε 15/10.000 (1990) και στις ΗΠΑ από 20/10.000 (1970) σε 37/10.000 (1993) [Paulozzi et al. 1997]. Αξίζει να σημειωθεί ότι από εμβρυολογική άποψη ο υποσπαδίας οφείλεται στη μείωση της παραγωγής της ορμόνης τεστοστερόνης που εκκρίνεται από το έμβρυο.

Επίσης, οι κρυφορχίες στις ΗΠΑ έχουν αυξηθεί σημαντικά από 20/10.000 (1970) σε 40/10.000 (1993). Συγχρόνως παρατηρήθηκε πτώση των χαρακτηριστικών του σπέρματος σε πολλές χώρες, όπως στη Δανία, τη Γαλλία, την Αγγλία, το Βέλγιο και την Ελλάδα.



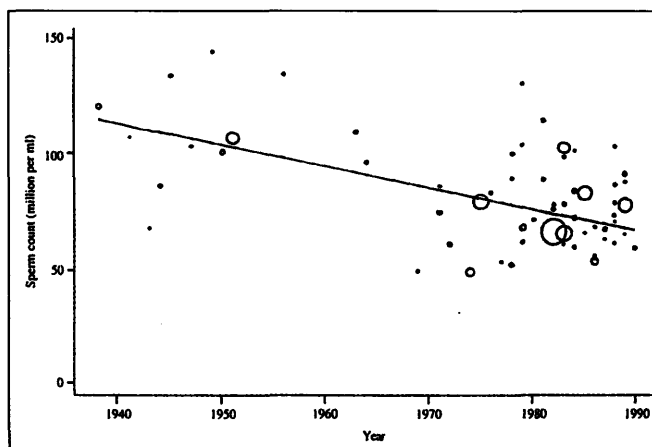
Σχήμα 5
Καρκίνοι των
όρχεων τις τελευταίες
δεκαετίες (Adami
et al. 1994). Με την
ευγενή παραχώρηση
του εκδοτικού οίκου
Wiley - Liss Inc.

Από μελέτη που έγινε στη Δανία διαπιστώθηκε πτώση του αριθμού των σπερματοζωαρίων από 113.000.000/ml (1938) σε 66.000.000/ml (1990), ενώ ο όγκος του παραγόμενου σπέρματος ελαττώθηκε από 3,40 ml σε 2,75 ml για το ίδιο χρονικό διάστημα (σχ. 6) [Carlsen et al. 1992].

Η αύξηση των προβλημάτων της μορφολογίας και της λειτουργίας των γεννητικών οργάνων του άνδρα από πολλούς επιστήμονες θεωρείται ως εκδήλωση μιας παθολογικής οντότητας, που ονομάστηκε σύνδρομο ορχικής δυσλειτουργίας (Testicular Disgenesis Syndrome) [Skakkebaek et al. 2001]. Αυτά τα προβλήματα πιθανά προέρχονται από γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες ή και από συνδυασμό των δύο κύριων αυτών παραμέτρων.

Από όσα προαναφέρθηκαν είναι σαφές ότι ορισμένες χημικές ενώσεις που έχουν απελευθερωθεί στο περιβάλλον προκαλούν προβλήματα στη γονιμότητα του ανθρώπου. Όμως για το μεγαλύτερο μέρος των ενώσεων (πολλές χιλιάδες) δεν υπάρχουν ακόμα επιστημονικά δεδομένα. Αυτό, κατά τη γνώμη μου, είναι ένα από τα πιο σημαντικά προβλήματα που έχει να αντιμετωπίσει η ανθρωπότητα στην εποχή μας για να μπορέσει να ζήσει σε ένα υγιέστερο περιβάλλον (Nikolaropoulos S. et al. 1999).

Σχήμα 6
 Πτώση του αριθμού των σπερματοζωαρίων κατά τις τελευταίες δεκαετίες (Carlsen et al. 1992, ανάλυση αποτελεσμάτων 61 μελετών). Με την ευγενή παραχώρηση του εκδοτικού οίκου BMJ Publishing Group.



5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) το 12% των νέων ζευγαριών αντιμετωπίζει προβλήματα γονιμότητας (80.000.000 περίπου). Για την Ελλάδα το ποσοστό αυτό υπολογίζεται στο 15% - 20% των νέων ζευγαριών (200.000 – 300.000 ζευγάρια).

Σύμφωνα με στατιστικά στοιχεία, η Ελλάδα αντιμετωπίζει προβλήματα υπογεννητικότητας (δημογραφικό πρόβλημα). Το 1998 οι γεννήσεις έφθασαν τις 100.894, ενώ οι θάνατοι τους 102.668. Επίσης για το 1999 οι γεννήσεις ήταν 100.643, ενώ οι θάνατοι 103.304 (ΠΙΝΑΚΑΣ 5). Οι θάνατοι, δηλαδή, σταθερά υπερβαίνουν τις γεννήσεις. Επιπλέον, το 1961 τα παιδιά κάτω των 9 ετών ήταν το 18% του συνολικού πληθυσμού, ενώ το 1997 ήταν μόλις το 9% (κίνδυνος γήρανσης πληθυσμού).

Χάρη στις προόδους της επιστήμης και της τεχνολογίας, για την αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων υπογεννητικότητας και υπογονιμότητας υπάρχουν στην εποχή μας τρόποι θεραπείας ασφαλείς και με υψηλά ποσοστά επιτυχιών.

Πρωτίστως χρειάζεται μια λεπτομερής εξέταση του ζευγαριού, ώστε να υπάρξει μια ακριβής διάγνωση των αιτιών που προκαλούν την υπογονιμότητα. Ανάλογα με τα προβλήματα που διαπιστώνονται, επιλέγονται οι πλέον ενδε-

δειγμένες θεραπείες, όπως π.χ. αντιβίωση για τις μολύνσεις από μικρόβια, ίσως ορμονική θεραπεία εκεί όπου υπάρχουν προβλήματα παραγωγής ορμονών ή χειρουργική αποκατάσταση των βλαβών όπου κρίνεται απαραίτητη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

Φυσική κίνηση πληθυσμού

ΕΤΗ	ΓΕΝΝΗΣΕΙΣ	ΘΑΝΑΤΟΙ	ΦΥΣΙΚΗ ΚΙΝΗΣΗ
1940	179.500	93.830	86.670
1950	151.134	53.755	97.379
1961	150.716	63.955	86.761
1971	141.136	73.719	67.307
1981	140.953	86.261	54.692
1991	102.620	95.498	7.122
1996	101.500	100.656	844
1997	101.995	99.924	2.071
1998	100.894	102.668	-1.774
1999	100.643	103.304	-2.661

Στοιχεία της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας

Εάν παρ' όλα αυτά δεν επιτευχθεί κύηση, τότε το υπογόνιμο ζευγάρι πρέπει να ακολουθήσει τις μεθόδους της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, οι σπουδαιότερες από τις οποίες είναι οι ακόλουθες:

1. Ενδομητρική σπερματέγχυση (IUI)
2. Εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF)
 - α. Κλασικές μέθοδοι (κυρίως IVF, GIFT, ZIFT)
 - β. Μικροχειρουργική των ωαρίων (κυρίως ICSI)
3. Βιοψία όρχεως και καλλιέργεια ορχικού ιστού για ανεύρεση σπερματοζωαρίων (TESE)
4. Κατάψυξη (-196° C) των σπερματοζωαρίων και των εμβρύων

1. ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗ

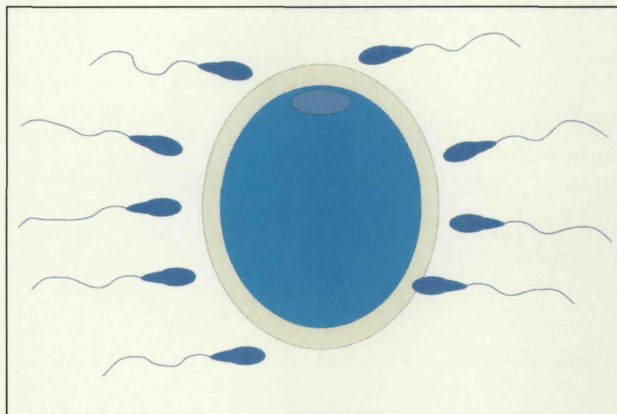
Εφαρμόζεται συνήθως όταν το σπέρμα του άνδρα δεν παρουσιάζει σοβαρά προβλήματα. Η γυναίκα μπορεί να ακολουθήσει φυσιολογικό κύκλο (παραγωγή ενός ωαρίου) ή να ακολουθήσει τη διέγερση των ωοθηκών για την παραγωγή περισσότερων του ενός ωαρίων. Όταν εξακριβωθεί ότι τα ωάρια της γυναίκας είναι ώριμα, γίνεται επεξεργασία του σπέρματος του άνδρα ώστε να απομονωθούν τα καλύτερα μορφολογικά και ταχέως κινούμενα σπερματοζώαρια, τα οποία τελικά μεταφέρονται στη μήτρα της γυναίκας.

2. ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ (IVF)

Συνήθως προκαλείται διέγερση των ωοθηκών με ορμονική θεραπεία με σκοπό την παραγωγή περισσότερων του ενός ωαρίων. Όταν η διαδικασία παρακολούθησης της ωρίμανσης των ωαρίων δείξει ότι τα ωάρια έχουν ωριμάσει, παραλαμβάνονται από τις ωοθήκες και μεταφέρονται σε ειδικά καλλιεργητικά υλικά στο εργαστήριο της εμβρυολογίας. Το σπέρμα του συζύγου υφίσταται επεξεργασία και συλλέγονται τα καλύτερα σπερματοζώαρια, τα οποία τοποθετούνται μαζί με τα ωάρια για να επευχθεί γονιμοποίηση των ωαρίων *in vitro* (σχ. 7).

Τα γονιμοποιημένα ωάρια αρχίζουν να διαιρούνται και να σχηματίζουν έμβρυα κάτω από αυστηρά ελεγχόμενες συνθήκες κυταροκαλλιέργειας. Τα έμβρυα μεταφέρονται στη μήτρα συνήθως 2-3 ημέρες μετά την ωοληψία. Μετά από 12 ημέρες πραγματοποιείται το τεστ εγκυμοσύνης. Η μέθοδος αυτή ακολουθείται όταν το σπέρμα δεν παρουσιάζει σοβαρά προβλήματα και εφαρμόστηκε πρώτα από τους P. Steptoe και R. Edwards το 1978 στην Αγγλία. Η γυναίκα που υποβλήθηκε στη μέθοδο αυτή παρουσίαζε προβλήματα σαλπίνγων. Η περιγραφόμενη μέθοδος έχει υιοθετηθεί από επιστήμονες σε όλο τον κόσμο και έχουν γεννηθεί μέχρι σήμερα εκατοντάδες χιλιάδες παιδιά (Edwards R. and Brody S. 1995).

Η ανάπτυξη τέτοιων μεθόδων προσφέρει επίσης μεγαλύτερες δυνατότητες για τη μελέτη της ανθρώπινης υπογονιμότητας και των αιτιών της. Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν επιστημονικά δεδομένα που αφορούν τις επιπτώσεις των εντομοκτόνων στην ικανότητα των σπερματοζωαρίων να γονιμοποιήσουν τα ωάρια



Σχήμα 7

Η «κλασική» μέθοδος της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF): πολλά σπερματοζώαρια προσπαθούν να γονιμοποιήσουν ένα ωάριο

in vitro (Tielemans et al. 1999). Σύμφωνα με τη μελέτη, τα σπερματοζώαρια των ανδρών που από τη φύση της εργασίας τους εκτίθενται συνεχώς σε εντομοκτόνα (π.χ. οι ασχολούμενοι με αγροτικές καλλιέργειες) παρουσίασαν μειωμένη ικανότητα γονιμοποίησης ωαρίων, σε σχέση με εκείνα των ανδρών που δεν είχαν τέτοια επαγγελματική απασχόληση.

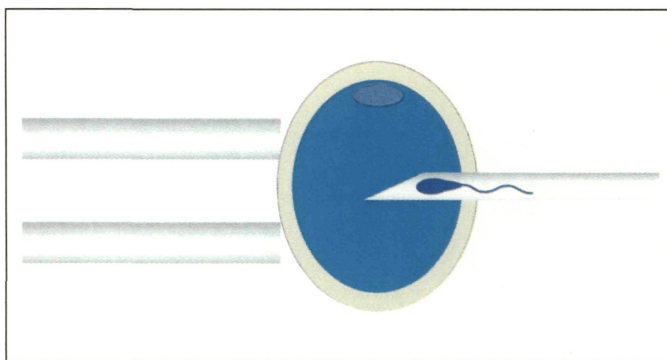
3. ΕΝΔΩΩΑΡΙΑΚΗ ΕΓΧΥΣΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ (ICSI)

Ενδείκνυται όταν το σπέρμα έχει σοβαρά προβλήματα αριθμού ή κινητικότητας των σπερματοζωαρίων. Ακόμα, εφαρμόζεται όταν η κλασική μέθοδος εξωσωματικής (IVF) δεν δίνει γονιμοποίηση των ωαρίων. Με αυτή τη μέθοδο ένα και μόνο υγιές σπερματοζώαριο εισάγεται μέσα στο ώριμο ωάριο επιτυγχάνοντας τη γονιμοποίησή του. Η όλη διαδικασία γίνεται με ειδικό σύστημα μικροχειρισμών (micromanipulators), ειδική βελόνα και κατάλληλο μικροσκόπιο (σχ. 8). Τα γονιμοποιημένα ωάρια μεταφέρονται σε κυτταροκαλλιέργεια και ακολουθείται η ίδια διαδικασία όπως αυτή του IVF. Η σπουδαιότητα αυτής της μεθόδου έγκειται στο γεγονός ότι προσφέρει πολύ ικανοποιητικά ποσοστά κυήσεων με σπέρματα προβληματικά, ανίκανα να γονιμοποιήσουν με κάποια από τις άλλες μεθόδους.

4. ΒΙΟΨΙΑ ΟΡΧΕΩΣ (TESE)

Συνιστάται κυρίως στις περιπτώσεις της αποφρακτικής αζωοσπερμίας. Όταν δεν υπάρχουν σπερματοζώαρια στο σπέρμα, αναζητώνται στους όρχεις. Εφό-

Σχήμα 8
 Η μέθοδος ICSI:
 Με τη βοήθεια
 ειδικού μικροσκοπίου
 και ειδικών διατάξεων
 (micromanipulators)
 γίνεται έγχυση
 ενός επιλεγμένου
 σπερματοζωαρίου
 μέσα στο ωάριο



σον βρεθούν υγιή σπερματοζωάρια στους όρχεις, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη γονιμοποίηση των ωαρίων με τη μέθοδο ICSI.

5. ΚΑΤΑΨΥΞΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΩΝ

Η κατάψυξη (κρυοσυντήρηση) των σπερματοζωαρίων και των εμβρύων προσφέρει στο υπογόνιμο ζευγάρι μεγαλύτερη ευχέρεια σχεδιασμού ή προγραμματισμού των προσπαθειών τους για την επίτευξη κύησης. Η κατάψυξη του σπέρματος διευκολύνει το ζευγάρι, εάν ο σύζυγος είναι υποχρεωμένος να λείπει την ημέρα που είναι αναγκαία η παρουσία του. Για τη γονιμοποίηση των ωαρίων χρησιμοποιείται το κατεψυγμένο σπέρμα.

Η κατάψυξη των εμβρύων γίνεται όταν μια γυναίκα έχει πλεονάζοντα έμβρυα μετά την εμβρυομεταφορά. Τα κατεψυγμένα έμβρυα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για εμβρυομεταφορά σε επόμενη προσπάθεια, χωρίς να χρειαστεί η γυναίκα να αρχίσει τη διαδικασία της εξωσωματικής από την αρχή (διέγερση ωοθηκών κ.λπ.)

Τα ποσοστά των κύσεων που επιτυγχάνονται σήμερα με τις μεθόδους της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι περίπου 35% ανά προσπάθεια. Τα ποσοστά επιτυχίας θεωρούνται πολύ ικανοποιητικά, δεδομένου ότι οι πιθανότητες κύησης για ένα νεαρό ζευγάρι (περίπου 25 ετών) χωρίς προβλήματα υπογονιμότητας κυμαίνονται στο 25% κατά μήνα. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι τα παιδιά που γεννιούνται με τις μεθόδους της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι απόλυτα υγιή σε πολύ υψηλά ποσοστά (άνω του 97%), όπως ακρι-

βώς συμβαίνει και με τα παιδιά που γεννιούνται με φυσική επαφή. Επίσης, οι ορμονικές θεραπείες που χορηγούνται για τη διέγερση των ωθηκών είναι ασφαλείς για τις γυναίκες, σύμφωνα με διεθνή επιστημονικά δεδομένα.

Συμπερασματικά, οι διάφορες μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, κάρη στη συνεχή έρευνα και τα νέα επιστημονικά επιτεύγματα, είναι πλέον σε θέση να επιλύσουν τα προβλήματα υπογονιμότητας σε υψηλά ποσοστά (άνω του 80% των περιστατικών). Οι μέθοδοι αυτές αποκτούν ιδιαίτερη σημασία για την Ελλάδα, η οποία παρουσιάζει έντονο δημογραφικό πρόβλημα, αφού οι θάνατοι στην εποχή μας υπερβαίνουν τις γεννήσεις. Αισιόδοξα, λοιπόν, τα μηνύματα για τα ζευγάρια που αντιμετωπίζουν προβλήματα γονιμότητας.

Βέβαια ερωτηματικά εγείρονται ως προς τα προβλήματα που σχετίζονται με το περιβάλλον στο οποίο ζούμε και που βαθμιαία γίνεται λιγότερο φυσικό και περισσότερο τεχνητό, αφού οι βασικές του παράμετροι (αέρας, νερό, έδαφος) έχουν μολυνθεί από χιλιάδες χημικές ενώσεις με άγνωστες ακόμα επιπτώσεις για την υγεία και τη γονιμότητα του ανθρώπου. Φαίνεται, λοιπόν, ότι το περιβάλλον είναι ο μεγάλος ασθενής που χρειάζεται άμεσα την προσοχή και τη φροντίδα μας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adami H., Berstrom R., Mohner M., Zatonski W., Storm H., Ekstrom A., Treli S., Teppo L., Ziegler H., Rahu M., Gurevich R. and Strengreivics, A., "Testicular cancer in nine northern European countries", *Int. J. Cancer* 59 (1994), 33-38.
2. Carlsen E., Giwercman A., Keiding N., Skakkebaek N.E., "Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years", *Br. Med. J.* 305, (1992) 609-613.
3. Carlson B.M., *Human Embryology and Developmental Biology*, 2nd ed., St. Louis, Miss., Mosby Inc. 1999.
4. Colborn T. and Clement C. (eds.), *Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection* [Advances in Modern Environmental Toxicology, vol. XXI], Princeton, Princeton Scientific Publishing Co. Inc., New Jersey, 1992.
5. Edwards R.G. and Brody S.A., *Principles and Practice of Assisted Human Reproduction*, Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1995.

6. Insler V. and Lunenfeld B. (eds.), *Infertility Male and Female*, 2nd ed., Edinburgh, Churchill Livingstone 1993.
7. Kelce W.R., Stone C.S., Laws S.C., Gray L.E., Kemppainen J.A. and Alison E.M., "Persistent DDT metabolite, p, p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist", *Nature* 375 6532, (1995) 581-585.
8. *Langman's Medical Embryology* (T.W. Sadler), 6th ed., Baltimore, Maryland, Williams and Wilkins, 1990.
9. Nikolaropoulos S. et al., "The impact of endocrine disrupting substances on human reproduction", *In Proceedings of the Seminar "Environmental Health Aspects of Endocrine Disrupters"*, Kos, Greece, 2-4 September 1999, 39.
10. NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) *DHHS* Publication No. 99-104 and *DHHS* Publication No. 96-132, U.S. Department of Health and Human Services.
11. Paulozzi L.J., Erickson J.D. and Jackson R.J. "Hypospadias trends in two US surveillance systems", *Pediatrics* 100, (1997) 831-834.
12. Reijnders P.J.H., "Reproductive failure in common seals feeding on fish from polluted coastal waters", *Nature* 324, (1986) 456-457.
13. Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E. and Main K.M., "Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects", *Human Reproduction* 16, (2001) 972-978.
14. Tielmans E., Van Kooij R., Te Verde E.R., Burdof A. and Heederik D., "Pesticide exposure and decreased fertilization rates in vitro", *Lancet* 354 [9177] (1999), 484-485.
15. Toppari, J., Larsen, J. C. et al., (1996): Male reproductive health and environmental xenoestrogens, *Environ. Health Perspect.* 104 (4), (1996) 741-803.

Ο θυρεοειδής αδένας στη γυναικεία αναπαραγωγή και εγκυμοσύνη*

Γεώργιος Μαστοράκος

*Ενδοκρινολόγος, Επίκ. Καθηγητής, Ενδοκρινολογική Μονάδα,
Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών*

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε πειραματικές και κλινικές μελέτες φαίνεται ότι ο υποθαλαμο-υποφυσιο-θυρεοειδικός άξονας (ΥΥΘ) και ο υποθαλαμο-υποφυσιο-ωοθηκικός άξονας (ΥΥΩ) αλληλεπιδρούν τόσο σε φυσιολογικές συνθήκες όσο και σε παθολογικές καταστάσεις. Η παρουσία ειδικών υποδοχέων των θυρεοειδικών ορμονών στις ωοθήκες αλλά και αντίστοιχα η επίδραση των οιστρογόνων σε υψηλότερα επίπεδα του ΥΥΘ συμβάλλουν ενεργά σε αυτή την αλληλορύθμιση.

Σε κλινικό επίπεδο, ο υπερθυρεοειδισμός και ο υποθυρεοειδισμός είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε διαταραχές της έμμηνης ρύσης. Στον υπερθυρεοει-

* Η παρούσα μελέτη έγινε με τη συνεργασία της Δρ. Ευαγγελίας Ζαπάνη, Α' Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα.

δισμό παρατηρούνται συχνά ανωθυλακιορρηκτικοί κύκλοι, με αποτέλεσμα ολιγομηνόρροια και σπάνια αιμορραγία. Ο υποθυρεοειδισμός προκαλεί συχνότερα μνηορραγία και παλίνδρομες κύσεις. Στην εφηβεία ο υποθυρεοειδισμός προκαλεί συνηθέστερα καθυστέρηση της ήβης και της ανάπτυξης, αλλά σε σοβαρές περιπτώσεις συνδέεται με πρόωμη ήβη και γαλακτόρροια.

Στην εγκυμοσύνη οι διαταραχές του θυρεοειδούς αποτελούν, μετά τον σακχαρώδη διαβήτη, το δεύτερο κατά σειρά πιο συχνό ενδοκρινολογικό νόσημα. Εκτός από τις πραγματικές διαταραχές του θυρεοειδούς που μπορεί να εκδηλωθούν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα συμπτώματα του υπερμεταβολισμού της φυσιολογικής εγκυμοσύνης μπορούν, σε ορισμένες περιπτώσεις, να μιμηθούν την κλινική εικόνα του υπερθυρεοειδισμού. Η θυρεοειδική αυτοανοσία της μητέρας μπορεί να επηρεάσει το έμβryo και το νεογέννητο.

2. ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Ο υπερθυρεοειδισμός είναι το κλινικό σύνδρομο που προκύπτει από την υπερπαραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών. Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι πολλαπλές και οφείλονται στην επίδραση της περίσσειας των θυρεοειδικών ορμονών στα διάφορα συστήματα.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Οι πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της περίσσειας των θυρεοειδικών ορμονών στην εμβρυική ανάπτυξη του αναπαραγωγικού συστήματος του θήλεως είναι πενιχρές. Σε νεογνά ποντίκια η χορήγηση θυροξίνης καθυστερεί τη διάνοιξη του αιδοίου και την εμφάνιση οίστρου και αυξάνει την υποφουσιακή LH. Επίσης, οι θυρεοειδικές ορμόνες δρουν συνεργικά με την FSH, προάγοντας τη διαφοροποίηση των κυττάρων της κοκκιάδους σιβάδας των ωοθυλακίων. Στη μήτρα έχουν ανικνευθεί υποδοχείς των θυρεοειδικών ορμονών. Η χορήγηση θυροξίνης σε ποντίκια αυξάνει το πάχος του ενδομτρίου, ενώ σε άλλες μελέτες αναφέρεται μειωμένη ανταπόκριση της μήτρας θυρεοτοξικών ποντικών στα οιστρογόνα.

Η περίσσεια θυρεοειδικών ορμονών προκαλεί αποβολές και νεογνικό θάνατο, ενδεχομένως μέσω άμεσης δράσης τους στην τροφοβλάστη. Ωστόσο, σε άλλες μελέτες υποστηρίζεται ότι ο ήπιος υπερθυρεοειδισμός συντελεί στη διατήρηση της εμφύτευσης καθυστερημένων βλαστοκύστεων και σε αύξηση του αριθμού των εμβρύων.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΓΟΝΑΔΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ

Η σφαιρίνη που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG) αυξάνεται χαρακτηριστικά στον υπερθυρεοειδισμό, με αποτέλεσμα αύξηση της ολικής οιστραδιόλης και τεστοστερόνης. Τα ελεύθερα κλάσματα των ορμονών αυτών είναι χαμηλά ή φυσιολογικά. Στον υπερθυρεοειδισμό μειώνεται η κάθαρση της τεστοστερόνης και της οιστραδιόλης και αυξάνονται οι 5α/5β αναθέντες μεταβολίτες τους στα ούρα. Οι συγκεντρώσεις των γοναδοτροφινών (LH, FSH) είναι ελαφρώς αυξημένες σε όλες τις φάσεις του κύκλου, πιθανώς λόγω των χαμηλών επιπέδων της οιστραδιόλης. Σε ορισμένες υπερθυρεοειδικές γυναίκες αυξάνεται η περιφερική αρωματοποίηση των ανδρογόνων προς οιστρογόνα, μάλλον λόγω μεταβολών στην αιμάτωση και όχι λόγω άμεσης επίδρασης της θυροξίνης επί του συμπλέγματος της αρωμάτωσης.

Οι διαταραχές της έμμηνυς ρύσης είναι συχνές στις υπερθυρεοειδικές γυναίκες, σε ποσοστά 21-67%, σε μεγάλες σειρές μελετών. Το μεγάλο εύρος αυτού του ποσοστού αποδίδεται σε γενεϊκές διαφορές καθώς και στον διαφορετικό χρόνο διάγνωσης. Η ολιγομηνόρροια (που μπορεί να εξελιχθεί σε αμηνόρροια) αποτελεί τη συνθετέστη διαταραχή της έμμηνυς ρύσης στις γυναίκες με υπερθυρεοειδισμό, ενώ η μνηομνηορραγία είναι πολύ σπανιότερη. Η μεσοκυκλική αιχμή των γοναδοτροφινών είναι χαμηλότερη από ό,τι στις ευθυρεοειδικές γυναίκες, αλλά η αύξηση των επιπέδων της προγεστερόνης στη δεύτερη φάση του κύκλου στις υπερθυρεοειδικές γυναίκες με φυσιολογικό κύκλο ή ολιγομηνόρροια υποδηλώνει ωοθυλακιορρηξία. Μόνο στις γυναίκες με αμηνόρροια υπάρχει ανωοθυλακιορρηξία. Δεν έχει διευκρινισθεί ακόμα αν αυτές οι διαταραχές οφείλονται σε άμεση επίδραση της θυροξίνης στο γεννητικό σύστημα, στον υποθάλαμο και την υπόφυση ή σε συνδυασμένη δράση και

στα δύο επίπεδα. Η απώλεια σωματικού βάρους και η αγχώδης διαταραχή που συνοδεύουν τη θυρεοτοξίκωση συμμετέχουν στη γοναδική δυσλειτουργία. Η θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού αποκαθιστά τους φυσιολογικούς κύκλους και τη γονιμότητα.

3. ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Ο υποθυρεοειδισμός είναι το κλινικό σύνδρομο που προκύπτει από τη μειωμένη έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών και την επίδραση της ανεπάρκειάς τους στα διάφορα συστήματα.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Έχει δειχθεί σε πειραματόζωα ότι ο υποθυρεοειδισμός προκαλεί διαταραχές στο γεννητικό σύστημα του θήλεος: διαταράσσει τις περιόδους οίστρου, την παραγωγή ωαρίων, προκαλεί υπερπλασία στο ενδομήτριο, οδηγεί σε παλίνδρομες κυήσεις, μειώνει τη γονιμότητα και παρατείνει την κύηση.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΓΟΝΑΔΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ

Οι γυναίκες με υποθυρεοειδισμό έχουν χαμηλές συγκεντρώσεις οιστραδιόλης λόγω μειωμένης ηπατικής παραγωγής (SHBG), αλλά διατηρούν φυσιολογικά επίπεδα ελεύθερης οιστραδιόλης. Η έκκριση των ανδρογόνων είναι επίσης μειωμένη, ενώ η τεστοστερόνη μεταβολίζεται εκλεκτικά περισσότερο προς την ανδροστενδιόνη αντί της ανδροστερόνης (το αντίθετο παρατηρείται στον υπερθυρεοειδισμό). Η οιστραδιόλη και η οιστρόνη μεταβολίζονται προς οιστριόλη με ελάττωση της 2-υδροξυοιστρόνης και του μεταβολίτη της 2-μεθυοιστρόνης. Οι υποθυρεοειδικές γυναίκες παρουσιάζουν μειωμένη κάθαρση της ανδροστενδιόνης και της οιστρόνης και αύξηση της αρωματοποίησής τους στους περιφερικούς ιστούς, αύξηση της κάθαρσης της οιστριόλης, μείωση της κάθαρσης των 2 οξυγονωμένων οιστρογόνων και ελάττωση του λόγου των 5α/5β. Οι αλλαγές αυτές στον μεταβολισμό των στεροειδών αναστέλλονται με την αποκατάσταση του ευθυρεοειδισμού. Οι γοναδοτροπίνες είναι συνήθως

φυσιολογικές, αλλά δεν υπάρχει μεσοκυκλική αιχμή με αποτέλεσμα ανωθυλακιορρηξία και διαταραχές στην έμμηνη ρύση, οι οποίες εκδηλώνονται συνήθως με μνηορραγία σε ένα ποσοστό 68% των υποθυρεοειδικών γυναικών. Στα νεαρά κορίτσια ο υποθυρεοειδισμός καθυστερεί την ανάπτυξη και την ενήβωση. Ωστόσο, στον βαρύ υποθυρεοειδισμό περιγράφεται ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από πρόωρη εμμηναρχή, γαλακτόρροια και διόγκωση του τουρκικού εφιππίου. Πιστεύεται ότι αυτό οφείλεται σε διάχυση (spill over) της παραγωγής της TSH προς την παραγωγή γοναδοτροφινών από την υπόφυση, που οδηγούν σε πρόωρη έκκριση οιστρογόνων από τις ωοθήκες, με επακόλουθη διέγερση του ενδομητρίου και πρόωμη εμφάνιση έμμηνης ρύσης. Τα επίπεδα της προλακτίνης (PRL) είναι αυξημένα λόγω της αύξησης της θυρεοτρόπου ορμόνης (TRH). Αφενός οδηγούν σε γαλακτόρροια και αφετέρου ευαισθητοποιούν τους ωοθηκικούς υποδοχείς της LH σε αυτή, με αποτέλεσμα αυξημένη απάντηση στην έκκριση οιστρογόνων και προγεστερόνης. Κατ' αυτόν τον τρόπο η υπερπρολακτιναιμία ευαισθητοποιεί τις ωοθήκες στα χαμηλά προεμφνητικά επίπεδα των γοναδοτροφινών. Η αποκατάσταση του ευθυρεοειδισμού οδηγεί σε ύφεση των συμπτωμάτων. Έχει αναφερθεί σε μελέτες υψηλή επίπτωση θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, κυρίως με τη μορφή του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού σε γυναίκες με προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο. Πολλές από τις γυναίκες ανέφεραν ύφεση των συμπτωμάτων με θεραπεία θυροξίνης, αν και δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με την αξιοπιστία των σχετικών μελετών.

4. ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Οι διαταραχές του θυρεοειδούς αποτελούν, μετά τον σακχαρώδη διαβήτη, το δεύτερο κατά σειρά πιο συχνό ενδοκρινολογικό νόσημα στην εγκυμοσύνη. Εκτός από τις πραγματικές διαταραχές του θυρεοειδούς που μπορεί να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και των οποίων η φυσική εξέλιξη αλλοιώνεται λόγω των ανοσολογικών μεταβολών που συμβαίνουν κατ' αυτήν, τα συμπτώματα του υπερμεταβολισμού της φυσιολογικής εγκυμοσύνης μπορούν, σε ορισμένες περιπτώσεις, να μιμηθούν την κλινική εικόνα του υπερθυ-

ραιοειδισμού. Η θυρεοειδική αυτοανοσία της μητέρας μπορεί να επηρεάσει το έμβρυο και το νεογέννητο.

Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ-ΥΠΟΦΥΣΣΟ-ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΟΥ ΑΞΟΝΑ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Μελέτες της λειτουργίας του ΥΥΘ στην εγκυμοσύνη έχουν δείξει ότι στο πρώτο τρίμηνο της φυσιολογικής κύησης υπάρχει αύξηση των αναγκών παραγωγής θυροξίνης σε ποσοστό 1-3% καθημερινά. Κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, η ολική T4 και T3 αυξάνονται λόγω αύξησης της σφαιρίνης που δεσμεύει τις θυρεοειδικές ορμόνες (TBG) ενώ τα ελεύθερα κλάσματά τους (FT4, FT3) παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων. Για την αύξηση της ολικής T4 και T3 απαιτείται ενεργοποίηση της TSH, που οδηγεί έμμεσα σε αύξηση της διέγερσης και του μεγέθους του θυρεοειδούς. Παρ' όλα αυτά, η κλινική διαπίστωση βρογχοκίλης στην κύηση δεν είναι τόσο συχνή και αφορά επίτοκες σε ποσοστό περίπου 15%. Σε μελέτες έχει δειχθεί μείωση των επιπέδων της TSH στο 13% των γυναικών κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και αρνητική συσχέτιση με την HCG, ενώ αντίθετα παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της FT4 και της χοριακής γοναδοτροφίνης (HCG). Τούτο οφείλεται στο ότι η HCG μπορεί και ενεργοποιεί κατά διασταυρούμενο τρόπο (cross-over) τον υποδοχέα της TSH. Τόσο η HCG όσο και η TSH είναι γλυκοπρωτεΐνες αποτελούμενες από μία υπομονάδα α (κοινή και στις δύο ορμόνες) και μία υπομονάδα β (διάφορη στις δύο ορμόνες).

ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ

Αντισώματα κατά του υποδοχέα της TSH, κυρίως IgG, ανιχνεύονται στον ορό ασθενών με αυτοάνοσα θυρεοειδικά νοσήματα. Τα αντισώματα αυτά έχουν διαφορετική λειτουργία, ενεργοποιητικά (TSAB) ή ανασταλτικά (TBAb) της θυρεοειδικής λειτουργίας. Όταν βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στον ορό εγκύων μπορούν να περάσουν τον πλακούντα, να συνδεθούν με τον υποδοχέα της TSH του θυρεοειδούς του εμβρύου και να προκαλέσουν –ανάλογα με τη λειτουργικότητά τους – νεογνικό υπερθυρεοειδισμό ή υποθυρεοειδισμό.

ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Η επίπτωση του υπερθυρεοειδισμού στην κύηση είναι περίπου 0,2%, με συχνότερη αιτία (στο 85% περίπου των περιπτώσεων) τη νόσο Graves. Λιγότερο συχνή αιτία υπερθυρεοειδισμού είναι το τοξικό αδένωμα, η τοξική πολυοζώδης βρογχοκήλη και ακόμα σπανιότερα η υποξεία θυρεοειδίτιδα, η μύλη κύηση και ο παροδικός υπερθυρεοειδισμός της υπερέμεσης της κύησης (*hyperemesis gravidarum*).

ΥΠΕΡΕΜΕΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Η *hyperemesis gravidarum* είναι μια σχετικά σπάνια κατάσταση στην εγκυμοσύνη που χαρακτηρίζεται από σοβαρή ιδιοπαθή υπερέμεση, ταχυκαρδία και απώλεια βάρους. Ξεκινάει νωρίς στην εγκυμοσύνη (6η-9η εβδομάδα κύησης) και αυτοπεριορίζεται περί την 20ή εβδομάδα κύησης. Συχνά, σε ποσοστό έως και 66% των εγκύων με αυτό το σύνδρομο, συνυπάρχει ήπιος βιοχημικός υπερθυρεοειδισμός. Πολλές φορές η διάγνωση του συνδρόμου της υπερέμεσης είναι δύσκολη, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις με υψηλή FT4 και κατασταλμένη TSH. Σημαντικό διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο είναι το φυσιολογικό ατομικό αναμνηστικό για θυρεοειδική νόσο, η φυσιολογική μορφολογία του θυρεοειδούς και η απουσία άλλων στοιχείων –εκτός από την ταχυκαρδία– που δηλώνουν ιστική θυρεοτοξίκωση. Η πιο πιθανή αιτία της θυρεοειδικής διέγερσης στην εγκυμοσύνη είναι η αυξημένη ποσότητα HCG κατ' αυτό το διάστημα της εγκυμοσύνης. Φαίνεται να υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού του υπερθυρεοειδισμού και των επιπέδων της ολικής HCG, τόσο στη φυσιολογική κύηση όσο και στο σύνδρομο της υπερέμεσης της κύησης.

ΝΟΣΟΣ GRAVES

Λόγω των ανοσολογικών μεταβολών που συμβαίνουν στην κύηση, η νόσος Graves μπορεί να εκδηλωθεί για πρώτη φορά στην κύηση ή να παρουσιάσει αναζωπύρωση στις περιπτώσεις που ήταν σε ύφεση. Συχνά παρουσιάζει επιδείνωση κατά το πρώτο τρίμηνο και στην περίοδο της λοχείας, ενώ υφείται μετά το πρώτο τρίμηνο. Η κλινική διάγνωση της νόσου Graves είναι συχνά δύσκολη, διότι –όπως ήδη αναφέρθηκε– κλινική εικόνα υπερθυρεοειδισμού

παρουσιάζουν και το σύνδρομο της υπερέμεσης αλλά και η φυσιολογική κύηση με έντονα συμπτώματα υπερμεταβολισμού. Η παρουσία βρογχοκλήης, ταχυκαρδίας, δυσθυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας και ονυχόλυσης είναι στοιχεία που συνηγορούν υπέρ της νόσου Graves. Η διάγνωση της νόσου επιβεβαιώνεται από τα υψηλά επίπεδα FT4 και FT3 και την κατασταλαμμένη TSH. Η παρουσία αντισωμάτων μπορεί να επιβεβαιώσει τη διαγνωστική υποψία. Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών (<10%) συνυπάρχει υπερασβεστιαμία, επίσης ήπια λευκοπενία, αύξηση του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης και σπανιότερα αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Η θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού στην κύηση με αντιθυρεοειδικά φάρμακα είναι επιβεβλημένη για την αποφυγή σοβαρών επιπλοκών τόσο στη μητέρα (συμφορητική καρδιοπάθεια, υπέρταση της κύησης) όσο και στο έμβρυο (έχουν αναφερθεί ακόμα και θάνατοι). Στις περιπτώσεις ήπιου κλινικού και βιοχημικού υπερθυρεοειδισμού, και εφόσον η έγκυος παίρνει φυσιολογικά βάρους, δεν είναι απαραίτητη η θεραπεία με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, αλλά χρειάζεται στενή παρακολούθηση κάθε δύο με τρεις εβδομάδες. Αντίθετα, όταν η διάγνωση γίνεται μετά την 28η εβδομάδα της κύησης και ο υπερθυρεοειδισμός είναι σοβαρός χρειάζεται εισαγωγή της εγκύου στο νοσοκομείο, λόγω αυξημένου κινδύνου περιγεννητικών επιπλοκών.

ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Οι υποθυρεοειδικές γυναίκες έχουν συνήθως ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους, επομένως η σύλληψη είναι σχεδόν απίθανη. Παρ' όλα αυτά έχουν δημοσιευθεί περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού στην κύηση που κυρίως αφορούν γυναίκες υπό θεραπεία υποκαταστάσεως πριν τη σύλληψη και στις οποίες η αύξηση της TSH στην αρχή της εγκυμοσύνης οφείλεται στην αύξηση των απαιτήσεων για θυροξίνη. Στις περιπτώσεις κλινικού και υποκλινικού υποθυρεοειδισμού κατά την κύηση που αναφέρονται στη βιβλιογραφία φαίνεται αυξημένη επίπτωση υπέρτασης, αποβολών ακόμα και ενδομήτριου θανάτου. Η άμεση αποκατάσταση των θυρεοειδικών ορμονών μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο της υπέρτασης και των περιγεννητικών επιπλοκών.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο ΥΥΘ παίζει σημαντικό ρόλο στην αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας επηρεάζοντας τον κύκλο, την έμμηνο ρύση και την αναπαραγωγική ικανότητα καθώς και κατά την εγκυμοσύνη τόσο τη μητέρα όσο και το κύημα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Clan S.T., Brook F., Ahuja A., et al., "Alteration of thyroid blood flow during the normal menstrual cycle", *Ultrasound Med. Biol.* 24(1998), 15.
2. Colon J.M., Lessing J.B., Yavetz C., et al., "The effect of thyrotropin-releasing hormone stimulation on serum levels of gonadotropins in women during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle", *Fertil. Steril.* 49(1988), 809.
3. Daniels G.H., "Thyroid disease and pregnancy: A clinical overview", *Endocrinol. Pract.* 1(1995), 287.
4. Gregoraszcuk E.L., Skalka M., "Thyroid hormone as a regulator of basal and human chorionic gonadotrophin-stimulated steroidogenesis by cultured porcine theca and granulosa cells isolated at different stages of the follicular phase", *Reprod. Fertil. Dev.* 8(1996), 961.
5. Datta M., Nagendra Prasad R.J., Bhattaharya S., "Thyroid hormone regulation of perch ovarian 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4-isomerase activity: involvement of a 52-KDa protein", *Gen. Comp. Endocrinol.* 113(1999), 212.
6. Rasmussen N.G., Homes P.J., Hegedus L., et al., "Serum thyroglobulin during the menstrual cycle, during pregnancy and post partum", *Acta Endocrinol* 121(1989), 168.
7. Wakim A.M., Paljug W.R., Jasnosz K.M., et al., "Thyroid hormone receptor messenger ribonucleic acid in human granulosa and ovarian stromal cells", *Fertil. Steril.* 62(1994), 531.
8. Bartalena L., "Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins", *Endocr. Rev.* 11(1990), 47.
9. Krassas G.E., Pontikides N., Kaltsas G., et al., "Menstrual disturbances in thyrotoxicosis", *Clin. Endocrinol.* 40(1994), 641.
10. Longcope C., Abend S., Braverman L.E., et al., "Androstenedione and estrone dynamics in hypothyroid women", *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70(1990), 903.

11. Leung A.S., Millar L.K., Koonings P.P., et al., "Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies", *Obstet. Gynecol.* 81(1993), 349.
12. Wilansky D.L., "Greisman B. Early hypothyroidism in patients with menorrhagia", *Am. J. Obstet. Gynecol.* 160(1989), 673.
13. Glinoeer D., De Nayer P., Bourdoux P., et al., "Regulation of maternal thyroid during pregnancy", *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 71(1990), 276-287.
14. Goodwin T.M., Montoro M., Mestman J.H., "Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum. Clinical aspects", *Am. J. Obstet. Gynecol.* 167(1992), 648-652.
15. Goodwin T.M., Montoro M., Mestman J.H., et al., "The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum", *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 75(1992), 1333-1337.
16. Mandel S.J., Larsen P.R., Seely E.W., et al., "Increased need for thyroxin during pregnancy in women with primary hypothyroidism", *N. Engl. J. Med.* 323(1990), 91.
17. Montoro M., Collea J.V., Frasier S.D., et al., "Successful outcome of pregnancy in women with hyperthyroidism", *Ann. Intern. Med.* 94(1981), 31.
18. Braunstein G.D., Hersman J.M., "Comparison of serum pituitary thyrotropin and chorionic gonadotropin concentrations throughout pregnancy", *J. Clin. Endocrinol.* 42(1976), 1123-1126.
19. Burrow G.N., "Thyroid function and hyperfunction during gestation", *Endocr. Rev.* 14(1993), 194-202.
20. Clavel S., Made A.M., Borbet H., et al., "Anti TSH receptor antibodies in pregnant patients with autoimmune thyroid disorder", *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 97(1990), 1003.
21. Davis L.E., Leveno K.J., Cunningham F.G., "Hypothyroidism complicating pregnancy", *Obstet. Gynecol.* 72(1988), 108-112.
22. Mestman J.H., Goodwin T.M., Montoro M.M., "Thyroid disorders in pregnancy in Endocrine disorders in pregnancy", *Endocr. Metab. Clin. of North America* 24,1(1995), 41-71.

Γενετικοί παράγοντες και η αντιμετώπιση της υπογονιμότητας

Δρ. Ελένη Κοντογιάννη

Εμβρυολόγος-Γενετιστής

*Επιστημονική Διευθύντρια Ινστιτούτου Γυναικολογίας
και Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής «IVF and Genetics»*

Εκουν περάσει ήδη δύο δεκαετίες από τη γέννηση του πρώτου παιδιού με τη μέθοδο της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Έκτοτε, η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή έχει αναπτυχθεί ταχύτατα και έχει δημιουργήσει κλάδους για την αντιμετώπιση των περισσότερων προβλημάτων στειρότητας.

Η οφειλόμενη στον ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητα ήταν μέχρι πρόσφατα ένα από τα άλυτα προβλήματα. Έγιναν διάφορες προσπάθειες με την ανάπτυξη τεχνικών για υποβοηθούμενη γονιμοποίηση στις περιπτώσεις που τα χαρακτηριστικά του σπέρματος ήταν τόσο φτωχά ώστε δεν μπορούσε να πραγματοποιηθεί φυσιολογική γονιμοποίηση (Baker et al, 1993).

Η εισαγωγή της μικροχειρουργικής ωαρίου (ICSI; Intracytoplasmic Sperm Injection) το 1992 υπήρξε επαναστατική για την αντιμετώπιση της ανδρικής στειρότητας (Palermo et al, 1992). Η τεχνική αυτή περιλαμβάνει την εισαγωγή ενός σπερματοζωαρίου απευθείας στο κυταρόπλάσμα του ωαρίου (Van

Steirteghem et al, 1993a). Η αδυναμία του σπερματοζωαρίου να διαπεράσει τη διαφανή ζώνη ή τη μεμβράνη του κυτταροπλάσματος (ωολήμμα), που πιθανόν οφειλόταν σε ελαττωμένη κινητικότητα, μειωμένη ικανότητα πρόσδεσης στη διαφανή ζώνη είτε σε ανεπάρκεια ενζύμων για τη διάνοιξη της ζώνης, δεν αποτελεί πια εμπόδιο στη γονιμοποίηση. Η τεχνική αυτή είναι κατάλληλη για πολύ σοβαρές περιπτώσεις στειρότητας. Προτού εφαρμοστεί η ICSI, οι πιθανότητες γονιμοποίησης ήταν ελάχιστες εάν δεν υπήρχαν το λιγότερο 500.000 σπερματοζωάρια με αρίστη κινητικότητα (μετά την επεξεργασία). Σήμερα έχουν σημειωθεί εγκυμοσύνες ακόμα και σε περιπτώσεις που λίγα μόνο σπερματοζωάρια είχαν ανευρεθεί στο σπερματικό υγρό (Mansour et al, 1995).

Η τεχνική ICSI χρησιμοποιήθηκε σε ζευγάρια με επαναλαμβανόμενες αποτυχιές γονιμοποίησης *in vitro* ακόμα και όταν το σπέρμα είχε καλά χαρακτηρισικά και μπορούσε να χαρακτηριστεί φυσιολογικό (Sherins et al, 1995) σύμφωνα με τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (World Health Organization).

Περιπτώσεις απόλυτης αποφρακτικής ή μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας αντιμετωπίστηκαν με βιοψία σπερματοζωαρίων από ορχικό επιθήλιο (TESE; Testicular Sperm Extraction) ή επιδιδυμίδα (MESA; Micro Epididymal Sperm Aspiration) με υψηλά ποσοστά κύησης (Silber et al, 1994; Patrizio et al, 1995).

Η όλη διαδικασία είχε αρχικά δημιουργήσει ανησυχίες για πιθανότητες τραυματισμού του ωαρίου. Τα αποτελέσματα όμως δείχνουν ότι το ποσοστό των ωαρίων που καταστρέφονται από τη διαδικασία είναι μικρότερο από το 10%, εάν βεβαίως τύχουν σε έμπειρα χέρια (Van Steirteghem et al, 1993). Τα ποσοστά γονιμοποίησης κυμαίνονται γύρω στο 60%, χωρίς να επηρεάζει το εάν τα σπερματοζωάρια προήλθαν από βιοψία όρχεως, επιδιδυμίδας ή μετά από εκσπερμάτωση (Silber et al, 1994). Σχεδόν όλα τα ζευγάρια (περίπου 90%) που κάνουν εξωσωματική γονιμοποίηση με ICSI φτάνουν στο στάδιο της εμβρυομεταφοράς και τα ποσοστά εγκυμοσύνης είναι ισάξια ή και καλύτερα από αυτά της κλασικής εξωσωματικής γονιμοποίησης (Van Steirteghem et al, 1994).

Η επιτυχία της τεχνικής ICSI οδήγησε πολλούς να προβλέψουν ότι στο μέλλον πιθανόν όλες οι περιπτώσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης θα γίνονται με ICSI και όχι με απλή ενσπερμάτωση των ωαρίων (Fishel et al, 1995).

Παρά την επιτυχία του ICSI και των συναφών τεχνικών, υπάρχουν ερωτήματα που μένει να απαντηθούν. Πιστεύεται ότι η περίπλοκη διαδικασία της φυσιολογικής γονιμοποίησης δρα σαν φραγμός για σπερματοζώαρια με ανώμαλο γενότυπο. Συνεπώς, όταν εισάγουμε μηχανικά ένα σπερματοζώαριο μέσα στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου δρώντας με μόνο χαρακτηριστικό τη μορφολογία του, αυτοί οι επιλεκτικοί μηχανισμοί των σπερματοζωαρίων σταματούν να υπάρχουν (Coulam et al, 1996).

Επιπλέον ερωτηματικά δημιουργούνται από κυτταρογενετικές μελέτες που δείχνουν υψηλά ποσοστά χρωμοσωματικών ανωμαλιών, και ειδικά ισοζυγισμένων μεταποτίσεων, σε υπογονίμους άνδρες. Όσο ελατώνονται οι δείκτες της ποιότητας του σπέρματος, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα χρωμοσωματικής ανωμαλίας. Μήπως η προσπάθειά μας να βοηθήσουμε τους ασθενείς μας να αποκτήσουν παιδί θα έχει ως αποτέλεσμα αυτό το συγκεκριμένο παιδί να υποφέρει από μια συγγενή ανωμαλία; Μήπως θα ήταν λογικό να περιμένουμε υψηλά ποσοστά γενετικών ανωμαλιών σε απόγονους ασθενών που αδυνατούν να τεκνοποιήσουν φυσιολογικά; Μήπως υποβοηθούμε τη διαιώνιση ενός παθολογικού γενοτύπου, όπου η στειρότητα είναι απλώς η εκδήλωση του; (Voght et al, 1995).

Ας εξετάσουμε κατά πρώτον τη θεωρία της διαφανούς ζώνης και της κυτταρικής μεμβράνης του ωαρίου: δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι αποτελούν φραγμό στη γονιμοποίηση από σπερματοζώαρια με γενετικές ανωμαλίες. Το DNA του σπερματοζωαρίου είναι μεταγραφικά ανενεργό, άρα θα ήταν δύσκολο να υποθεθεί ότι το ωάριο διαθέτει μηχανισμούς για την ανίχνευση της ύπαρξης μη φυσιολογικού DNA. Εάν ένας τέτοιος μηχανισμός υπήρχε, τότε θα είχε παρατηρηθεί παραμορφωμένη αναλογία διαχωρισμού (segregation ratio distortion) στη μεταβίβαση γενετικών ασθενειών. Οι ελάχιστες περιπτώσεις παραμορφωμένης αναλογίας διαχωρισμού συνήθως οφείλονται σε μη μεντελικούς τρόπους κληρονομικότητας, όπως η μιτοχον-

δριακή. Οπότε, για τις μονογονιδιακές ασθένειες, η επιλογή υπέρ του μη παθολογικού στο επίπεδο της γονιμοποίησης μπορεί να αποκλειστεί. Επίσης, σπερματοζώρια με ανευπλοειδίες είναι δυνατόν να γονιμοποιήσουν το ωάριο, γεγονός που πιστοποιείται από την ύπαρξη εμβρύων με ανευπλοειδία που προήλθαν από μη διαχωρισμό στα χρωμοσώματα του πατέρα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το σύνδρομο Klinefelter, όπου το επιπλέον X χρωμόσωμα είναι πατρικής προέλευσης στο 50% των περιπτώσεων. Συνεπώς, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να τεκμηριώνουν τη διαδικασία επιλογής σπερματοζωαρίων στο επίπεδο της διαφανούς ζώνης.

Βάσιμα ερωτηματικά ανακύπτουν από τη συσχέτιση ανδρικής υπογονιμότητας και χρωμοσωματικών ανωμαλιών. Μια πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι το ποσοστό των χρωμοσωματικών ανωμαλιών σε άνδρες με κανονικές παραμέτρους σπέρματος ήταν 2,2%, σε ασθενείς με ολιγοσπερμία 5,1%, με αζωοσπερμία 14,6% και με μη αποφρακτική αζωοσπερμία 20,3% (πίν. 1). Παρόλο που γνωρίζουμε ότι η γονιμοποίηση από σπερματοζώρια με χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι δυνατή, αγνοούμε εάν το ποσοστό των ανώμαλων σπερματοζωαρίων που πετυχαίνουν γονιμοποίηση είναι το ίδιο ή μειωμένο σε σχέση με τα φυσιολογικά. Άγνωστος είναι επίσης ο αριθμός των ζυγωτών με ανευπλοειδισμό μη συμβατό με τη ζωή, που αποβάλλονται στη αρχή της κύησης. Τα δεδομένα της Martin (1996) δείχνουν ότι ένας μη φυσιολογικός καρυότυπος (από ανάλυση περιφερικού αίματος) δεν συμβαδίζει πάντα με ανώμαλο γενότυπο των σπερματοζωαρίων: άντρες με γενετική σύσταση 47XYY παράγουν χρωμοσωμικά φυσιολογικά σπερματοζώρια. Το επιπλέον χρωμόσωμα φαίνεται ότι χάνεται κατά τη σπερματογένεση. Επίσης, ο καρυότυπος από κύτταρα περιφερικού αίματος δεν είναι πάντοτε αντιπροσωπευτικός της γενετικής κατάστασης του ατόμου, λόγω των περιπτώσεων μωσαϊκισμού που μένουν αδιάγνωστες (Martin, 1996). Η παιδιατρική παρακολούθηση παιδιών που γεννήθηκαν μετά από ICSI είναι πολύ ενθαρρυντική: τα ποσοστά των γενετικών ανωμαλιών των παιδιών αυτών είναι παρόμοια με των παιδιών που γεννιούνται μετά από IVF (Bonduelle et al, 1999; Wennerholm et al, 2000). Παρ' όλα αυτά, τα αποτελέσματα κάθε νέας τεχνικής πρέπει να παρακολουθούνται μακροπρό-

θεσμα και να καταγράφονται σε βάση δεδομένων. Επίσης, είναι απαραίτητη η ενημέρωση των ασθενών σχετικά με την πρόσφατη ανακάλυψη και εφαρμογή της μεθόδου, τα στοιχεία που έχουν ήδη συγκεντρωθεί και την έλλειψη μακρόχρονης πείρας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

φυσιολογικές παράμετροι	2.2%.
ολιγοσπερμία	5.1%,
αζωοσπερμία	14.6%
μη αποφρακτική αζωοσπερμία	20.3%

(από Yoshida et al, 1996)

Προγεννητική διάγνωση για χρωμοσωματικές ανωμαλίες συνήθως προτείνεται εάν συντρέχουν διάφοροι παράγοντες –λ.χ. η ηλικία της μητέρας–, αλλά είναι αμφιλεγόμενο το εάν θα πρέπει να προταθεί με μόνη αιτιολογία την εφαρμογή ICSI. Οι υποψήφιοι ασθενείς για ICSI αποτελούν μια πολύ ετερογενή ομάδα, η οποία περιλαμβάνει περιπτώσεις ολιγοσπερμίας που οφείλονται σε απόφραξη έως και περιπτώσεις ισοζυγισμένων χρωμοσωματικών μεταποτισεων, που έχουν ως αποτέλεσμα εμβρυϊκές ανωμαλίες. Κάθε περίπτωση πρέπει να αντιμετωπίζεται ξεχωριστά και τα ζευγάρια να κατανοούν τις επιπτώσεις μιας γενετικής επιβάρυνσης, το μέγεθος του κινδύνου και τις δυνατότητες πρόληψης.

Ακόμη κι αν προσφέραμε προγεννητική διάγνωση με ανάλυση καρυότυπου σε όλες τις γυναίκες που μένουν έγκυες μετά από IVF-ICSI, υπάρχει ένα ποσοστό μεταλλάξεων σημείου που προκαλούν στειρότητα, το οποίο θα έμενε αδιάγνωστο (Vogt et al, 1993; Wyrobek et al, 1995) καθώς και ένα ποσοστό ασθενών με μωσαϊκισμό, όπου ο καρυότυπος από το αίμα δεν θα ερχόταν σε συμφωνία με τον καρυότυπο των γαμετών (Martin, 1996). Θα μπορούσε ίσως να προταθεί έλεγχος για τις σημειακές μεταλλάξεις και καρυότυπηση σπερμα-

τοζωαρίων. Μια τέτοια όμως στρατηγική θα αύξανε υπερβολικά το κόστος για τους ασθενείς, με αμφίβολη κλινική αξία. Σήμερα, με τις προόδους της Μοριακής Βιολογίας και της Γενετικής, έχουμε τα εργαλεία να ερευνήσουμε και να διαλευκάνουμε τα διλήμματα που προκαλεί η εφαρμογή των νέων τεχνολογιών αλλά και να βοηθήσουμε τους ασθενείς (παρέχοντάς τους σωστή πληροφορηση) να πάρουν τη σωστή γι' αυτούς απόφαση.

Τα ανθρώπινα έμβρυα παρουσιάζουν υψηλό ποσοστό χρωμοσωμικών ανωμαλιών, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε πολλαπλές αποτυχημένες προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Η μέθοδος της προεμφυτευτικής διάγνωσης μπορεί να διαγνώσει μια γονιδιακή ανωμαλία πριν την εμφύτευση, επιτρέποντας έτσι τη μεταφορά μόνο των χρωμοσωμικά φυσιολογικών εμβρύων.

Ακολούθως αναφέρονται τα αποτελέσματα προεμφυτευτικού ελέγχου σε 28 ζευγάρια με: α) Επαναλαμβανόμενη αποτυχία εμφύτευσης μετά από επιτυχημένη γονιμοποίηση, β) Σοβαρή τερατό-ζωοσπερμία, γ) Φυσιολογικούς καρυοτύπους γονέων.

Εν προκειμένω, 28 ζευγάρια υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Τα μισά από τα ωάρια γονιμοποιήθηκαν με σπέρμα δότη και τα άλλα μισά με το σπέρμα του συζύγου. Το FISH εφαρμόστηκε σε εμβρυϊκά βλαστομερίδια με ανιχνευτές (probes) για τα χρωμοσώματα 13, 18, 21, X,Y.

Το 82% των εμβρύων που προέκυψαν από σπέρμα δότη ήταν φυσιολογικά, συγκρινόμενα με το 31% των φυσιολογικών εμβρύων από το σπέρμα του συζύγου.

Περαπέραν ανάλυση των χρωμοσωμικά ανώμαλων εμβρύων που προέκυψαν από γονιμοποίηση με το σπέρμα του συζύγου έδειξαν αρκετά υψηλότερο ποσοστό χασοτικών εμβρύων από τα έμβρυα εκείνα που προήλθαν από γονιμοποίηση με σπέρμα δότη.

Σε τρεις περιπτώσεις, το FISH έδειξε ότι όλα τα έμβρυα που προέκυψαν από το σπέρμα του συζύγου είχαν γενετικές ανωμαλίες και δεν μπορούσαν να

μεταφερθούν στις μητέρες τους. Και τα τρία ζευγάρια είχαν χρωμοσωμικά φυσιολογικά έμβρυα με σπέρμα δότη και δύο εγκυμοσύνες προέκυψαν μετά από εμβρυομεταφορά αυτών των εμβρύων.

Συμπεραίνουμε ότι:

- ▶ Η προεμφυτευτική διάγνωση μπορεί να καθορίσει τους λόγους επαναλαμβανόμενης αποτυχίας των προσπαθειών εξωσωματικής γονιμοποίησης.
- ▶ Η μικρογονιμοποίηση δεν αποτελεί πανάκεια σε περιπτώσεις σοβαρής oligo-ασθενο-τερατο-ζωοσπερμίας (με φυσιολογικούς γονεϊκούς καρύοτυπους), σε συνδυασμό όμως με την προεμφυτευτική διάγνωση δίνεται κάποια ικανοποιητική λύση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Baker H.W.G., Liu D.Y., Bourne H. and Lopata A., "Diagnosis of sperm defects in selecting patients for assisted fertilization", *Hum. Reprod.* 8(1993), 1779-1780.
- Bonduelle M., Camus M., De Vos A., Staessen C., Tournaye H. et al., "Seven years of intracytoplasmic sperm injection and follow-up of 1987 subsequent children", *Hum. Reprod.* 14(1999), 243-264.
- Coulam C.B., Opsahl M.S., Sherins R.J., Thorsell L.P., Dorfmann A. et al., "Comparisons of pregnancy loss patterns after intracytoplasmic sperm injection and other assisted reproductive technologies", *Fertil. Steril.* 65, 6(1996), 1157-1162.
- Fishel S., Green S., Bishop M., Thornton S., Hunter A. et al., "Injection of spermatid [letter]", *Lancet* 345 [8965] (1995), 1641-1642.
- Mansour R. T., Aboulghar M. A., Serour G. I. , Amin Y. M. and Ramzi A. M. "The effect of sperm parameters on the outcome of intracytoplasmic sperm injection", *Fertil. Steril.* 64(1995), 982-986.
- Palermo G., Joris H., Devroey P. and Van Steirteghem A.C., "Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte", *Lancet* 340(1992), 17-18.
- Patrizio P., Ord T., Balmaceda JP. and Asch R.H., "Use of epididymal sperm for assisted reproduction in men with acquired, irreparable obstructive azoospermia", *Reprod. Fertil. Dev.* 7(1995), 841-845.

- Silber S., Nagy Z.P., Liu J., Godoy H., Devroey P. and Van Steirteghem A. C., "Conventional in-vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for patients requiring microsurgical sperm aspiration", *Hum. Reprod.* 9(1994), 1705-1709.
- Sherins R. J., Thorsell L. P., Dorfmann A., Dennison-Lagos L., Calvo L.P. et al., "Intracytoplasmic sperm injection facilitates fertilization even in the most severe forms of male infertility: pregnancy outcome correlates with maternal age and number of eggs available", *Fertil. Steril.* 64(1995), 369-375.
- Van Steirteghem A.C., Liu J., Joris H., Nagy Z., Janssenswillen C. et al., "Higher success rate by intracytoplasmic sperm injection than by subzonal insemination. Report of a second series of 300 consecutive treatment cycles", *Hum. Reprod.* 8(1993), 1055-1060.
- Van Steirteghem A.C., Nagy Z., Joris H., Liu J., Staessen C. et al., "High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection", *Hum. Reprod.* 8(1993), 1061-1066.
- Van Steirteghem A., Nagy Z., Liu J., Joris H., Verheyen G. et al., "Intracytoplasmic sperm injection", *Baillieres. Clin. Obstet. Gynaecol.* 8(1994), 85-93.
- Vogt P.H., Edelmann A., Hirschman P. and Kohler M.R., "The azoospermia factor (AZF) of the human Y chromosome in Yq11 - function and analysis in spermatogenesis", *Reprod. Fertil. Dev.* 7(1995), 685-693.
- Wennerholm U.B., Bergh C., Hamberger L., Lundin K., Nilsson L. et al., "Incidence of congenital malformations in children born after ICSI", *Hum. Reprod.* 15(2000), 944-948.
- Wyrobek A., Lowe X., Pinkel D. and Bishop J., "Aneuploidy in late-step spermatids of mice detected by two-chromosome fluorescence in situ hybridization", *Mol. Reprod. Dev.* 40(1995), 259-266
- Yoshida A., Miura K. and Shirai M., "Cytogenetic survey of 1007 infertile males", *Urol. Int.* 58(1996), 166-176.

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ:
ΑΚΡΟΓΩΝΙΑΙΟΙ ΛΙΘΟΙ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Κείμενα των:

Χρήστου Πίτσαβου

Αθανάσιου Μανώλη

Θανάση Δρίτσα

Χοληστερόλη και διατροφή: ο ρόλος τους στις καρδιοπάθειες

Χρήστος Πίτσας

*Αναπλ. Καθηγητής Καρδιολογίας,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο*

Aν αναρωτηθούμε ποια είναι η νόσος που σφράγισε τον 20ό αιώνα, η
θα καταλήξουμε στην αρτηριοσκλήρυνση.

Μια νόσος άγνωστη στις αρχές του αιώνα μας, έφτασε στα τέλη του να γίνει το μεγαλύτερο πρόβλημα υγείας. Οι διαστάσεις της είναι σαφείς: σήμερα στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική οι άνθρωποι που πεθαίνουν από τις επιπλοκές της αρτηριοσκλήρυνσης (έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικά επεισόδια και ανευρύσματα αορτής) είναι περισσότεροι από τα θύματα οποιασδήποτε άλλης πάθησης. Κι αν αυτό συμβαίνει στις αναπτυγμένες χώρες, το ίδιο θα συμβεί με μαθηματική ακρίβεια στα επόμενα χρόνια και στις χώρες με χαμηλά επίπεδα οικονομικής ανάπτυξης. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας προβλέπει πως μέχρι το 2020 οι παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος θα είναι η κύρια αιτία θανάτου σε ολόκληρο τον κόσμο, αφήνοντας πίσω τα νεοπλάσματα ή τις νόσους που προέρχονται από τον υποσπισμό.

A) Η ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

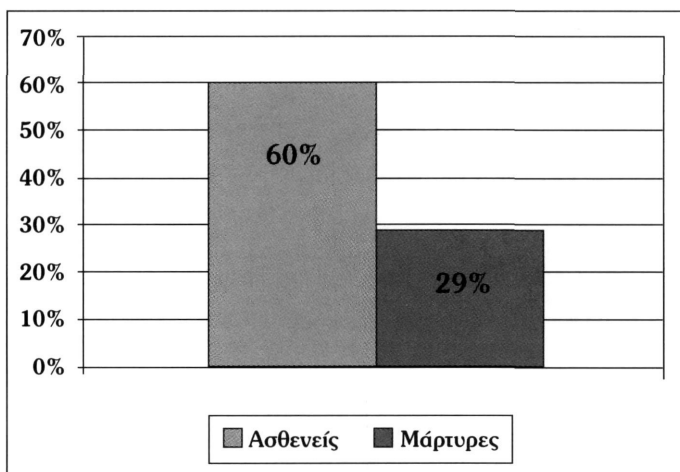
Αντιμέτωπη με αυτή την απειλή, η ιατρική κοινότητα προσπάθησε να βρει τρόπους αντίδρασης. Η θεραπεία της αθηροσκλήρυνσης θα έπρεπε να περνάει μέσα από την ανακάλυψη του αιτίου της. Αυτό δεν κατέστη εφικτό μέχρι σήμερα, γνωρίζουμε όμως ότι, υπό ορισμένες προϋποθέσεις, υπάρχουν παράγοντες που ευνοούν την εκδήλωση εμφράγματος του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου. Ανάμεσα σε αυτούς τους παράγοντες πιστεύουμε σήμερα ότι είναι πρωταρχικός ο ρόλος της χοληστερόλης. Από τις αρχές του αιώνα είχε διατυπωθεί ότι δεν μπορεί να υπάρξει αρτηριοσκλήρυνση χωρίς χοληστερόλη. Την τελευταία δεκαετία του αιώνα μας, αυτό συνιστά μια πραγματικότητα που αναγνωρίζεται από όλους και δίνεται τεράστια σημασία στην αντιμετώπιση όσων παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα της ουσίας αυτής στο αίμα.

Τι είναι λοιπόν η χοληστερόλη; Είναι τόσο βλαπτική για τον οργανισμό μας; Δεν πρέπει να έχουμε καθόλου χοληστερόλη στο αίμα; Ασφαλώς τα πράγματα δεν έχουν έτσι ακριβώς. Η χοληστερόλη είναι απαραίτητη για τον οργανισμό μας. Ζωή χωρίς χοληστερόλη είναι αδύνατη. Η ουσία αυτή χρησιμοποιείται από τον οργανισμό σε κάθε κύτταρο για να δημιουργήσει το τοίχωμά του. Είναι δηλαδή το απαραίτητο οικοδομικό υλικό για τη δημιουργία των μικρών κατασκευών που ονομάζονται κύτταρα και που απαρτίζουν το σώμα μας. Η χοληστερόλη είναι απαραίτητη επίσης για τη δημιουργία πολλών ορμονών για τον οργανισμό.

Πώς λοιπόν αυτή η απαραίτητη, ζωτικής σημασίας ουσία γίνεται βλαπτική για τον οργανισμό μας; Αυτό συμβαίνει στις περιπτώσεις που κυκλοφορεί σε μεγάλες ποσότητες στο αίμα και η πλεονάζουσα ποσότητα μπορεί να εναποθεθεί σε ορισμένα σημεία του τοιχώματος των αρτηριών. Αυτό είναι και το πρώτο στάδιο της αρτηριοσκλήρυνσης. Από εκεί ξεκινάει μια διαδικασία με προοδευτική στένωση του αυλού της αρτηρίας, που τελικά προκαλεί έμφραγμα και εγκεφαλικό επεισόδιο.

Β) ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ:**ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΠΟ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ**

Με βάση τα αποτελέσματα της επιδημιολογικής μελέτης CARDIO2000, η οποία περιελάμβανε τυχαίο δείγμα από όλες τις γεωγραφικές περιφέρειες της Ελλάδας, αποτελούμενο από 848 ασθενείς με πρώτη εκδήλωση Ο.Ε.Μ. ή ασταθούς στηθάγχης και 1078 εξομοιωμένους ως προς την ηλικία, το φύλο και τη διαμονή υγιείς μάρτυρες, προέκυψε ότι:

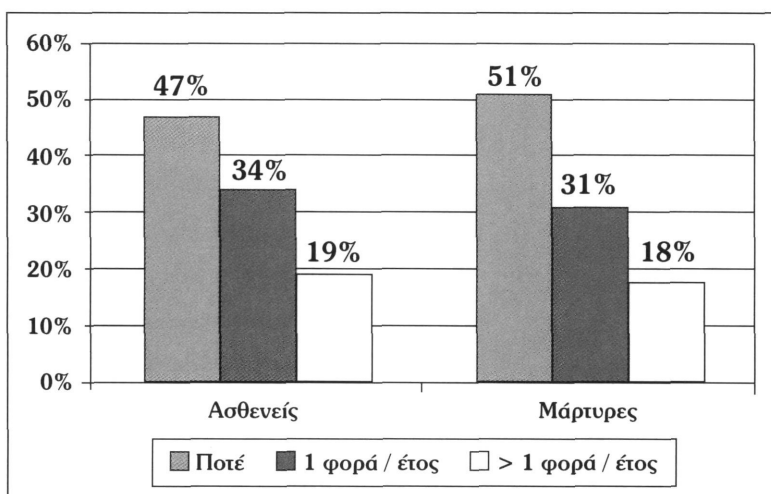


Σχήμα 1

Επιπολασμός υπερκολληστερολαιμίας στο δείγμα της CARDIO2000

Η παρουσία υπερκολληστερολαιμίας συνδέεται με τον διπλασιασμό της πιθανότητας εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου, σε σχέση με άτομα που έχουν φυσιολογικές τιμές χοληστερόλης, λαμβάνοντας υπόψη μόνο την ηλικία και το φύλο.

Διερευνώντας και διάφορους άλλους παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το προηγούμενο εύρημα (π.χ. επίπεδα αρτηριακής πίεσης, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, σωματικό βάρος, διατροφή, καθιστική ζωή, άγχος, οικογενειακό ιστορικό πρώιμης ΣΝ) προέκυψε ότι η υπερκολληστερολαιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, ο οποίος οδηγεί σε αύξηση από 75% μέχρι και 450% του στεφανιαίου κινδύνου, ανάλογα με τα επιμέρους χαρακτηριστικά των ατόμων.



Σχήμα 2

Χαρακτηριστικά αναφέρουμε ότι η παρουσία υπερκολληστερολαιμίας τριπλασιάζει τον κίνδυνο εκδήλωσης ΣΝ σε όσους δήλωσαν ότι καπνίζουν συστηματικά τουλάχιστον τα 5 τελευταία έτη.

Διερευνήθηκε επίσης η συχνότητα προληπτικού ελέγχου των τιμών των λιπιδίων, τόσο μεταξύ των ασθενών όσο και μεταξύ των μαρτύρων της μελέτης.

Έλεγχος των επιπέδων των λιπιδίων στο δείγμα της CARDIO2000

Το 55% των υπερλιπιδαιμικών ασθενών και μαρτύρων δεν ακολουθούσε καμία ειδική διαίτα ή φαρμακευτική αγωγή. Το προηγούμενο εύρημα οδήγησε σε αύξηση του στεφανιαίου κινδύνου κατά 27%. Αν ληφθεί υπόψη ότι τα άτομα της CARDIO2000 ανήκουν, κατά πλειοψηφία, στις κατηγορίες του υψηλού ηλικιακού κινδύνου (> 45 ετών), τα προηγούμενα ευρήματα είναι ιδιαίτερα ανησυχητικά για τη δημόσια υγεία.

Γ) ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ-ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΚΑΙ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ

Η ανάλυση των κοινωνικών χαρακτηριστικών των ατόμων της CARDIO2000 (μορφωτικό-οικονομικό επίπεδο) έδειξε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων της χοληστερόλης και του μορφωτικού επιπέδου, τόσο μεταξύ των ασθενών όσο και μεταξύ των μαρτύρων. Πιο συγκεκριμένα:

Οι μάρτυρες που έχουν υψηλότερη μόρφωση και καλύτερη οικονομική κατάσταση τείνουν να έχουν έως και 15% χαμηλότερες τιμές ολικής χοληστερόλης, σε σχέση με τους υπόλοιπους. Η μείωση αυτή περιορίζεται στο 7% στους ασθενείς της μελέτης. Σε παρόμοια αποτελέσματα οδηγήθηκαν και οι ερευνητές της ομάδας EPIC μελετώντας τυχαίο δείγμα 11.500 ατόμων του ελληνικού πληθυσμού.

Το προηγούμενο εύρημα, σε συνδυασμό με τις καταγεγραμμένες περιορισμένες καπνιστικές συνήθειες των ατόμων της υψηλότερης κοινωνικής τάξης αλλά και διαφόρων άλλων ιδιαίτερων χαρακτηριστικών τους, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι:

Η μέση τάξη παρουσιάζει κατά 45% υψηλότερο στεφανιαίο κίνδυνο σε σχέση με τα άτομα της υψηλής τάξης, ενώ τα άτομα της χαμηλής τάξης έχουν 42% υψηλότερο στεφανιαίο κίνδυνο σε σχέση με τα άτομα της υψηλής τάξης, λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία, το φύλο και τους άλλους κλασικούς παράγοντες καρδιοαγγειακού κινδύνου.

Η παρατήρηση αυτή έχει διαπιστωθεί και από άλλους ερευνητές στο εξωτερικό και έρχεται να αντιστρέψει τη μέχρι προ δεκαετιών επικρατούσα άποψη για τα «κοινωνικά χαρακτηριστικά» της στεφανιαίας νόσου.

Δ) ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ

Η παρουσία της κατάθλιψης αποτελεί έναν αναδυόμενο παράγοντα καρδιοαγγειακού κινδύνου. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η παρουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων αυξάνει από 50% μέχρι και 150% τον κίνδυνο εκδήλωσης Ο.Ε.Μ. Η έρευνα CARDIO2000 έδειξε ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης ΣΝ στα άτομα με πρόσφατα καταθλιπτικά επεισόδια αυξάνει έως και 54% στους άνδρες και 87% στις γυναίκες. Στην προσπάθεια των ερευνητών της μελέτης να εξηγηθεί η αύξηση αυτή, διαπιστώθηκε ότι η παρουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων σχετίζεται, μεταξύ άλλων, με την ανθυγιεινή διατροφή και τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης (συνέργεια). Πιο συγκεκριμένα, η υπερκολληστερολαιμία επιπολάζει σε ποσοστό 67% στην υποομάδα των ασθενών με κατάθλιψη και σε ποσοστό 33% στην υποομάδα των μαρτύρων με κατάθλιψη.

Το προηγούμενο εύρημα οδηγεί στο προκαταρκτικό συμπέρασμα ότι η συνύπαρξη της υπερκολληστερολαιμίας με την κατάθλιψη οδηγεί σε διπλάσιο στεφανιαίο κίνδυνο.

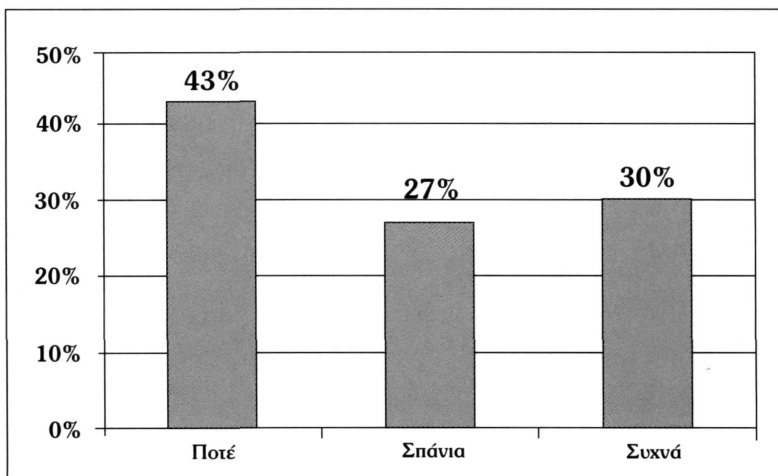
Ε) ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ

Με βάση τα αποτελέσματα από την πρώτη πιλοτική ανάλυση μιας εν εξελίξει προοπτικής επιδημιολογικής μελέτης που αφορά τον γενικό πληθυσμό της Αττικής (τυχαία επιλογή 3.073 ατόμων από όλες τις γεωγραφικές περιοχές του νομού) προέκυψε ότι ένας στους τρεις (35%) ερωτηθέντες άνδρες και γυναίκες έχει τρεις παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου.

Συνηθέστεροι παράγοντες βρέθηκαν να είναι: το κάπνισμα (49% άνδρες – 32% γυναίκες), η υπερκολληστερολαιμία (29%) και η υπέρταση (23%).

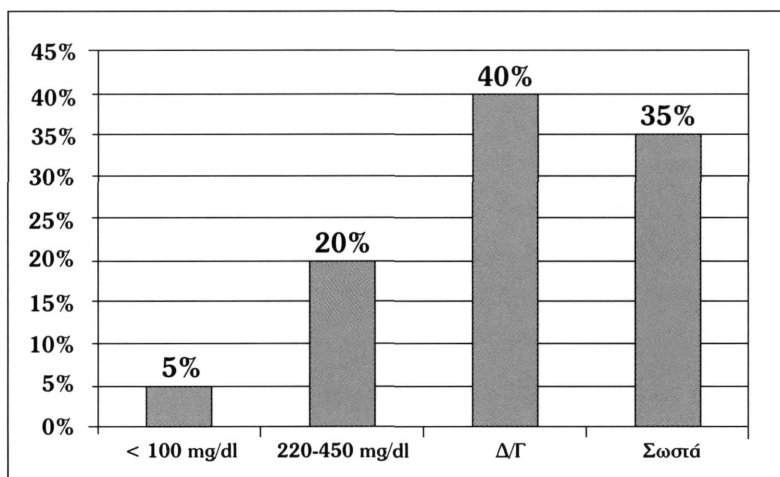
Από όσους δήλωσαν ότι δεν ελέγχουν τα λιπίδιά τους, το 39% βρέθηκε ότι είχε τιμές ολικής χοληστερόλης > 220 mg/dl. Από όσους είχαν υπερκολληστερολαιμία, το 56% έπαιρνε φάρμακα και το 54% ακολουθούσε μόνο δίαιτα.

Στο ερώτημα «Πόσο συχνά πηγαίνετε στον γιατρό σας για έλεγχο των λιπιδίων σας;» απάντησαν ως εξής:



Σχήμα 3

Στην ερώτηση που τέθηκε στα άτομα της μελέτης «Ποια κατά τη γνώμη σας είναι τα φυσιολογικά όρια για τη χοληστερίνη σας;», απάντησαν ως εξής:



Σχήμα 4

Επίσης, το 37% των ερωτηθέντων δεν γνώριζε αν υπάρχει ιστορικό δυσλιπιδαιμίας στην οικογένειά του.

Τέλος, και από τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ φαίνεται να επιβεβαιώνονται τα ευρήματα της CARDIO2000 αναφορικά με την αντίστροφη σχέση της χοληστερόλης και του κοινωνικό-μορφωτικού επιπέδου των ατόμων.

ΣΤ) ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ: ΠΟΣΟ ΕΦΙΚΤΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΕΙΝΑΙ;

Η δυσκολία στη διερεύνηση του ρόλου της διατροφής στην παθογένεια της αρτηριοσκλήρυνσης προέρχεται από την πολυπαραγοντική φύση της νόσου, γεγονός που δυσκολεύει την ποσοτική εκτίμηση των επιμέρους παραγόντων που χαρακτηρίζουν τον τρόπο ζωής στις δυτικές χώρες. Συστηματική μελέτη του ρόλου της διατροφής έγινε κατά τα τελευταία πενήντα χρόνια. Υπάρχει μια σειρά λόγων που περιπλέκουν τις συσχετίσεις:

- 1) Οι κίνδυνοι και τα οφέλη από τη διατροφή συσσωρεύονται με την πάροδο ετών ή και δεκαετιών, οι δε συνθήκες της διατροφής μεταβάλλονται με τον χρόνο. Έτσι, οι μελέτες διατροφής θα πρέπει να έχουν μακρά διάρκεια και ο έλεγχος της διατροφής να είναι περιοδικός.

- 2) Η ποσοτική εκτίμηση της δίαιτας βασίζεται στα αναφερόμενα από τους εξεταζόμενους και αυτό ενδέχεται να οδηγεί σε κάποιο βαθμό λανθασμένης κατάταξης των ατόμων.
- 3) Μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχαν αξιόπιστες μέθοδοι για την ακριβή ποιοτική εκτίμηση των μακροδιατροφικών και μικροδιατροφικών δεδομένων.
- 4) Είναι γνωστό ότι οι διατροφικές συνήθειες είναι συνυφασμένες με γενικότερες πολιτισμικές πρακτικές και συνδέονται με άλλους παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως το φύλο, η ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο. Η απομόνωση των ειδικών επιδράσεων της δίαιτας έναντι των παραγόντων αυτών παρουσιάζει δυσκολίες, λόγω ακριβώς αυτής της αλληλεπίδρασης.

Η υπόθεση ότι η διατροφή αποτελεί καθοριστικό παράγοντα δημιουργίας της στεφανιαίας νόσου βασίζεται κυρίως στην παρατήρηση της θετικής συσχέτισης μεταξύ καταναλώσεως κεκορεσμένου λίπους –ζωικής κυρίως προελεύσεως– και στεφανιαίας νοσηρότητας και θνησιμότητας. Φυσικό ήταν να διατυπωθεί υπόθεση ότι η μείωση της χοληστερόλης του αίματος με δίαιτα ή φάρμακα θα προκαλούσε μείωση των στεφανιαίων επεισοδίων.

Από τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι σήμερα, τρεις είναι οι πλέον αθηρογόνοι παράγοντες της διατροφής: το κεκορεσμένο λίπος, η χοληστερόλη και η αυξημένη πρόσληψη θερμίδων που οδηγεί σε παχυσάρκια.

Η σχέση μεταξύ λίπους και αθηροκλήρυνσης αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 1907, όταν ο Ολλανδός γιατρός de Langen διαπίστωσε την ύπαρξη σαφών αρτηριοσκληρυντικών βλαβών σε Ολλανδούς αποίκους της Ιάβας, ενώ στους ιθαγενείς κατοίκους οι βλάβες ήταν ελάχιστες. Ο de Langen συνέδεσε τις αρτηριοσκληρυντικές βλάβες με τη μεγάλη περιεκτικότητα σε λίπος της διατροφής των Ολλανδών. Την ίδια εποχή περίπου, ο Anitschkow προκάλεσε εκτεταμένη αρτηριοσκληρότητα σε κουνέλια χορηγώντας με την τροφή τους χοληστερόλη και λίπος.

Μετά τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο, ο Keys έδωσε –με τη μελέτη των επτά χωρών– έμφαση στο γεγονός ότι η θνησιμότητα σε διάφορες χώρες συσχετιζόταν με την ποσότητα λίπους που καταναλωνόταν σε καθεμιά από

αυτές. Παρ' όλα αυτά, σε μέρη όπως η Κρήτη παρατηρήθηκε χαμηλή στεφανιαία θνησιμότητα παρά την κατανάλωση μεγάλης ποσότητας ελαιολάδου. Η διατροφή των Εσκιμών περιλάμβανε μεγάλες ποσότητες ω-3 λιπαρών οξέων από ψάρια, εντούτοις η δίαιτα αυτή ασκούσε προστατευτικό ρόλο επί της στεφανιαίας νόσου. Έγινε φανερό, επομένως, πως η βλαπτική επίδραση του λίπους αφορούσε όχι τη συνολική ποσότητα αλλά το κεκορεσμένο (ζωϊκό) λίπος.

Όλες οι παρατηρήσεις και μελέτες συνείναν στην ενοχοποίηση του λίπους αναφορικά με την παθογένεια της αρτηριοσκλήρυνσης. Οι συστάσεις όλων των επιστημονικών σωματείων, όπως η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία Αθηροσκλήρυνσης και η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία, συνιστούν μείωση του λίπους, ώστε το ποσό των θερμίδων που προέρχεται από αυτό να μην υπερβαίνει το 30%. Να σημειωθεί δε ότι στη χώρα μας, όπως και σε άλλες χώρες της Ευρώπης, το ποσοστό των θερμίδων από λίπος είναι περίπου 40% του συνόλου των θερμίδων. Ακόμα, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία συνιστά μείωση του λίπους στο 20% της συνολικής κατανάλωσης θερμίδων για την πρόληψη των νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου και του μαστού. Υπάρχει σήμερα γενική αποδοχή ότι η πρόληψη κεκορεσμένου λίπους πρέπει να μειωθεί από 11% σε 6-8% των συνολικών θερμίδων, παράλληλα με τη μείωση της προσλαμβανόμενης χοληστερόλης.

Z) ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΙΤΑ ΚΑΙ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ

Επιπρόσθετο στοιχείο που προέκυψε από την CARDIO2000 είναι η ευεργετική δράση της Μεσογειακής διαίτας στα άτομα με υπερχοληστερολαιμία, σε αντίθεση με τη μελέτη των επτά χωρών που δεν εντόπισε κάποια ιδιαίτερη σχέση. Πιο συγκεκριμένα, η κατανάλωση ελαιόλαδου σε συνδυασμό με ψάρια, λαχανικά, όσπρια, σαλάτες και φρέσκα φρούτα οδηγεί σε μείωση των τιμών της ολικής χοληστερόλης, από 5% έως και 10% στους ασθενείς και από 12% έως 15% στους μάρτυρες.

Η μείωση αυτή, αφού ληφθούν υπόψη διάφοροι συγχυτικοί παράγοντες (φύλο, ηλικία κ.λπ.), σχετίζεται με την ελάττωση του στεφανιαίου κινδύνου κατά 12%, η οποία μεταφράζεται σε πρόληψη 14 από τα 100 στεφανιαία επει-

σόδια που οφείλονταν στις αυξημένες τιμές της χοληστερόλης. Ο προαναφερθείς κίνδυνος μειώνεται ακόμα περισσότερο (έως και 47%) αν τα άτομα με υπερχοληστερολαιμία λαμβάνουν παράλληλα με τη Μεσογειακή δίαιτα και ειδική φαρμακευτική αγωγή (στατίνες).

Άραγε, για όλα φταίει η χοληστερόλη; Ασφαλώς όχι. Αλλά παραμένει γεγονός ότι μαζί με το κάπνισμα, την αρτηριακή υπέρταση και το σακχαρώδη διαβήτη ευθύνονται για το συντριπικό ποσοστό εμφραγμάτων. Μαζί λοιπόν με την αντιμετώπιση των άλλων παραγόντων (διακοπή καπνίσματος, θεραπεία αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδη διαβήτη) πρέπει να αντιμετωπίζεται και η αυξημένη χοληστερόλη. Η τακτική αυτή έχει αποδώσει καρπούς. Γνωρίζουμε ότι αν μειώσουμε τη χοληστερόλη σε ανθρώπους που παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα στο αίμα, το αποτέλεσμα θα είναι να τους γλιτώσουμε από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου στο μέλλον.

Σύγχρονος τρόπος αντιμετώπισης της υπέρτασης

Αθανάσιος Μανώλης

*Υπεύθυνος Αντιυπερτασιακού Ιατρείου Τζάνειου Νοσοκομείου,
Επίκ. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Βοστώνης,
Αναπλ. Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Emory, Ατλάντα*

Στις μέρες μας, γνωρίζουμε ότι με την πάροδο της ηλικίας αυξάνει η αρτηριακή πίεση και η συστολική υπέρταση· η «μεγάλη πίεση» αυξάνει συνεχώς με την ηλικία, ενώ η διαστολική, η λεγόμενη «μικρή πίεση», αυξάνει μέχρι την ηλικία των 50-60 ετών και στη συνέχεια παρουσιάζει κάμψη. Γι' αυτό πολλές φορές τα ηλικιωμένα άτομα έχουν αυξημένη τη συστολική πίεση και φυσιολογική τη διαστολική. Συγχρόνως αυξάνει και η πίεση σφυγμού, δηλαδή η διαφορά της συστολικής από τη διαστολική πίεση, και μάλιστα όσο ανοίγει αυτή η ψαλίδα τόσο περισσότερα καρδιαγγειακά επεισόδια σημειώνονται.

Ορισμένοι μετράνε την αρτηριακή πίεση. Το ερώτημα είναι: Μετράνε σωστά ή λάθος, παραβλέποντας τις ενδεδειγμένες οδηγίες; Αυτοί που όρισαν τις φυσιολογικές τιμές της αρτηριακής πίεσης συνέστησαν ο εξεταζόμενος να κάθεται αναπαυτικά και το χέρι του να ακουμπάει σε σταθερό σημείο, να μην έχει καπνίσει και καταναλώσει καφέ τα προηγούμενα 30 λεπτά, η δε μέτρηση

της πίεσης να γίνει αφού ο ασθενής είναι καθιστός για τουλάχιστον 5 λεπτά κι ακόμα να χρησιμοποιείται η σωστή περιχειρίδα –για τους παχύσαρκους υπάρχει φαρδύτερη περιχειρίδα– και να μετριέται η αρτηριακή πίεση τουλάχιστον 2 με 3 φορές καθώς θα χαλαρώνει. Βάσει αυτών των προδιαγραφών, κρίθηκε ενδειγμένη η αρτηριακή πίεση κάτω από 140–90 mm Hg. Τι γίνεται όμως συνήθως στην πράξη; Όταν κάποιος δεν αισθάνεται καλά, συνδέει την εκάστοτε κεφαλαλγία, ζάλη ή οτιδήποτε παραπλήσιο με την αρτηριακή πίεση, αναζητά πανικόβλητος ένα πιεσόμετρο και μετρά στα γρήγορα την αρτηριακή πίεση· τη βρίσκει αυξημένη, σε λίγο την ξαναμετρά, ενώ μες στον πανικό του ολοένα και την ανεβάζει. Το ίδιο επαναλαμβάνεται λίγο αργότερα κι έτσι σπεύδει στο νοσοκομείο για τις πρώτες βοήθειες, ενώ στην ουσία η πίεσή του δεν έχει καμία σχέση με την πραγματικότητα. Συμπερασματικά, βλέπουμε ότι όσοι διαβεβαιώνουν πως η πίεση πρέπει να είναι 140–90 mm Hg και λιγότερο όρισαν τις τιμές αυτές σύμφωνα με τις παραπάνω προδιαγραφές μέτρησης.

Από την άλλη πλευρά, θα πρέπει να γίνει κατανοητό ότι η κεφαλαλγία και η ρινορραγία δεν έχουν καμία σχέση με την αρτηριακή πίεση. Απλώς όταν κάποιος δεν νιώθει καλά –πονοκέφαλος, ζάλη– συνδέει την αδιαθεσία του με την αρτηριακή πίεση και καταφεύγει στο πιεσόμετρο. Κάποιες φορές θα βρει αυξημένη πίεση, κάποιες όχι. Λαμβάνει βέβαια υπόψη τις μετρήσεις όπου η πίεσή του παρουσιάζεται αυξημένη. Επιπροσθέτως, η ρινορραγία δεν συνδέεται με την αρτηριακή πίεση διότι οφείλεται στο φλεβικό σκέλος κι όχι στο αρτηριακό και δεν έχει σχέση με την αρτηριακή πίεση. Εξάλλου, και στη δοκιμασία κοπώσεως η πίεση φτάνει 200 και 220 mm Hg χωρίς να παρουσιάζεται ρινορραγία. Γιατί άραγε όλοι αυτοί δεν παθαίνουν ρινορραγία και ξαφνικά παθαίνει κάποιος με 160–170 mm Hg; Αποδεικνύεται λοιπόν ότι δεν υπάρχει ουδεμία σχέση μεταξύ τους.

Τα σημερινά επιθυμητά επίπεδα για την αρτηριακή πίεση είναι κάτω από 120–80 mm Hg. Φυσιολογικά, για κάποιους είναι κάτω από 130–85 mm Hg ενώ η υψηλή συστολική θεωρείται φυσιολογική στα ποσά 130–139 mm Hg, η δε διαστολική μεταξύ 85–89 mm Hg. Σύμφωνα με τελευταίες μελέτες, λέγεται ότι η συστολική πίεση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 140 mm Hg και η διαστολική τα 85 mm Hg.

Μέτρηση της Αρτηριακής Πίεσης

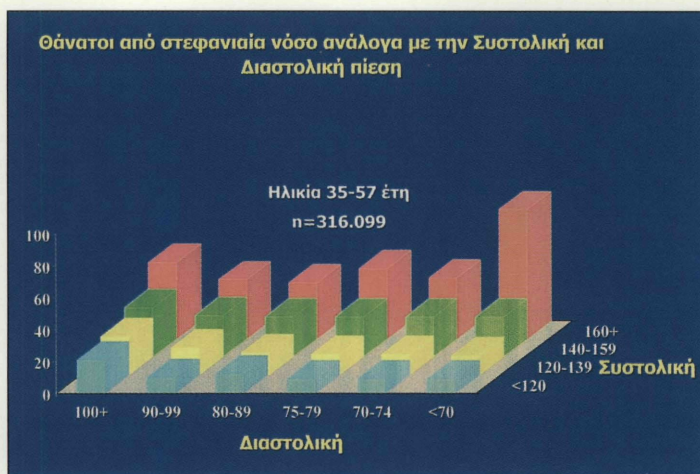
- Ο εξεταζόμενος θα πρέπει να κάθεται αναπαυτικά και το χέρι του να ακουμπά σε σταθερό σημείο
- Ο εξεταζόμενος δεν θα πρέπει να έχει καπνίσει και καταναλώσει καφέ τα προηγούμενα 30 min.
- Η μέτρηση της ΑΠ θα πρέπει να γίνει αφού ο ασθενής είναι καθιστός για 5 min.
- Χρησιμοποίηση σωστής περιχειρίδας
- Μέτρηση της ΑΠ 2-3 φορές

Πίνακας 1

Μια άλλη συχνά εμφανιζόμενη μορφή πίεσης είναι η συστολική υπέρταση, η οποία είναι ακόμα συχνότερη στα ηλικιωμένα άτομα και εμφανίζεται σε ποσοστό 50-60%, ενώ φυσιολογικά η αρτηριακή πίεση παρατηρείται στον πληθυσμό σε ποσοστό 20%. Η σημασία της «μεγάλης» συστολικής υπέρτασης είναι πολύ μεγαλύτερη από τη διαστολική, τη λεγόμενη «μικρή». Γι' αυτό και τα τελευταία χρόνια έχει μετατοπιστεί το ενδιαφέρον μας από την εποχή κατά την οποία στοχεύαμε στη διαστολική, αφότου καταλάβαμε ότι η σημασία της συστολικής πίεσης είναι μεγαλύτερη.

Στην εικόνα 1 βλέπετε ότι όσο αυξάνει η διαστολική πίεση από 70 προς 100 mm Hg τόσο αυξάνει και η μπάρα. Η αύξηση της μπάρας σημαίνει περισσότερα εμφράγματα του μυοκαρδίου. Από την άλλη, όσο αυξάνει η συστολική πίεση από 120 σε 160 mm Hg και πάνω σημειώνεται ραγδαία αύξηση των εμφραγμάτων. Ωστόσο για κάθε επίπεδο διαστολικής πίεσης –που απεικονίζει η πρώτη μπάρα με φυσιολογική τη συστολική– πάντα η συστολική είναι πολύ πιο σημαντικός παράγοντας. Δηλαδή, σε κάθε επίπεδο, η μπάρα της συστολικής συνεπάγεται περισσότερα εμφράγματα συγκριτικά με τη διαστολική αρτηριακή πίεση.

Ένα ερώτημα είναι αν θα πρέπει να γίνεται μέτρηση της αρτηριακής πίεσης κατ' οίκον. Η απάντηση είναι θετική, εφόσον ακολουθούνται οι οδηγίες σωστής μέτρησης της πίεσης που προαναφέρθηκαν. Είναι πλέον παραδεκτό



Εικόνα 1

ότι όσοι μετράνε την πίεση στο σπίτι είναι καλύτεροι, χωρίς την «πίεση της λευκής μπλούζας» που αυξάνει μπαίνοντας σε ένα νοσοκομείο ή σε ένα ιατρείο.

Αφετέρου, αφότου απαλλαγεί ο ασθενής από την «υπέρταση της λευκής μπλούζας», μπορούμε να ξέρουμε καλύτερα πώς ανταποκρίνεται στα φάρμακα που παίρνει. Υπάρχουν άτομα που έρχονται στο ιατρείο με τιμές πιέσεων 170-180 mm Hg, ενώ στο σπίτι βρίσκουν 120-130 mm Hg.

Αν πρόκειται να μετρήσει κάποιος μόνος του την πίεσή του, θα πρέπει να χρησιμοποιήσει ηλεκτρονικό πιεσόμετρο κι όχι υδραργυρικό. Διότι στο υδραργυρικό πρέπει να φουσκώσει την περιχειρίδα και αυτό είναι μια ισομετρική άσκηση, η οποία αυξάνει την πίεση καθώς παύει να είναι χαλαρός. Άρα, θα πρέπει να χρησιμοποιεί κανείς ηλεκτρονικό πιεσόμετρο χωρίς αντλία που λειτουργεί με μπαταρίες: πατώντας το κουμπί αυτό αρχίζει να φουσκώνει μετρώντας την πίεση, όμως ο πάσχων δεν πρέπει να έχει τα μάτια του καρφωμένα εκεί, γιατί αυτό προκαλεί άγχος σχετικά με το πότε θα χτυπήσει και πότε όχι. Ο ασθενής πρέπει να το αφήνει να φουσκώσει, να ξεφουσκώσει και όταν το πιεσόμετρο δώσει τον ήχο ότι ξεφούσκωσε, τότε να το γυρίσει και να κοιτάξει τις τιμές της πίεσής του.

Υπάρχει και η λεγόμενη 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης, που γίνεται με μια περιχειρίδα κι ένα μηχανάκι σαν μικρό μαγνητοφώνάκι, το

οποίο μπορεί να μετρά την πίεση καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου, οπότε έχουμε μια συνολική εικόνα της αρτηριακής πίεσης –τόσο κατά την ημέρα όσο και κατά τη νύχτα–, μια εικόνα στις δραστηριότητες της ημέρας αλλά και του συνολικού φορτίου που παίρνει η καρδιά. Το να παρατηρηθεί κάποια στιγμή αύξηση της πίεσης 190–200 mm Hg δεν σημαίνει τίποτα όταν όλη η πίεση της ημέρας –σύμφωνα με τον μέσο όρο– μπορεί να είναι της τάξεως του 130-80 mm Hg. Επομένως, συνάγουμε και κάποιες πιθανές αιχμές πίεσεως. Μέσω της 24ωρης καταγραφής έχουμε καταλάβει γιατί ο ασθενής έχει 17–18 mm Hg στο ιατρείο και γύρω στο 13 mm Hg στο σπίτι, δηλαδή ότι όντως ισχύει πως οι τιμές συχνά διαφέρουν πολύ από εκείνες που μετριοούνται στο ιατρείο.

Ήδη μιλήσαμε για επιθυμητή πίεση, φυσιολογική πίεση και υψηλή φυσιολογική. Κατά τα τελευταία χρόνια, μια πρόσφατη μελέτη του Framingham δείχνει ότι όλα αυτά είναι μεν φυσιολογικά, αλλά στα 12 χρόνια παρακολούθησης όσο αυξάνει η πίεση από επιθυμητή φυσιολογική σε υψηλή φυσιολογική τόσο αυξάνουν και τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Κατά συνέπεια, όλα μπορούν να θεωρηθούν φυσιολογικά, όμως τα πιο φυσιολογικά ίσως να είναι προτιμότερα.

Η υπέρταση είναι πολύ σημαντικός παράγοντας κινδύνου, ίσως ο επισφαλέστερος, γιατί προκαλεί υπερτροφία της καρδιάς, έμφραγμα του μυοκαρδίου, υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, στεφανιαία νόσο, εγκεφαλική αιμορραγία, προεκλαμψία, εκλαμψία στις εγκύους, αγγειακό εγκεφαλικό, νεφρική ανεπάρκεια, τύφλωση, ρήξη ανευρυσμάτων αορτής, περιφερική αγγειοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια, καταστάσεις υπεύθυνες για υψηλή θνητότητα.

Η υπέρταση δεν είναι μια απλή ιστορία. Στην Ελλάδα, συνήθως το 40-50% των υπερτασικών καπνίζει. Ένα ποσοστό 30-40% έχει αυξημένη χοληστερίνη, ενώ το 20% έχει διαβήτη. Άρα όταν μιλάμε για υπέρταση δεν θα πρέπει απλώς να κοπάμε μια μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Συνήθως ο κόσμος επισκέπτεται έναν γιατρό και ζητά να του μειρήσει την πίεση από φόβο μήπως πάθει κάποιο εγκεφαλικό· ωστόσο ενδέχεται να καπνίζει 3 πακέτα τσιγάρα, να έχει 300 χοληστερίνη, να είναι παχύσαρκος κι όμως όλα αυτά δεν τον απασχολούν, ενώ κανονικά επιβάλλεται να συνεκτιμηθούν.

Ξέρουμε ότι με τη χορήγηση της αντιυπερτασικής θεραπείας έχουμε πετύχει να μειώσουμε σημαντικά από το 1970 μέχρι το 1994 τα εγκεφαλικά επεισόδια και συγχρόνως τα στεφανιαία επεισόδια. Ενώ όμως προσδοκούσαμε να ελαττώσουμε κατά 40% τα εγκεφαλικά επεισόδια μειώνοντας τη διαστολική πίεση κατά 6 χιλιοστά, τα μειώσαμε κατά 38%. Αντίθετα, ενώ ευελπιστούσαμε να ελαττώσουμε κατά 25% τα εμφράγματα, τα μειώσαμε κατά 16%. Τι δεν πήγε καλά; Μας το δείχνει η εικόνα 2, όπου απεικονίζεται ο κίνδυνος που έχει σε μία δεκαετία ένας υπερτασικός να πάθει έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αν υπάρχει μόνο πίεση 150-160 mm Hg, 6 άτομα στα 100 θα παρουσιάσουν εντός δεκαετίας καρδιακό επεισόδιο· αν υπάρχει και χοληστερίνη, το 13% θα παρουσιάσει καρδιακό επεισόδιο, αν δε είναι και καπνιστές το ποσοστό ανέρχεται στο 19%. Στην περίπτωση, τέλος, που έχουμε να κάνουμε με υπερτασικούς, υπερλιπιδαιμικούς καπνιστές με διαβήτη και καρδιά υπερτροφική λόγω πίεσης, τότε σε ποσοστό 50% θα πάθουν καρδιακό επεισόδιο εντός δεκαετίας. Όταν λοιπόν μας επισκέπονται ασθενείς κι εμείς φροντίζουμε να τους χορηγήσουμε φάρμακα για να τους ρυθμίσουμε την πίεση ενώ αδιαφορούμε για τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου, μοιραίο είναι να σώσουμε τους 6 αλλά να χάσουμε τους 38. Επομένως, έχει πολύ μεγάλη σημασία όχι μόνο να πασίζουμε να ρυθμίσουμε την αρτηριακή πίεση, αλλά να μεριμνούμε και για



Εικόνα 2

τους υπόλοιπους παράγοντες. Συγχρόνως, τα φάρμακα που θα χορηγηθούν δεν πρέπει να επηρεάζουν δυσμενώς τους άλλους παράγοντες κινδύνου. Γι' αυτό στις μέρες μας η στρατηγική στην αντιμετώπιση της υπέρτασης έχει αλλάξει και κατατάσσουμε στην ομάδα χαμηλού κινδύνου έναν ασθενή που έχει συστολική πίεση 140-160 και διαστολική 90-100 mm Hg χωρίς να επιβαρύνεται από άλλους παράγοντες κινδύνου. Ο ίδιος ασθενής μπορεί ακόμα και επί ένα χρόνο να παρακολουθείται διαπαικτικά χωρίς να πάρει φάρμακα. Από την άλλη πλευρά, ένας ασθενής με την ίδια πίεση που όμως παρουσιάζει τρεις ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, βλάβη οργάνου είτε διαβήτη χαρακτηρίζεται υψηλού κινδύνου και πέρα από τη δίαιτα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως φαρμακευτική αγωγή.

Κατά συνέπεια, οι παράγοντες κινδύνου είναι καθοριστικής σημασίας. Όταν δε μιλάμε για θεραπεία, σημαίνει ότι ο ασθενής πρέπει να καταπολεμήσει τους παράγοντες κινδύνου. Συγκεκριμένα συνιστάται:

- ▶ Μείωση του σωματικού βάρους. Στις μέρες μας υπάρχουν πολλές μελέτες που δείχνουν ότι με τη μείωση του σωματικού βάρους μειώνεται και η αρτηριακή πίεση.
- ▶ Μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ, σε φυσιολογικά επίπεδα. Δηλαδή ο υπερτασικός δεν απαγορεύεται να πει, απαγορεύεται όμως ο αλκοολισμός.
- ▶ Άσκηση, διακοπή καπνίσματος, έλεγχος λιπιδίων και μείωση της κατανάλωσης του αλατιού, ιδίως σε ηλικιωμένα άτομα. Το αλάτι παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη όσο και στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης.

Στη συνέχεια υπάρχουν πάρα πολλά φάρμακα προς χορήγηση. Τα φάρμακα είναι όλα εξίσου αποτελεσματικά στη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Δεν διαφέρουν μεταξύ τους, αλλά διαφέρουν ως προς τις παρενέργειες στο κάθε άτομο και ως προς την αποτελεσματικότητα σε άλλα επιμέρους πράγματα. Σε μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη που κάναμε σε όλο τον κόσμο με τρεις διαφορετικές δόσεις φαρμάκων και με ένα διουρητικό, σε ηλικιωμένα άτομα με μεμονωμένη συστολική υπέρταση, όλα αποδείχθηκαν εξίσου αποτελεσματικά. Αλλά και αυτοί που έπαιρναν εικονικό φάρμακο μείωσαν την αρτηριακή τους πίεση κατά 11,5 mm Hg έναντι 17-18 mm Hg αυτών που έπαιρναν κανονικό φάρμα-

κο. Ας σημειωθεί και κάτι ακόμα. Πολλοί παίρνουν κάποιο φάρμακο αλλά σε διάστημα ενός μήνα παραπονούνται στον γιατρό τους ότι το συγκεκριμένο φάρμακο δεν τους ταιριάζει, ότι κάνει ανοχή και δεν λειτουργεί ρυθμιστικά. Το πιθανότερο είναι ότι στο μήνα πάνω ξεθάρρεψαν αφού είδαν την πίεση να ρυθμίζεται, ξανάρχισαν να καταναλώνουν περισσότερο αλάτι και ξέφυγαν στη διατροφή. Άρα δεν φταίει το φάρμακο, αλλά κατά 90% οι ασθενείς.

Από πλευράς ανεπιθύμητων ενεργειών, φαίνεται ότι τα νεότερα φάρμακα –όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης– είναι πιο καλά ανεκτά φάρμακα, σε αντίθεση με τα παραδοσιακά παλιά διουρητικά β-αποκλειστές που προκαλούν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Όταν, όμως, χορηγούνται σε χαμηλές δόσεις οι ανεπιθύμητες ενέργειες κρατούνται σε μικρό ποσοστό.

Ο στόχος μείωσης της αρτηριακής πίεσης δεν είναι κοινός για όλους. Σήμερα ορίζεται σε επίπεδα κάτω από 140–90 mm Hg, αλλά για τους διαβητικούς κάτω από 130–85 mm Hg όπως και για τους πάσχοντες από καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια. Αν έχουμε όμως να κάνουμε με διαβητικούς με πρωτεϊνουρία πάνω από 1 γραμμάριο το 24ωρο, τότε θα τα επίπεδα πρέπει να είναι μικρότερα από 125–75 mm Hg. Ανάλογα λοιπόν με την πάθηση αλλάζουν και οι τιμές. Για τους διαβητικούς γνωρίζουμε πλέον ότι τα φάρμακα που δουλεύουν στο σύστημα ρενίνης –όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων– είναι πολύ καλύτεροι από τους ανταγωνιστές ασβεστίου ή τις άλλες ομάδες. Σε μια μελέτη, η ομάδα που πήρε αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης παρουσίασε πολύ λιγότερα εμφράγματα, και συγκεκριμένα δυόμισι φορές λιγότερα από εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε ανταγωνιστής ασβεστίου. Αλλά ο συνδυασμός των δύο είχε ως αποτέλεσμα πολύ λιγότερα εμφράγματα. Επομένως το μήνυμα είναι ότι στον διαβητικό έχει πρώτα σημασία πόσο θα χαμηλώσουμε την αρτηριακή πίεση και μετά με ποιο φάρμακο θα πετύχουμε τη μείωσή της. Άρα πρέπει πάντα να λαμβάνουμε υπόψη μας το πόσο θα μειωθεί η αρτηριακή πίεση. Υπάρχουν νεότερες μελέτες –τόσο με αναστολείς του μετατρεπτικού όσο και με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης– που δείχνουν ότι αυτά τα φάρμακα πέτυ-

χαν να μειώσουν τη νέα εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη, ακόμα και συγκριτικά με παραδοσιακά φάρμακα που θεωρούνται άκρως αποτελεσματικά.

Μια επιπλοκή της υπέρτασης είναι η υπερτροφία της καρδιάς: το αίμα βρίσκει αντίσταση να προωθηθεί από την καρδιά προς την περιφέρεια κι η πίεση που ασκεί την αναγκάζει να υπερτραφεί. Εν ολίγοις, είναι σαν κάποιος να ασκείται με βάρη. Και σήμερα ξέρουμε ότι όσο αυξάνει η υπερτροφία τόσο αυξάνουν τα καρδιαγγειακά επεισόδια, σε νέα αλλά και σε ηλικιωμένα άτομα. Γνωρίζουμε ακόμα ότι ένας υπερτασικός με υπερτροφία έχει τετραπλάσιο κίνδυνο να πάθει καρδιακό επεισόδιο απ' ό,τι ένας υπερτασικός χωρίς υπερτροφία. Υπάρχουν φάρμακα αποτελεσματικά, που μειώνουν την υπερτροφία και συγχρόνως τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Σε μια πρόσφατη μελέτη, ο ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης συγκρινόμενος με τον β-αναστολέα ατενολόλη μείωσε εξίσου καλά την αρτηριακή πίεση, τη συστολική και τη διαστολική, όμως ο ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, συγκριτικά με τον β-αποκλειστή, μείωσε σημαντικά κατά 13% την καρδιακή θνητότητα, το αγγειακό εγκεφαλικό και το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ξέρουμε ότι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αυξάνει κατά 7 φορές στον υπερτασικό ασθενή. Σήμερα, έχουμε μελέτες πρωτογενούς πρόληψης με ραμιπρίλη, όπου σε άτομα μη υπερτασικά, νορμοτασικά αλλά με πολλούς παράγοντες κινδύνου χορηγήθηκε το φάρμακο και σημειώθηκε 26% μείωση στον καρδιαγγειακό θάνατο, 20% στο έμφραγμα, 32% στο εγκεφαλικό επεισόδιο και 16% στη συνολική θνητότητα σε διάστημα τεσσάρων ετών παρακολούθησης. Από την άλλη πλευρά, έχουμε και στη δευτερογενή πρόληψη απαντήσεις. Ξέρουμε ότι ένα θύμα εγκεφαλικού επεισοδίου έχει πιθανότητα 40% σε πέντε χρόνια να παρουσιάσει νέο αγγειακό εγκεφαλικό. Μια μελέτη με αναστολέα του μεταρρεπτικού ενζύμου, την περιντοπρίλη, έδειξε ότι η χορήγηση του φαρμάκου σε διάστημα τεσσάρων ετών μείωσε κατά 28% τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Σύμφωνα με τη μελέτη Life που προαναφέρθηκε, η χορήγηση του ανταγωνιστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης λοσαρτάνη μείωσε κατά 25% τα εγκεφαλικά επεισόδια, συγκριτικά με άλλα φάρμακα. Σε όσους ασθενείς παρουσίαζαν μεμονωμένη συστολική υπέρταση, η λήψη λοσαρτάνης μείωσε τα εγκεφαλικά

επεισόδια κατά 40%. Άρα υπάρχουν κάποια φάρμακα που ρυθμίζουν εξίσου αποτελεσματικά την αρτηριακή πίεση, αλλά συγχρόνως φαίνεται να παρουσιάζουν υπεροχή σε ορισμένους παράγοντες κινδύνου.

Είναι γνωστό ότι η πίεση δεν ρυθμίζεται με ένα φάρμακο. Όταν χορηγείται ένα φάρμακο, θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι λιγότερο από το 50% των ασθενών ρυθμίζει την πίεσή του με μονοθεραπεία. Ο γιατρός πρέπει να ξεκινήσει με τη μικρότερη δυνατή δόση για να δει πώς ανταποκρίνεται ο πάσχων στη θεραπεία και σταδιακά να αυξάνει τη δοσολογία ή τον συνδυασμό φαρμάκων για να πετύχει τον στόχο του. Είναι λάθος να απαιτείται από τον γιατρό η άμεση ρύθμιση της πίεσης, διότι τότε θα απαιτούνταν υπερβολικές δόσεις φαρμάκων προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα, εφικτό ενδεχομένως και με μικρότερες δόσεις. Άρα θα πρέπει σε συνεργασία και συνεννόηση με τον θεράποντα γιατρό να προσεγγίζεται προοδευτικά ο επιδιωκόμενος στόχος. Από μεγάλες μελέτες που έχουν γίνει φαίνεται ότι μόνο το 32% των ασθενών ρυθμίστηκε με μονοθεραπεία, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό χρειάστηκε να ακολουθήσει συνδυασμένη θεραπεία. Δυστυχώς, απογοητευτικά είναι τα ποσοστά των ασθενών που επιτυγχάνουν τη ρύθμιση της πίεσης τους κάτω από 140–90 mm Hg: μόλις 27% στις ΗΠΑ, 22% στον Καναδά, 6% στην Ελλάδα και την Αγγλία και, τέλος, 24% στη Γαλλία.

Ως εκ τούτου, μια επίσκεψη στον γιατρό και η συνακόλουθη χορήγηση κάποιου φαρμάκου δεν ρυθμίζει απαραίτητα την πίεση. Θα πρέπει ο ασθενής να βρίσκεται σε συνεχή παρακολούθηση και σε συνεργασία με τον γιατρό ώστε να επιτευχθεί ο στόχος. Διαφορετικά, θα πρέπει να δεχτούμε όλες τις επιπλοκές της υπέρτασης.

Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου

Θανάσης Δρίτσας

*MD, FESC, Καρδιολόγος, Ωνάσειο
Καρδιοχειρουργικό Κέντρο,
Συνθέτης*

Ο Αριστοτέλης πίστευε ότι η καρδιά αποτελεί το κέντρο της νόησης και των συναισθημάτων και υπήρξε ο κύριος εμπνευστής της καρδιοκεντρικής θεωρίας, ο απόηχος της οποίας επιβιώνει μέχρι και σήμερα στις συνειδήσεις των απλών ανθρώπων. Βέβαια, ενώ στη συνέχεια η επιστημονική έρευνα απέδειξε περίτρανα ότι το κέντρο της νόησης και των συναισθημάτων είναι ο ανθρώπινος εγκέφαλος, η καρδιά και το κυκλοφορικό σύστημα εξακολουθούν να αποτελούν τον βασικό καθρέφτη των ψυχοσυναισθηματικών διεργασιών.

Το στρες θα μπορούσε να οριστεί ως μια εμπειρία κατά την οποία οι απαιτήσεις για την αντιμετώπιση μιας ξαφνικής κατάστασης ξεπερνούν τις δυνατότητές μας και έτσι ο οργανισμός οδηγείται σε κατάσταση υπερδιέγερσης. Η φυσιολογική απάντηση στο στρες περιγράφηκε αρχικά από τον Cannon το 1939, με βάση τις φυσιολογικές αντανακλαστικές αντιδράσεις των ζώων όταν αιφνίδια απειλείται η ζωή τους, και ονομάστηκε αντίδραση «πολέμα ή φύγε» (fight or flight response) [1]. Η φυσιολογική αυτή προσαρμοστική αντίδραση

έχει καθεί στις σύγχρονες κοινωνίες και η αντίληψη του στρες συνδέεται με γνωστικές διαδικασίες που οδηγούν σε διαφορετική απάντηση ανάλογη με τον τύπο της προσωπικότητας αλλά και το περιβάλλον. Η οξεία αντίδραση στο στρες οδηγεί κατά κανόνα σε ταχεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης, του ρυθμού της αναπνοής και της καρδιακής συχνότητας, που απλώς εκφράζουν την ταχεία αύξηση των επιπέδων ορμονών του στρες (nor-epinephrine, cortisol, ACTH) των οποίων η έκκριση ελέγχεται από τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση. Όλες αυτές οι φυσιολογικές παράμετροι αποκαθίστανται συνήθως πολύ γρήγορα μετά την αποδρομή του στρεσογόνου ερεθίσματος [2]. Όταν όμως το στρες εμφανίζεται σε χρόνια βάση, φαίνεται ότι το άτομο που υπόκειται σε χρόνια διέγερση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση εμφανίζει τάση μόνιμης αρτηριακής υπέρτασης που οφείλεται στα υψηλά επίπεδα ορμονών στρες (κατεχολαμινών) στο αίμα. Παράλληλα, στο χρόνιο στρες παρατηρείται αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης και της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων, γεγονότα που οδηγούν σε αυξημένη θρομβογένεση και προδιαθέτουν την εκδήλωση καρδιαγγειακών επεισοδίων [3]. Μια προσεκτικότερη μελέτη των επιστημονικών εργασιών σε ζώα και ανθρώπους έδειξε ότι υπάρχει διαφορά στην αντίδραση στο στρες μεταξύ των δύο φύλων. Φαίνεται ότι η πλειοψηφία των μελετών στις οποίες μελετήθηκε η αντίδραση «fight-flight response» αφορούσε το ανδρικό φύλο. Ο Taylor και οι συνεργάτες του [4] έδειξαν ότι οι γυναίκες αντιδρούν στο στρες με την ανάπτυξη προστατευτικών και στοργικών εκδηλώσεων (tend-and-befriend response), οι οποίες στοχεύουν τόσο στην προστασία του ατόμου όσο και στη διατήρηση των κοινωνικών σχέσεων που διευκολύνουν την εκτόνωση του στρες.

Τη δεκαετία του '50, οι καρδιολόγοι Meyer Friedman και Ray Rosenman περιέγραψαν ένα τύπο προσωπικότητας που, με βάση τις κλινικές παρατηρήσεις τους, θεώρησαν ότι συνδέεται συχνά με την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων. Αυτός ο τύπος ονομάστηκε προσωπικότητα τύπου A (TABP-type A behavioral pattern). Τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας τύπου A είναι η μεγάλη ανταγωνιστικότητα, η φιλοδοξία και η επιθυμία για γρήγορη κοινωνική άνοδο και επαγγελματική επιτυχία με συνεχή αίσθηση έλλειψης χρόνου [5].

Το αντίθετο της προσωπικότητας τύπου Α είναι η χαλαρή προσωπικότητα τύπου Β (ΤΒΒΡ), που χαρακτηρίζεται από έλλειψη ανταγωνιστικότητας και φιλοδοξίας για ταχεία άνοδο, με κυρίαρχο το αίσθημα ήπιας προσπάθειας χωρίς πίεση. Μια πιο πρόσφατη θεώρηση των χαρακτηριστικών της προσωπικότητας τύπου Α έδειξε ότι όχι το σύνολο αλλά επιμέρους χαρακτηριστικά –όπως η επιθετική-εχθρική συμπεριφορά (hostility), τα οργίλα και θυμώδη αισθήματα (anger) και η κυνική συμπεριφορά (cynicism)– αποτελούν ισχυρούς ανεξάρτητους παράγοντες για την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου. Κλινικές παρατηρήσεις [6] έχουν δείξει ότι η εχθρική συμπεριφορά συνδέεται με μεγαλύτερη αύξηση της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας και του επιπέδου ορμονών του στρες στο αίμα συγκριτικά με άτομα χαμηλής επιθετικότητας. Επίσης, οι Suarez και Richards και οι συνεργάτες τους [7, 8] έδειξαν ότι σε άτομα με επιθετική και ανταγωνιστική συμπεριφορά με αισθήματα θυμού η ολική χοληστερόλη και η LDL-χοληστερόλη αυξάνονται σημαντικά, όπως επίσης και η ομοκυστεΐνη του πλάσματος. Ακόμη, το χρόνιο στρες που βιώνουν αυτά τα άτομα μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια αιμοσυμπύκνωση και αυξημένη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων, παράγοντες που προδιαθέτουν ισχυρά τον σχηματισμό θρόμβων στο αίμα και επακόλουθα καρδιαγγειακά επεισόδια [9]. Βέβαια, η επιθετική και κυνική συμπεριφορά δεν εξαρτάται μόνο από την προσωπικότητα, την επαυξάνει όμως η έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης και παρατηρείται ιδιαίτερα σε περιθωριοποιημένα άτομα.

Θα πρέπει να τονισθεί ότι το χρόνιο στρες, ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με εχθρική συμπεριφορά, μπορεί να αλλάζει αρνητικά τις διατροφικές συνήθειες και να αυξάνει την κατανάλωση αλκοόλ, λιπαρών τροφών αλλά και γενικότερα την κατανάλωση γευμάτων πλούσιων σε θερμίδες (junk food & energy dense food). Στον πίνακα 1 συνοψίζονται οι μηχανισμοί αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου σε άτομα με χρόνιο στρες τύπου εχθρικής συμπεριφοράς (hostile attitude).

Αν και το μεγαλύτερο κομμάτι της πρώιμης έρευνας στη σχέση μεταξύ της εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και των ψυχοκοινωνικών χαρακτηριστικών επικεντρώθηκε στον τύπο προσωπικότητας Α, πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Μηχανισμοί αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου σε άτομα με εκθρική συμπεριφορά

-
- ↑ αρτηριακή πίεση
 - ↑ ολική χοληστερόλη
 - ↑ LDL-χοληστερόλη
 - ↑ ομοκυστεΐνη
 - ↑ συγκολλητικότητα αιμοπεταλίων
 - ↑ κατανάλωσης λιπαρών τροφών
-

ότι επιπρόσθετοι παράγοντες όπως το άγχος (anxiety) και η κατάθλιψη (depression) παίζουν εξίσου σημαντικό ρόλο στη στεφανιαία νόσο. Ιδιαίτερα η κατάθλιψη έχει συσχετισθεί τόσο με την εμφάνιση όσο και την πρόγνωση του ασθενούς μετά την εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου. Οι Frasure-Smith και συνεργάτες [10] έδειξαν ότι η διάγνωση της κατάθλιψης μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αυξάνει τη θνητότητα, λόγω αύξησης των αιφνιδίων θανάτων από αρρυθμία στην ομάδα των καταθλιπτικών σε σύγκριση με τους μη καταθλιπτικούς ασθενείς. Η παρουσία έντονης αγχωτικής συνδρομής μετά από οξύ έμφραγμα αυξάνει επίσης την πιθανότητα εμφάνισης νέων σπηθαγικών επεισοδίων σε βάση νέων οξέων στεφανιαίων συνδρόμων [7, 11]. Έτσι, αλλάζει σταδιακά η παραδοσιακή εικόνα του ατόμου που εμφανίζει ψυχοκοινωνική προδιάθεση για την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου. Αρχικά θεωρήθηκε ότι ο τύπος αυτός είναι ο ανυπόμονος και ανταγωνιστικός, με συνεχή αίσθηση πίεσης χρόνου και φιλοδοξίες που απαιτούν γρήγορη εκπλήρωση. Σήμερα θεωρείται ότι μεγαλύτερη προδιάθεση για την εκδήλωση αθηρωματικής νόσου έχει το άτομο με συνεχή αρνητισμό που εκδηλώνεται μέσα από εκθρικά αισθήματα, κυνισμό, θυμό και κατάθλιψη.

Ο μεγάλος καρδιολόγος Osler, στις αρχές του 20ού αιώνα, είχε διατυπώσει την άποψη ότι πιο συχνά προσβάλλονται από στεφανιαία νόσο άτομα των υψηλών κοινωνικοοικονομικών στρωμάτων, όμως η άποψη αυτή φαίνεται ότι ανατρέπεται στις μέρες μας. Το εργασιακό περιβάλλον και το προερχόμενο από

την εργασία στρες έχει γίνει αντικείμενο πολλών μεγάλων κλινικών μελετών. Οι ερευνητές Johnson και Hall [12] έδειξαν ότι μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου έχουν άτομα που εργάζονται σε επαγγέλματα όπου οι ίδιοι έχουν χαμηλό έλεγχο στο αποτέλεσμα της εργασίας τους (high demand-low decision control model). Γύρω από την ίδια βάση καταρτίστηκε το περίφημο μοντέλο Karasek [13], το οποίο συσχετίζει τα διάφορα επαγγέλματα με το εργασιακό στρες (βλ. New York Times, 1983). Στον πίνακα 2 φαίνονται παραδείγματα επαγγελματιών αναλόγως απαιτήσεων-ελέγχου με βάση το μοντέλο Karasek.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Karasek job strain model (job examples)

HD-LC*	HD-HC	LD-HC	LD-LC
waiter	physician	architect	carpenter
cook	bank officer	dentist	truck driver
telephone operator	sales manager	peddler	watchman
fireman	police	autorepair	bill clerk
cashier	school teacher	natural scientist	janitor

HD=high psychological demand, LC=low decision control, LD=low psychological demand, HC=high decision control, *HD-LC group (*) shows highest degree of stress*

Οι πρόσφατες μεγάλες κλινικές μελέτες Whitehall II (συμμετοχή 10.000 ατόμων) και η σκανδιναβική μελέτη SHEEP (Stockholm Heart Epidemiology Program) έδειξαν ότι, ανεξάρτητα από τη συνύπαρξη των κλασικών παραγόντων κινδύνου, η εργασία τύπου υψηλών απαιτήσεων-χαμηλού ελέγχου απόφασης (high demand-low decision control) όπως και η εργασία τύπου υψηλών απαιτήσεων-χαμηλής απολαβής (high demand-low reward) αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου [14, 15]. Η έννοια της εργασίας χαμηλής απολαβής (low reward) στις μελέτες αυτές δεν ορίζεται μόνο ως χαμηλή χρηματική αμοιβή αλλά επίσης και ως χαμηλή πιθανότητα προαγωγής και εξέλιξης. Τα ευρήματα των μελετών αυτών, που κατά περίεργο τρόπο δεν

έχουν ευαισθητοποιήσει όσους ασχολούνται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, αντιστρέφουν πλήρως τα συμπεράσματα του Osler και δείχνουν ξεκάθαρα ότι τον μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης αθηρωματικής νόσου εμφανίζουν τα μεσαία και κατώτερα κοινωνικοοικονομικά στρώματα. Ίσως ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας που προστίθεται σε αυτά τα κοινωνικά στρώματα είναι το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο και η έλλειψη παιδείας που ελαχιστοποιεί τη δυνατότητα επαρκούς ενημέρωσης γύρω από τους παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου. Επιπροσθέτως, είναι πιθανό ότι οι κορυφές της πυραμίδας, δηλαδή τα υψηλότερα οικονομικά στρώματα, μεταθέτουν το εργασιακό στρες προς τη βάση της πυραμίδας. Ιδιαίτερα στις μέρες μας, λόγω της ανταγωνιστικής αγοράς και της μεγάλης συχνότητας της ανεργίας μεταξύ των νέων (μεγάλη προσφορά-μικρή ζήτηση), αυξάνονται βαθμιαία οι εργασίες τύπου high demand-low reward και βάσει των πιθανοτήτων αναμένεται σημαντική αύξηση της επίπτωσης αθηρωματικής νόσου κατά τις επόμενες δεκαετίες.

Η αντιμετώπιση του στρες και η συνολική ψυχοκοινωνική εκτίμηση θα πρέπει να γίνεται αναπόσπαστο κομμάτι των προγραμμάτων αποκατάστασης καρδιοπαθών που μέχρι σήμερα, με εξαίρεση ελάχιστα κέντρα στις ΗΠΑ και την Ευρώπη, περιλαμβάνουν κυρίως προγράμματα συστηματικής άσκησης. Η τροποποίηση όλων των παραγόντων κινδύνου –απόλεια βάρους, ελάττωση της χοληστερόλης, θεραπεία της υπέρτασης, αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη, αύξηση συστηματικής άσκησης αλλά και αντιμετώπιση του στρες μέσα από ψυχοθεραπευτική συμβουλευτική– μπορεί σύμφωνα με τους Ornish και συνεργάτες (1998) να οδηγήσει σε μείωση του βαθμού στένωσης των στεφανιαίων αρτηριών [16]. Φαίνεται ότι όσο καλύτερη είναι η προσαρμογή στη φάση της αποκατάστασης, τόσο μεγαλύτερη είναι η μείωση του ποσοστού στένωσης (%) της διαμέτρου των στεφανιαίων αγγείων. Στον πίνακα 3 αναφέρονται οι διαφορετικοί παράγοντες που συνδέονται με τη δυνατότητα τροποποίησης παραγόντων κινδύνου κατά την αποκατάσταση (rehabilitation) ασθενών με στεφανιαία νόσο.

Η συνεκτίμηση των ψυχοκοινωνικών και εργασιακών παραμέτρων αφήνει προς το παρόν αδιάφορη την πλειοψηφία των καρδιολόγων και των καρδιοχει-

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Factors associated with adherence and behavioral change in coronary disease

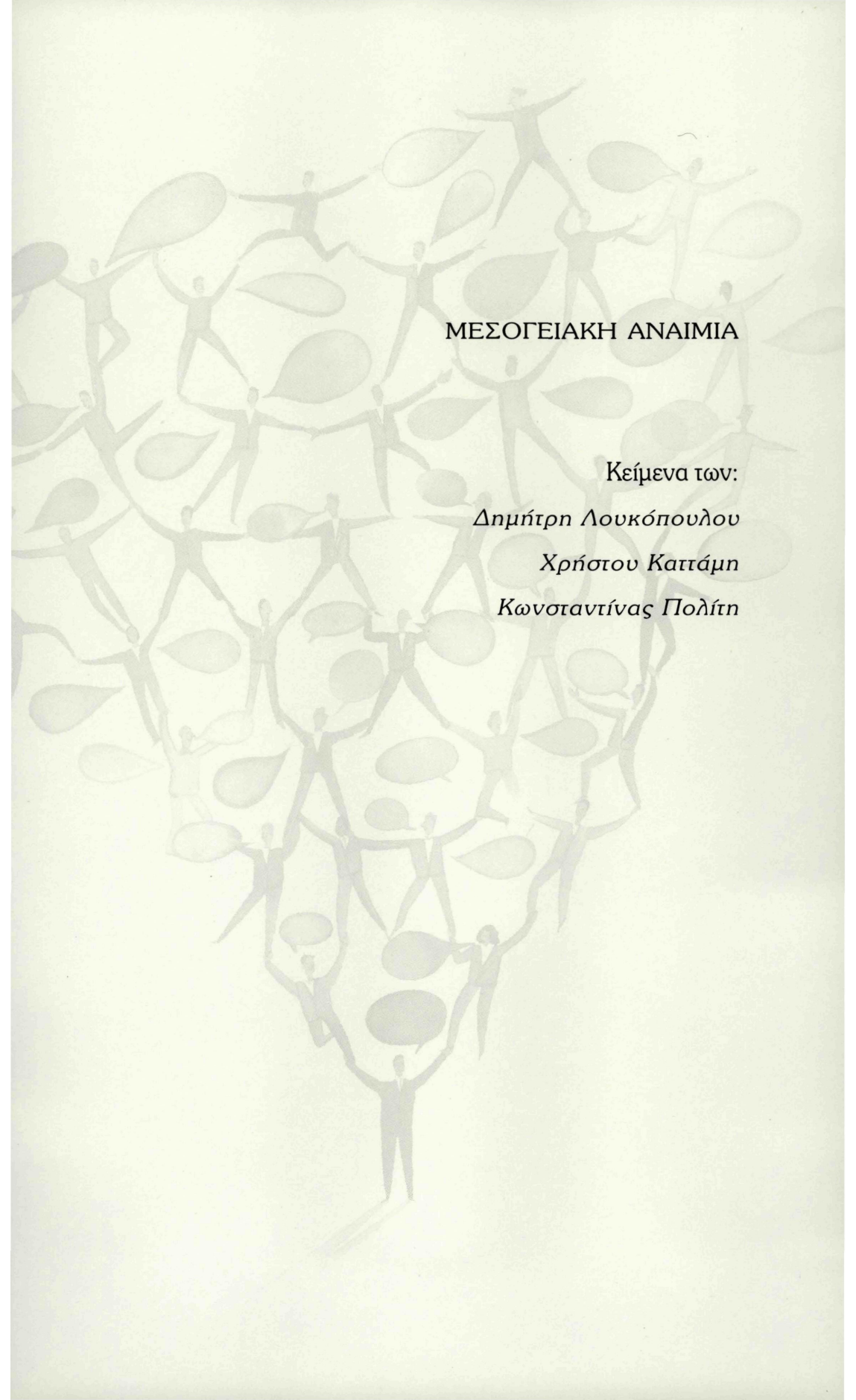
Demographic (age and sex)	→	Motivation	
Social support	→	Self-efficacy	
Risk factors	→	Perceived barriers	→ Behavioral change
Mood and			
Cognitive function	→	Perceived benefits	

ρουργών που ασχολούνται στην πράξη με τον καρδιαγγειακό ασθενή. Αυτό βέβαια συμβαίνει επειδή το μέχρι σήμερα επικρατούν ιατρικό μοντέλο, βασισμένο στην καρτεσιανή λογική, δίνει έμφαση στη φαρμακευτική ή τη μηχανική παρέμβαση και θεραπεύει περισσότερο τη νόσο παρά τον ασθενή ως πρόσωπο συνολικά. Τα αποτελέσματα των μεγάλων κλινικών μελετών που προαναφέρθηκαν θα πρέπει να ευαισθητοποιήσουν τους γιατρούς που εμπλέκονται στην νοσηλεία και την παρακολούθηση του καρδιαγγειακού ασθενή, ώστε η ψυχοκοινωνική εκτίμηση να αποτελέσει ουσιαστικό συστατικό της πρωτογενούς αλλά και της δευτερογενούς πρόληψης, που ουσιαστικά εκφράζει την καρδιακή αποκατάσταση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Cannon W.B., *The wisdom of the body*. New York: Norton, 1939.
- Krantz D.S., Manuck S.B., "Acute physiological reactivity and risk of cardiovascular disease: a review and methodologic critique", *Psychol. Bull.* 96(1984), 435-464.
- Stoney C.M., "Plasma homocysteine levels increase in women during psychological distress", *Life Sci.* 64(1999), 2359-2365.
- Taylor S.E., Klein L.C., Lewis B.P. et al., "Biobehavioral responses to stress in females: tend-and-befriend not fight or flight", *Psychol Rev.* 107(2000), 411-429.
- Friedman M., Rosenman R.H., "Association of specific overt behavior with blood and cardiovascular findings", *JAMA* 169(1959), 1286-1296.

- Williams R.B., "Refining the type A hypothesis: emergence of the hostility complex", *Am. J. Cardiol.* 60(1987), 27J-32J.
- Suarez E.C., Bates M.P., Harralson T.L., "The relation of hostility to lipids and lipoproteins in women: the role of antagonistic hostility", *Ann. Behav. Med.* 20(1998), 59-63.
- Richards J.C., Hof A., Marlies A., "Serum lipids and their relation with hostility and angry affect and behaviors in men", *Health Psychol.* 19(2000), 393-398.
- Muldoon M.F., Herbert T.B., Patterson S.M., et al., "Effects of acute psychological stress on serum lipid levels, hemoconcentration, and blood viscosity", *Arch. Intern. Medicine* 155(1995), 615-620.
- Frasure-Smith N., Prince R., "The ischemic heart disease life stress monitoring program: impact on mortality", *Psychosom Med.* 47(1985), 431-445.
- Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M., "Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction", *Circulation* 91(1995), 999-1005.
- Johnson J.V., Hall E.M., "Job strain, work place social support and cardiovascular disease: a cross sectional study of a random sample of the Swedish working population", *Am. J. Pub. Health* 78(1988), 1336-1342.
- Karasek R.A., "Job demands, job decision latitude and mental strain: implications for job design", *Admin. Sci. Q.* 24(1979), 285-308.
- Hallqvist J. et al., "Results from the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP)", *Soc. Sci. Med.* 46(1998), 1405-15.
- Bosma H. et al., "Low job control and risk of coronary heart disease in the Whitehall II study", *BMJ* 314(1995), 558-65.
- Ornish D., Brown S.E., Scherwitz L.W., et al., "Can lifestyle changes reverse coronary heart disease?", *Lancet* 336(1990), 129-133.



ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Κείμενα των:

Δημήτρη Λουκόπουλου

Χρήστου Κατιάμη

Κωνσταντίνας Πολίτη

Πρόληψη των αιμοσφαιρινοπαθειών

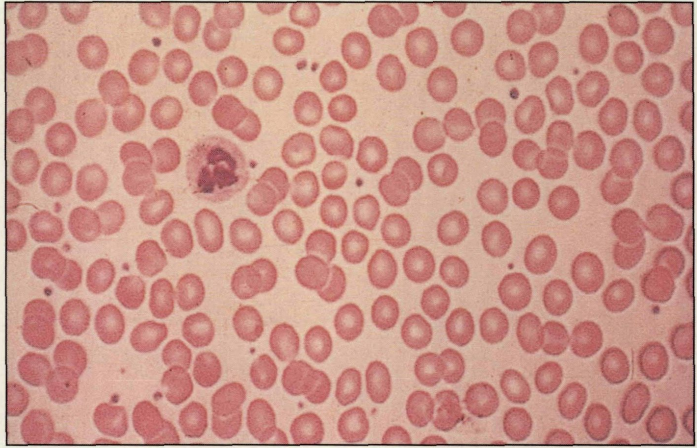
Δημήτρης Λουκόπουλος

Καθηγητής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών

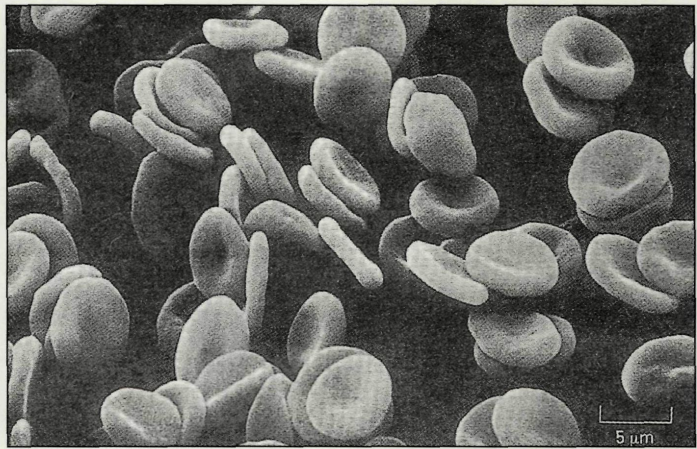
Ευχαριστώ τους οργανωτές για την πρόσκλησή τους να μιλήσω για τη μεσογειακή αναιμία, ένα σημαντικό ζήτημα στο οποίο έχω επενδύσει πολλά κατά τη σταδιοδρομία μου. Παρά τα σημαντικά βήματα που έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια στη χώρα μας αναφορικά με την αντιμετώπιση και την πρόληψη της νόσου, το πρόβλημα δεν έχει εξαλειφθεί και, συνεπώς, δεν πρέπει να ολιγωρούμε στη συνέχιση αυτής της προσπάθειας.

Δεδομένης της σύνθεσης του ακροατηρίου, ορισμένα πράγματα θα είναι απλά για ορισμένους και δυσνόητα για άλλους. Θα προσπαθήσω ωστόσο η παρουσίαση μου να είναι κατά το δυνατόν ομοιογενής, ζητώντας εκ των προτέρων κατανόηση και από τις δύο πλευρές του ακροατηρίου.

Οι εικόνες 1 και 2 δείχνουν ένα ερυθρό αιμοσφαίριο: είναι το ανθρώπινο αίμα και στο μικροσκόπιο φαίνονται τα ερυθροκύτταρα. Τα ερυθροκύτταρα στον άνθρωπο έχουν το ίδιο μέγεθος, το ίδιο σχήμα και είναι όλα πυκνότερα στην περιφέρεια –κόκκινο χρώμα– και πιο διάφανα στο κέντρο τους. Μοιάζουν με ισομεγέθεις δίσκους που έχουν την ίδια ποσότητα κόκκινου χρώματος. Το κόκκινο χρώμα είναι η αιμοσφαιρίνη, η ουσία που επιπρέπει στα ερυθροκύττα-



Εικόνα 1



Εικόνα 2

ρα να πηγαίνουν στον πνεύμονα, να παίρνουν το οξυγόνο και να επιστρέφουν μέσα στα αγγεία στους ιστούς για να το αποδώσουν εκεί.

Γιατί άραγε έχουμε ερυθροκύτταρα κι όχι ένα εξίσου πυκνό διάλυμα αιμοσφαιρίνης; Είναι πρόνοια της φύσης, αφού διάλυμα σε τέτοια πυκνότητα θα έκανε το αίμα ένα πηχτό υγρό που σχεδόν δεν θα μπορούσε να κυκλοφορήσει. Αντίθετα, τα ερυθροκύτταρα που περιέχουν αιμοσφαιρίνη σε υψηλή πυκνότητα θυμίζουν μπίλιες και κυκλοφορούν μέσα στα αγγεία πολύ ευκολότερα. Η αιμοσφαιρίνη είναι μια πολύπλοκη πρωτεΐνη, με μοναδική ιδιότητα να

παίρνει ευκολότατα το οξυγόνο από τους πνεύμονες και να το αποδίδει σιγά-σιγά στους ιστούς. Εδώ έγκειται η μοναδικότητα της αιμοσφαιρίνης: φορτώνεται αμέσως μόλις περάσει από τον πνεύμονα, αλλά αποδίδει το οξυγόνο με αργό ρυθμό, αρχίζοντας από την αορτή και πηγαίνοντας μέχρι τα ακροδάκτυλα· πρέπει δηλαδή να μην δίνει το οξυγόνο της μονομιάς κι αυτό το πετυχαίνει χάρη στη συγκεκριμένη μορφή που φαίνεται στην επόμενη διαφάνεια.

Η αιμοσφαιρίνη αποτελείται από 4 πολυπεπτιδικές αλυσούς, δηλαδή αλυσούς αμινοξέων που είναι ανά δύο όμοιες και ονομάζονται α ή β. Οι α και β αλυσούι τυλίγονται σε προκαθορισμένο σχήμα μέσα στον χώρο και αφορίζουν μια εκκόλπωση, μέσα στην οποία εντάσσεται ένας ειδικός δακτύλιος, ο δακτύλιος της «αίμης» στο κέντρο της οποίας βρίσκεται ένα άτομο σιδήρου. Το οξυγόνο εισχωρεί και μεταφέρεται στο μεσοδιάστημα μεταξύ σιδήρου και πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Σύμφωνα με τα παραπάνω, ο μηχανισμός πρόσληψης/απόδοσης του οξυγόνου είναι πολύ ακριβής και εξασφαλίζεται από την πολύ συγκεκριμένη και αναλλοίωτη δομή της αιμοσφαιρίνης, την οποία κληρονομούμε από τους γονείς μας, με άλλα λόγια υπάρχει στον άνθρωπο από καταβολής. Κάθε μεταβολή της δομής της αιμοσφαιρίνης αποτελεί μια παθολογική ή –αν μη τι άλλο– «ανώμαλη» κατάσταση.

Η πληροφορία για τη δομή των αλυσών της αιμοσφαιρίνης βρίσκεται και μεταφέρεται μέσα στα ανθρώπινα χρωμοσώματα. Συγκεκριμένα, η πληροφορία για τις αλυσούς α εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 16 και η πληροφορία για τις αλυσούς β στο χρωμόσωμα 11. Αλλά με ποια μορφή βρίσκεται; Αν πάρουμε ένα χρωμόσωμα και το ξετυλίξουμε σταδιακά, βλέπουμε ότι μοιάζει με κουβάρι από υπερσυμπυκνωμένο νήμα, το οποίο αποτελείται από τη γνωστή σε όλους διπλή έλικα.

Η διπλή έλικα δεν είναι παρά μια σειρά από σάκκαρα συνδεδεμένα μεταξύ τους με φωσφορικά οξέα. Κάθε σάκκαρο συνδέει στην άκρη του μια πυρηνική βάση, που μπορεί να είναι αδενίνη, γουανίνη, θυμίνη ή κυτοσίνη. Γεγονός είναι ότι οι βάσεις που βλέπουν στη μέσα πλευρά αυτών των σακκαρο-φωσφορικών αλυσίδων σχηματίζουν την επονομαζόμενη διπλή έλικα.

Είναι εκπληκτικό ότι η σειρά των αμινοξέων που θα συνδεθούν σε κάθε πρωτεΐνη καθορίζεται από την αλληλουχία των βάσεων πάνω στο τμήμα της πυρηνικής αλυσίδας που την κωδικοποιεί, δηλαδή το αντίστοιχο γονίδιο. Η σύνδεση κάθε αμινοξέος καθορίζεται από μία ή περισσότερες ειδικές αλληλουχίες τριών βάσεων. Ο μηχανισμός αυτός αποτελεί τον γενετικό κώδικα και έχει τεράστια σημασία: είναι μάλιστα ο ίδιος σε όλα τα έμβια όντα, από τα κολοβακτηρίδια μέχρι τον άνθρωπο, και συνιστά τη μαγεία της Βιολογίας.

Στον ενήλικο άνθρωπο υπάρχει ένα είδος αιμοσφαιρίνης, η αιμοσφαιρίνη Α, που συμβολίζεται ως HbA και αποτελείται από 2 α και 2 β αλυσύς (α2β2). Προϋπόθεση για να γεμίσει το ερυθροκύτταρο με την κανονική ποσότητα αιμοσφαιρίνης είναι να λειτουργεί σωστά το σύστημα σύνθεσης. Σημειωτέον ότι κάθε ερυθροκύτταρο έχει 600 εκ. μορίων αλυσών α και 600 εκ. μορίων αλυσών β που διαπλέκονται σε ένα τετραμερές μόριο, δίνοντας 300 εκ. μορίων αιμοσφαιρίνης. Επομένως, κύρια προϋπόθεση για την κανονική πλήρωση των ερυθροκυττάρων με αιμοσφαιρίνη είναι τα γονίδια α να παράγουν τη σωστή ποσότητα αλυσίδων α και τα γονίδια β να παράγουν την κανονική ποσότητα αλυσίδων β. Όμως η συνθήκη αυτή δεν εξασφαλίζεται πάντα. Με διάφορους μηχανισμούς, γονίδια της αιμοσφαιρίνης υπολειτουργούν ή αδρανοποιούνται εντελώς, με συνέπεια η παραγωγή αλυσών να μειώνεται ή να αναστέλλεται. Τότε, το ποσό των αλυσών α ή β που συντίθενται είναι μικρότερο από το κανονικό και τα ερυθροκύτταρα που αδυνατούν να γεμίσουν με την κανονική ποσότητα αιμοσφαιρίνης γίνονται υπόχρωμα και μικρά.

Όταν η βλάβη αφορά το ένα γονίδιο ονομάζεται ετερόζυγη κατάσταση, όταν αφορά τα δύο γονίδια αποκαλείται ομόζυγη. Στην ετερόζυγη κατάσταση είναι σημαντικά μειωμένος ο ένας τύπος αλυσών (από το ένα γονίδιο), καλύπτεται όμως αρκετά από το άλλο γονίδιο και κατά κανόνα δεν οδηγεί σε παθολογική κατάσταση. Αντίθετα, στην ομόζυγη κατάσταση αναστέλλεται η παραγωγή του ίδιου τύπου αλυσών (από τα δύο γονίδια) και η σοβαρή έλλειψή τους οδηγεί σε παθολογική κατάσταση.

Ο πίνακας 1 δείχνει τις συνέπειες που έχει η ετερόζυγη κατάσταση στον άνθρωπο. Ο πίνακας δείχνει τις φυσιολογικές τιμές αίματος σε υγιείς ενήλικες

ΤΙΜΕΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΥΓΙΕΙΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΕΛΛΗΝΕΣ				
	ΑΝΔΡΕΣ		ΓΥΝΑΙΚΕΣ	
	Μέση τιμή	Εύρος τιμών	Μέση τιμή	Εύρος τιμών
Αιματοκρίτης (%)				
Εκατοστιαία αναλογία του όγκου που καταλαμβάνουν τα ερυθροκύτταρα στο ολικό αίμα	47	42-52	41	37-46
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)				
Ποσό πρωτεΐνης που εμπεριέχεται στα ερυθροκύτταρα 100 ml ολικού αίματος	15	13-17	13	12-15
Ερυθροκύτταρα (x 10⁶/μl)	5.10	4.7-5.9	4.4	4.8-5.1
ΤΙΜΕΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΕΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ				
Αιματοκρίτης (%)	44	38-51	37	34-41
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	13	12-15	11	9-13
Ερυθροκύτταρα (x 10⁶/μl)	6.0	5.2-6.8	5.2	3.9-6.4

Πίνακας 1

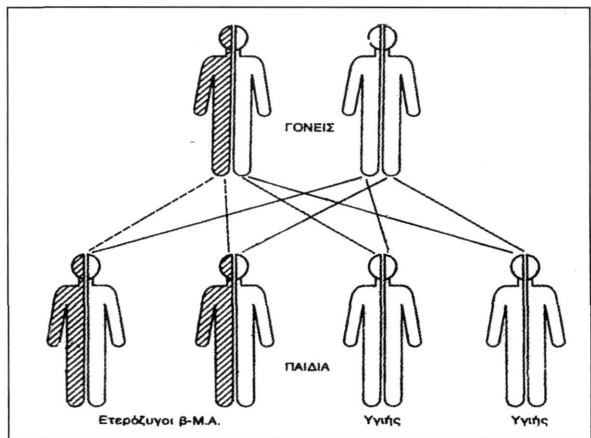
Έλληνες, άνδρες και γυναίκες. Οι άνδρες έχουν αιματοκρίτη περί το 47%. Το εύρος των τιμών κυμαίνεται από 42-52%. Οι γυναίκες έχουν αιματοκρίτη κατά μέσο όρο 41%, από 37-46%. Αυτές είναι οι φυσιολογικές τιμές. Στον ίδιο πίνακα φαίνεται ότι στον αιματοκρίτη 47% ή στα 15 γρ. αιμοσφαιρίνης αναλογούν περίπου 5 εκ. ερυθροκύτταρα ανά κυβικό χιλιοστό.

Όταν ένα από τα δύο γονίδια των αλύσων β υπολειπουργεί ή αναστέλλεται και η συνολική αιμοσφαιρίνη μέσα στο ερυθροκύτταρο μειώνεται, ο οργανισμός παράγει περισσότερα ερυθροκύτταρα για να αντισταθμίσει το έλλειμμα μεταφοράς οξυγόνου. Έτσι, ο αιματοκρίτης μειώνεται λίγο, περίπου κατά 3-6 μονάδες κάτω από το κανονικό, η αιμοσφαιρίνη ακολουθεί, αλλά ο αριθμός των ερυθροκυττάρων παραμένει αδρά ο ίδιος ή και αυξάνεται δυσανάλογα. Έτσι, τα 13 γρ. αιμοσφαιρίνης μοιράζονται σε 6 εκ. ερυθρά, ενώ στην κανονική κατάσταση τα 15 γρ. αιμοσφαιρίνης μοιράζονται σε 5 εκ. ερυθρά. Τα κλάσματα που προκύπτουν αν διαιρέσουμε τον αιματοκρίτη ή την αιμοσφαιρίνη διά του αριθμού των ερυθρών λειτουργούν ως «δείκτες-κλειδιά» για τη διάγνωση. Αυτή είναι η ετερόζυγη κατάσταση της μεσογειακής αναιμίας.

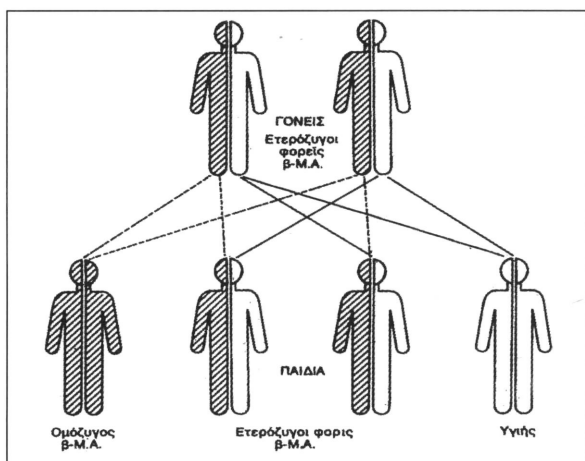
Τι μπορεί να συμβεί αν ένας ετεροζυγώτης κάνει παιδιά με ένα υγιές άτομο; Στη διαφάνεια, η σκιασμένη γραμμή δείχνει την ετερόζυγη κατάσταση. Αν ένα φυσιολογικό άτομο παντρευτεί με έναν ετεροζυγώτη, τα παιδιά τους

έχουν πιθανότητα 1 στα 2 να είναι ετερόζυγα. Θα έχουν μια διαφορετική εικόνα στο αίμα τους, η οποία όμως δεν είναι παθολογική κατάσταση, γιατί ο οργανισμός έχει περισσότερα ερυθροκύτταρα και τα βάζει να λειτουργήσουν πιο αποδοτικά (υπάρχει βιοχημική εξήγηση γι' αυτό), με αποτέλεσμα αυτά να αποδίδουν το οξυγόνο τους καλύτερα κι έτσι να αντισταθμίζεται το έλλειμμα αιμοσφαιρίνης. Επομένως, ένας ετεροζυγώτης δεν είναι ασθενής και ο γάμος του με ένα υγιές άτομο έχει πιθανότητα 1 στα 2 να δώσει παιδί με ετερόζυγη κατάσταση και 1 στα 2 να δώσει παιδί χωρίς πρόβλημα (εικ. 3).

Τα πράγματα χειροτερεύουν στην τεκνογονία δύο ετεροζυγωτών. Στην περίπτωση αυτή (εικ. 4) η ανάμειξη των γονιδίων θα δώσει 1 τελείως υγιές παιδί στις τέσσερις γεννήσεις, 1 ομόζυγο παιδί στις τέσσερις γεννήσεις και 2 ετερόζυγα παιδιά στις τέσσερις γεννήσεις. Επομένως, ο γάμος δύο ετεροζυγωτών έχει πιθανότητα να δώσει παιδιά με ομόζυγη κατάσταση 1 στα 4. Το κακό είναι ότι δεν γνωρίζουμε εκ των προτέρων ποιο θα είναι αυτό κατά σειρά. Η στατιστική ισχύει για τους μεγάλους αριθμούς: στα 1.000 παιδιά, των οποίων και οι δύο γονείς είναι ετεροζυγώτες, τα 250 θα είναι υγιή, τα 250 θα πάσχουν από τη νόσο και τα 500 θα είναι ετερόζυγα. Αλλά όταν σε μια οικογένεια υπάρχουν 1, 2 ή 3 παιδιά, η τύχη είναι τελείως τυφλή, το τυχαίο παίζεται «κορώνα-γράμματα».



Εικόνα 3



Εικόνα 4

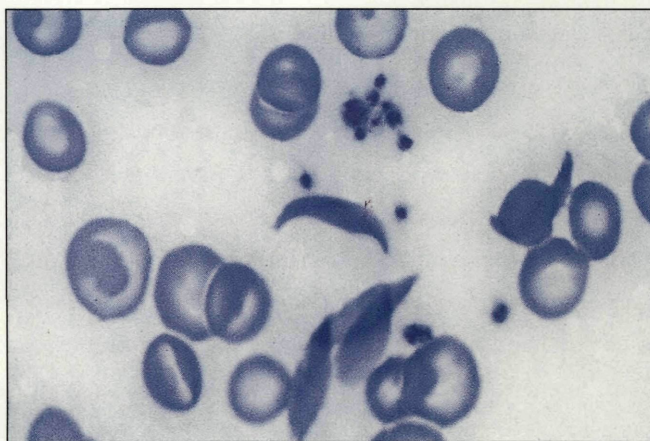
Η ομόζυγη κατάσταση είναι σοβαρή και αποκαλείται ομόζυγη μεσογειακή αναιμία ή θαλασσαιμία σε ομόζυγη κατάσταση. Ονομάζεται επίσης μείζων μεσογειακή αναιμία ή νόσος του Κούλεϊ. Ποιος όμως είναι ο παθογενετικός της μηχανισμός;

Κύρια συνέπεια της νόσου του Κούλεϊ είναι ότι αφενός δεν παράγεται αρκετή αιμοσφαιρίνη λόγω έλλειψης του ενός από τα δύο είδη αλύσων που σχηματίζουν την αιμοσφαιρίνη Α (εν προκειμένω των αλύσων β), κι αφετέρου περισσεύει το άλλο ζευγάρι αλύσων (εν προκειμένω των αλύσων α) που συνεχίζουν να παράγονται κανονικά. Όμως οι α-άλυσοι δεν σχηματίζουν τετραμερή μόρια αλλά κατακρημνίζονται μέσα στο κύτταρο επιφέροντας πλήθος βλαβών και, τέλος, την καταστροφή του.

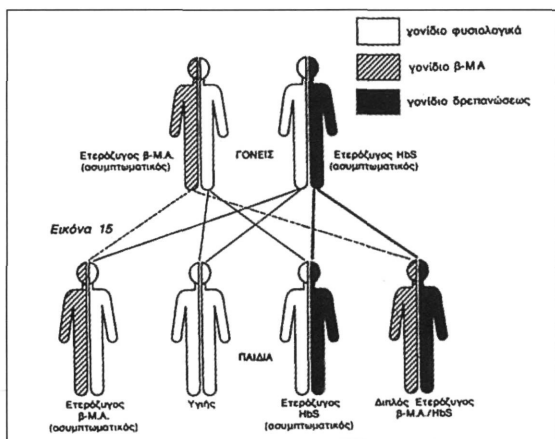
Τα δεδομένα αυτά συνθέτουν την παθοφυσιολογία της μεσογειακής αναιμίας, που έχει κολοσσιαία σημασία. Εξηγείται μάλιστα γιατί ένας άνθρωπος με μεσογειακή αναιμία παρουσιάζει τόσο μεγάλη καταστροφή ερυθροβλαστών ακόμη και στον μυελό των οστών. Αν εξετάσουμε τον μυελό ενός πάσχοντα από μεσογειακή αναιμία θα διαπιστώσουμε ότι βρίθεται από ερυθροβλάστες, δηλαδή μητρικές μορφές ερυθροκυττάρων που είναι άδειοι και περιέχουν ένα ή περισσότερα βωλία κατακρημνισμένης αιμοσφαιρίνης (αλύσων α). Όλοι αυτοί οι ερυθροβλάστες πεθαίνουν πρόωρα στον μυελό. Κι έτσι, ενώ έχουμε την εικόνα ενός μυελού γεμάτου από ερυθροβλάστες και διερωτόμαστε πώς ο

συγκεκριμένος ασθενής μπορεί να είναι αναιμικός, όλοι αυτοί οι ερυθροβλάστες πεθαίνουν στον μυελό και δεν προφταίνουν ποτέ να ωριμάσουν και να κυκλοφορήσουν στο αίμα. Πρόκειται για τη «μη αποδοτική» ερυθροποίηση, κύριο χαρακτηριστικό της νόσου.

Αυτά αναφορικά με τις ποσοτικές διαταραχές της παραγωγής των αλύσων. Υπάρχει όμως και μια ποιοτική διαταραχή, κρίσιμη για τη χώρα μας. Αυτή η ποιοτική διαταραχή οφείλεται στο γεγονός ότι ένα αμινοξύ στην αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης Α αντικαθίσταται από ένα άλλο. Στην περίπτωση αυτή, όταν η παραλλαγμένη αιμοσφαιρίνη δώσει το οξυγόνο της διατάσσεται κατά δεσμίδες (αντί των ωοειδών μορίων της) και υποχρεώνει το ερυθροκύτταρο να πάρει δρεπανοειδές σχήμα (βλ. εικ. 5). Ευνόητο είναι ότι τα δρεπανωμένα ερυθροκύτταρα δεν μπορούν να κυκλοφορήσουν εύκολα, γιατί προσκολλώνται μεταξύ τους και αποφράσσουν τα αγγεία με πολλές σοβαρές συνέπειες –έντονοι πόνοι στα κόκαλα και την κοιλιά, τύφλωση και εμφράγματα του πνεύμονα, πριαπισμός και βαριά εγκεφαλικά επεισόδια. Η μικρή αλλαγή του αμινοξέος στις αλύσους που μετατρέπει την αιμοσφαιρίνη Α σε αιμοσφαιρίνη S πρόκειται επίσης για βλάβη ενός γονιδίου. Κι όταν βρίσκεται σε ετερόζυγη κατάσταση, τότε ο «φορέας» δεν έχει καμία συνέπεια. Αντίθετα, η ομόζυγη κατάσταση είναι βαρύτερη. Βαριά εικόνα δημιουργείται όταν η ετερόζυγη S συνυπάρχει με τη β-μεσογειακή αναιμία κι ονομάζεται διπλή ή σύνθετη ετερόζυγη.



Εικόνα 5



Εικόνα 6

Στην εικόνα 6 που ακολουθεί έχουμε από τη μία έναν γονέα με μεσογειακή αναιμία και από την άλλη έναν γονέα με ετερόζυγη αιμοσφαιρίνη S. Η πιθανότητα είναι να δώσουν 1 στα 2 παιδιά ετερόζυγα που δεν θα έχουν προβλήματα, 1 παιδί στα 4 υγιές και 1 παιδί στα 4 που θα πάσχει από μεσογειακή αναιμία καθώς κι από αιμοσφαιρινοπάθεια S. Η σύνθετη αυτή κατάσταση είναι βαρύτατη καθώς μαστίζεται από όλα τα προαναφερθέντα δεινά, δηλαδή πόνους και εμφράξεις στα διάφορα μικρά αγγεία.

Μεγάλη είναι η σημασία των αιμοσφαιρινοπαθειών αυτών για την Ελλάδα, επειδή και οι δύο καταστάσεις είναι συχνότερες και επείγει να αντιμετωπισθούν. Η μέση συχνότητα των ετεροζυγωτών, δηλαδή των ατόμων που έχουν το ένα γονίδιο μόνο βουλωμένο, ανέρχεται στο 7% για τη μεσογειακή αναιμία και στο 1% για την αιμοσφαιρινοπάθεια S (πιν. 2). Η κατανομή είναι εξαιρετικά ετερογενής, υπάρχουν δηλαδή περιοχές της Ελλάδας όπου η συχνότητα των ετεροζυγωτών είναι μικρότερη από 5%, ενώ σε άλλες η συχνότητα αυτή αγγίζει το 10-15% ή και 15-20% (εικ. 7).

Αν υπολογίσουμε πόσα παιδιά θα γεννηθούν στις προκείμενες περιοχές, θα διαπιστώσουμε εύκολα ότι ο αριθμός αυτός είναι μεγάλος. Σε όλη την επικράτεια, υπολογίζεται ότι σε 100.000 γεννήσεις που έχουμε ανά έτος θα γεννηθούν περίπου 110-130 παιδιά με μεσογειακή αναιμία και περίπου 20 παιδιά με δρε-

πανοκυτταρική αναιμία. Στα παλιότερα χρόνια η φύση επανόρθωνε τα λάθη της, τα παιδιά αυτά δεν ζούσαν. Τώρα όμως η κατάσταση έχει γίνει προβληματική, διότι με τις μεταγγίσεις και τη σωστή θεραπεία σχεδόν όλα τα παιδιά που γεννιούνται με τη νόσο επιζούν. Άρα θα πρέπει να υπολογίσουμε ότι, αν δεν ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα, στον πληθυσμό των 4.000 πασχόντων που υπάρχουν αυτή τη στιγμή στην Ελλάδα θα προστίθενται ετησίως περίπου 150 παιδιά.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΥΜΕ ΥΨΗΛΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΩΝ

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΔΑΠΑΝΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Απογραφή επιζώντων πασχόντων
- Αξιολόγηση διαθεσίμων Νοσοκομείων και Νοσηλευτικών δυνατοτήτων
- Εκτίμηση ποιότητας ζωής των πασχόντων: Δυστυχής και όχι αποδοτική
- Ασθενείς συχνά όχι αποδοτικοί, με πολλές απουσίες στο Σχολείο ή την εργασία τους
- Γονείς υποχρεώνονται να διαθέτουν δυσανάλογα πολλές ώρες για την φροντίδα των πασχόντων παιδιών τους.

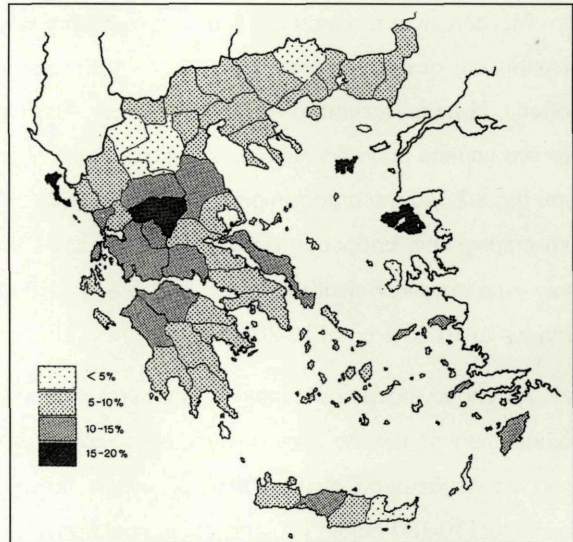
Οι Σύλλογοι πασχόντων και Γονέων μπορούν να αποτελέσουν ομάδες πίεσης προς τις Υγειονομικές Αρχές της χώρας

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ ΤΩΝ ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΩΝ

- Ευρείες επιδημιολογικές μελέτες πληθυσμού
- Εκτίμηση δαπανών και προβολή των δαπανών στο μέλλον

Τα παραπάνω μέτρα θα πείσουν εύκολα τις Υγειονομικές Αρχές, ότι η "άριστη" θεραπεία είναι πολύ ακριβή, και ότι, ότι και να γίνει, το κόστος της είναι αδύνατο να αντιμετωπισθεί.

Πίνακας 2



Εικόνα 7

Σε μερικά χρόνια, λοιπόν, ο αριθμός θα γίνει πολλαπλάσιος και το πρόβλημα θα είναι σχεδόν ανυπερέβλητο αφού για την αντιμετώπισή του απαιτούνται τεράστιες ποσότητες αίματος και ανάλογα έξοδα, τόσα που αδυνατεί να διαθέσει ο κρατικός προϋπολογισμός. Η κατάσταση θα πρέπει να αντιμετωπισθεί καθώς πρόκειται για ένα μεγίστης σημασίας κοινωνικό και οικονομικό πρόβλημα.

Η μελέτη αυτού του προβλήματος έχει αρχίσει εδώ και πάρα πολλά χρόνια. Τα πρώτα μεταπολεμικά χρόνια υπήρξε ένας Έλληνας μικροβιολόγος που βρήκε τον τρόπο να αναγνωρίζει την ετερόζυγη μορφή. Στη συνέχεια έγιναν πολλές επιδημιολογικές έρευνες (Χωρέμης, Δεληγιάννης, Σταματογιαννόπουλος, Κατάμης, Φέσσας κ.ά.). Επίσης έχουν γίνει διάφορες απογραφές των επιζώντων πασχόντων, αξιολόγηση των διαθέσιμων νοσοκομείων και νοσηλευτικών δυνατοτήτων (ιδιαίτερος περιορισμένες) και έχει εκτιμηθεί η ποιότητα ζωής των πασχόντων, οι οποίοι είναι μη αποδοτικοί και, το κυριότερο, δυστυχείς. Επιπλέον, όταν φτάσουν οι πάσχοντες σε ηλικία να μορφωθούν ή να εργαστούν θα αναγκαστούν να κάνουν απουσίες, λόγω των μεταγίσεων και των ασθενειών. Οι γονείς υποχρεώνονται από την πλευρά τους να διαθέτουν δυσανάλογα πολλές ώρες για τη φροντίδα των πασχόντων παιδιών κι έτσι το πρόβλημα επηρεάζει και την οικογένεια. Επίσης έχουν γίνει ευρείες επιδημιολογικές μελέτες πληθυσμού και εκτίμηση των δαπανών, ενώ οι σύλλογοι πασχόντων, που αποτελούν ισχυρή ομάδα πίεσης, έχουν βοηθήσει στην προβολή του προβλήματος. Με τις ενέργειες αυτές, η Πολιτεία και η Κοινωνία έχουν πλέον συνειδητοποιήσει το πρόβλημα που τώρα οι Υγειονομικές Αρχές του τόπου καλούνται να αντιμετωπίσουν. Εφόσον τα νοσήματα αυτά είναι γενετικά, δηλαδή κληρονομούνται από γονείς σε απογόνους με συγκεκριμένο τρόπο, η μείωση του προβλήματος που αυτές συνεπάγονται δεν μπορεί να είναι άλλη από τη σωστή πρόληψη.

Το πρώτο στάδιο είναι η ευαισθητοποίηση του κοινού. Οι μελλοντικοί οφείλουν να γνωρίζουν ότι, αν είναι και οι δύο ετεροζυγώτες, έχουν πιθανότητα 1 στα 4 να γεννήσουν ένα παιδί με μεσογειακή αναιμία ή δρεπανοκυτταρική αναιμία. Στο παρελθόν, οι γονείς βρίσκονταν μες την άγνοια, κι έρχονταν

έκπληκτοι και κεραυνοβολημένοι αντιμέτωποι με το πρόβλημα. Η πληροφόρηση του κοινού είναι πολύ σημαντική κι όλοι πρέπει να έχουν συνείδηση του κινδύνου.

Τα παλαιότερα χρόνια, η ευαισθητοποίηση του κοινού ήταν ευκολότερη στις μεγάλες πόλεις. Οι πάσχοντες είχαν παραμορφώσεις: ήταν εύκολα αναγνωρίσιμοι καθώς η εμφάνισή τους ήταν τρομακτική. Εξάλλου έπρεπε να μεταγγίζονται. Ασθενείς και συγγενείς παρακαλούσαν να βρεθούν δότες αίματος για μετάγγιση και μάλιστα σε μια χώρα όπου η εθελοντική αιμοδοσία ήταν σχεδόν ανύπαρκτη. Με τα χρόνια όμως, η θεραπεία των πασχόντων βελτιώθηκε. Σε πολλές περιπτώσεις σήμερα οι πάσχοντες δεν αναγνωρίζονται, διότι μεταγγίζονται σωστά και ακολουθούν σωστή θεραπεία. Άρα ο κόσμος παύει να είναι ευαισθητοποιημένος ως προς το πρόβλημα.

Στη μείωση της ευαισθητοποίησης του κοινού συμβάλλει και το γεγονός ότι ο αριθμός των γεννήσεων παιδιών με μεσογειακή αναιμία έχει κατεβεί σχεδόν στο μηδέν. Άρα δεν έχουμε καινούργιες περιπτώσεις. Ο κόσμος αγνοεί το πρόβλημα. Το γονίδιο όμως είναι μεταξύ μας, δεν έχει εκλείψει. Η συχνότητα εξακολουθεί να είναι 7% με ανομοιογενή κατανομή έως 15-20%. Επομένως η πιθανότητα να γεννηθούν παιδιά με μεσογειακή αναιμία είναι πάντοτε η ίδια. Συνεπώς, η ευαισθητοποίηση πρέπει να εξακολουθήσει με εξίσου ή και περισσότερο έντονους ρυθμούς.

Πρόσφατα έχουμε αποκτήσει κι ένα καινούργιο πρόβλημα, το ζήτημα των εθνικών μειονοτήτων: στη χώρα μας έχουν εγκατασταθεί περίπου 1 εκατομμύριο ξένοι, κυρίως από τη Βόρεια Ήπειρο και την Αλβανία. Δεν ξέρουμε εάν η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι περίπου ίδια με την Ελλάδα και δεν μπορούμε να παρέμβουμε εύκολα, γιατί οι μετανάστες αποτελούν κλειστές κοινωνίες. Για να σπάσουν τα στεγανά, χρειάζονται απαραίτητως κοινωνικοί λειτουργοί ικανοί να παρέμβουν δραστικά. Το ίδιο συνέβη στους Έλληνες και τους Τούρκους που μετανάστευσαν στη Γερμανία και στερούνταν καθοδήγησης, καθώς οι Γερμανοί αγνοούσαν το πρόβλημα και αδυνατούσαν να εισχωρήσουν στα ελληνικά ή τουρκικά γκέτο για να βοηθήσουν και να παράσχουν την κατάλληλη διαπαιδαγώγηση. Σε τόσο σοβαρά προβλήματα δεν χωρά καθυστέρηση.

Οι εικόνες 8, 9 και 10 παρουσιάζουν τις διάφορες αφίσες που παροτρύνουν το κοινό και ιδιαίτερα τους μελλονύμφους να εξετασθούν για μεσογειακή αναιμία. Επίσης διανεμήθηκαν σχετικά φυλλάδια στα Ληξιαρχεία και αλλού, ενώ αξίζει να υπενθυμίσουμε ότι τα πρώτα φυλλάδια τα μοίρασε η ίδια η Εκκλησία. Δυστυχώς, όμως, κατά το γνωστό ελληνικό σύστημα, στην αρχή υπήρχε ενθουσιασμός κι έγιναν συντονισμένες προσπάθειες αλλά σταδιακά εξέλειψαν. Ωστόσο, γίνονται ακόμη ορισμένες προσπάθειες ευαισθητοποίησης του κοινού, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι δεν θα έπρεπε να γίνουν περισσότερες.

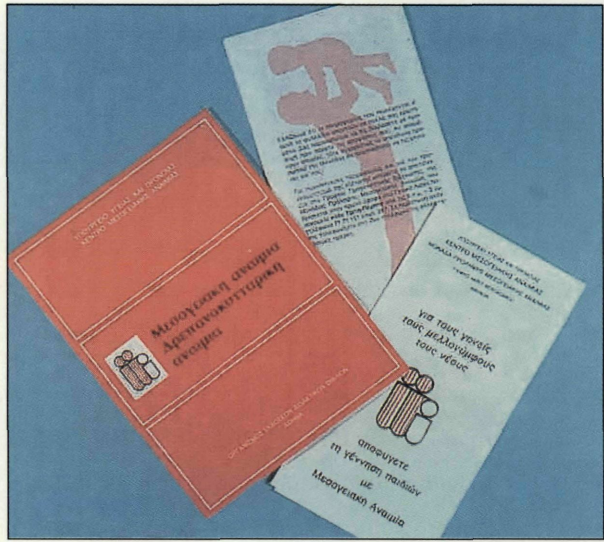
Έστω, τώρα, ότι το κοινό ευαισθητοποιήθηκε κι ήρθε η ώρα να εξεταστεί. Πού θα γίνονται οι εξετάσεις; Πρέπει να βρεθούν εργαστήρια που θα μπορούν να παράσχουν αυτή την υπηρεσία στον πληθυσμό. Στην εικόνα 11 παρουσιάζονται τα εργαστήρια που διαθέτει το κράτος για την εξυπηρέτηση του κοινού. Οι μαύροι κύκλοι υποδηλώνουν την ύπαρξη προσαρτημένων «μονάδων»



Εικόνα 8

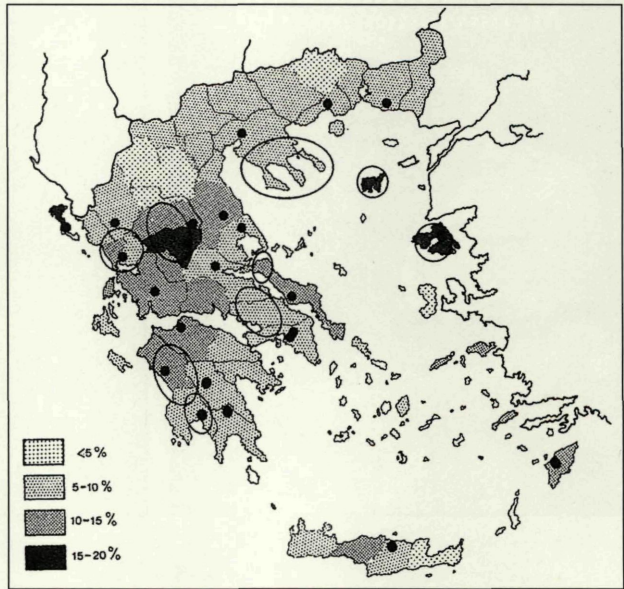


Εικόνα 9



Εικόνα 10

μεσογειακής αναιμίας στα τοπικά νοσοκομεία, οι οποίες παρέχουν δυνατότητα δωρεάν εξέτασης του πληθυσμού. Όλοι οι μελλοντικοί μπορούν να αποταθούν εκεί για να διαπιστώσουν αν είναι ή όχι φορείς. Οι κύκλοι δείχνουν τις περιοχές όπου σημειώνεται υψηλή συχνότητα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.



Εικόνα 11

Τα εργαστηριακά προβλήματα αφορούν την επιλογή της καλύτερης δυνατής μεθοδολογίας και την αποφυγή των άσκοπων εξετάσεων και λαθών. Τα τελευταία επιβάλλουν συνεχή έλεγχο ποιότητας. Η εξέταση πρέπει επίσης να γίνεται κατά το δυνατόν στις ελεύθερες ώρες και μέρες του κοινού, αντίθετα από ό,τι εθισται και δυσχεραίνει την εξέταση μιας μεγάλης μερίδας του εργαζόμενου πληθυσμού. Αυτό εξάλλου σημαίνει κοινωνική υπηρεσία: το Κράτος οφείλει να ενθαρρύνει τον κόσμο προσφέροντάς του περισσότερες ευκαιρίες, πράγμα που ελάχιστα συμβαίνει.

Επίσης θα πρέπει η εξέταση να γίνεται δωρεάν. Εφόσον οι αιμοσφαιρινοπάθειες συνιστούν ένα κοινωνικό πρόβλημα, πρέπει να βαρύνουν το σύνολο. Εδώ όμως παρατηρείται ένας περίεργος ανταγωνισμός του κράτους με τα ιδιωτικά εργαστήρια. Πάντως το κράτος παρέχει αυτή τη στιγμή τη δυνατότητα της δωρεάν εξέτασης και μάλιστα σε διάστημα λίγων ημερών στέλνει και έγγραφη απάντηση στους εξεταζόμενους. Το σημαντικό όμως δεν είναι αυτό, αλλά να καλέσει αμέσως τους ετεροζυγώτες για ενημέρωση και μάλιστα, όταν υπάρχουν σύζυγοι, να καλέσει και τους συζύγους για εξέταση. Έπετα, πρέπει ένας γενετιστής ή μια κοινωνική λειτουργός –κατάλληλα μορφωμένοι– να μιλήσει μαζί τους και να τους εξηγήσει υπομονετικά το πρόβλημα.

Όμως, μετά τη γενετική συμβουλή, έρχεται η ώρα που οι ενδιαφερόμενοι αναρωπιούνται τι οφείλουν να κάνουν στη συνέχεια. Εδώ τα πράγματα είναι δύσκολα, γιατί ο γιατρός ούτε μπορεί ούτε και πρέπει να πάρει την απόφαση. Οι αρμοδιότητες του γιατρού, του γενετιστή ή του συμβούλου περιορίζονται στις πλήρεις, σαφείς και επαναλαμβανόμενες πληροφορίες. Από εκεί και πέρα, η απόφαση βαρύνει αποκλειστικά τους μέλλοντες γονείς. Οι λύσεις που υπάρχουν είναι είτε να μην κάνουν παιδιά, από φόβο μήπως γεννήσουν παιδί με μεσογειακή αναιμία, είτε να κάνουν παιδιά με το σκεπτικό «ό,τι δώσει ο Θεός» ή, τέλος, να προχωρήσουν στην εγκυμοσύνη κι αν το έμβρυο δείξει να έχει μεσογειακή αναιμία να διακόψουν την κύηση.

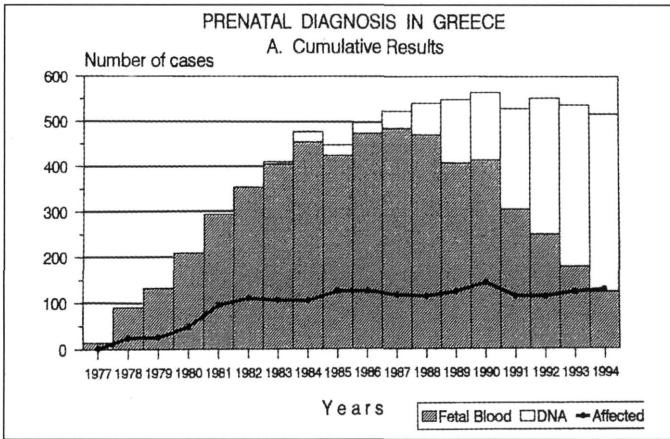
Η θέση αυτή άνοιξε τον δρόμο της προγεννητικής διάγνωσης. Τα πράγματα, όμως, δεν είναι τόσο απλά. Η προγεννητική διάγνωση δεν είναι ένα παιχνίδι στα χέρια των γιατρών. Οι γιατροί δεσμεύονται από τον όρκο τους να προ-

στατεύουν τη ζωή, ενώ εδώ κάνουμε λόγο για ενέργειες με τις οποίες η επιστήμη αφαιρεί ζωές σε εμβρυϊκή κατάσταση ή σε κατάσταση γονιμοποιημένου ωαρίου.

Σε κάθε περίπτωση, η προγεννητική διάγνωση είναι εναντίον της ζωής, γεγονός που εγείρει ένα τεράστιο ηθικό θέμα με εξίσου σοβαρές νομικές επιπλοκές. Πάντοτε ενδέχεται να γίνει κάποιο λάθος είτε η εγκυμοσύνη να έχει επιπλοκές. Αυτά πώς και από ποιον ελέγχονται; Δεν υπάρχουν οι κατάλληλες νομοθεσίες. Επιπλέον προστίθενται και πολλά τεχνικά θέματα, γιατί η προσπάθεια εστιάζεται στην κατά το δυνατόν πιο έγκαιρη παροχή προγεννητικής διάγνωσης ώστε να ελαχιστοποιηθούν τα προβλήματα της εγκύου. Υπάρχουν ακόμα και οικονομικά θέματα, μια και όλα αυτά κοστίζουν. Οι έγκυες επιβάλλεται να παρακολουθούνται και να χαίρουν σωστής ψυχολογικής υποστήριξης, ιδιαίτερα μετά από μια κακή διάγνωση. Οι γυναίκες φοβούνται να κάνουν προγεννητική διάγνωση κι ακόμα κατατρύχονται από αισθήματα μεγάλης ευθύνης και ενοχής, ιδίως όταν στην οικογένεια υπάρχει ήδη ένα άρρωστο παιδί. Όλα αυτά απαιτούν καλή ψυχολογική υποστήριξη.

Τέλος, θα ήθελα να επισημάνω ότι πρέπει να γίνεται συνεχής έλεγχος ποιότητας και αποτελέσματος. Πρόκειται για μια τεράστια εκστρατεία με θετικά αποτελέσματα στην Ελλάδα που όμως δεν μπορεί να σταματήσει εκεί. Πρέπει να γίνεται διαρκής έλεγχος, να ξέρουμε ακριβώς τι γίνεται, πόσα παιδιά γεννήθηκαν, πού και γιατί, σε ποια σημεία ξέφυγε το πρόβλημα, πού διαπράχθηκαν λάθη, πότε υπήρξε ελλιπής ενημέρωση. Δέον είναι να βρεθεί ένας τρόπος συστηματικής παρακολούθησης και ελέγχου όλων των εργαστηριακών τεχνικών.

Συγκεκριμένα, με τις τεχνικές λήψης χοριακών λαχνών και εκείνες που εφαρμόζονται στο μόλις γονιμοποιημένο ωάριο μπορούμε να ελέγξουμε βιοχημικά τα γονίδια των λιγοστών κυτάρων που παραλαμβάνονται και να δούμε αν το κύημα θα πάσχει ή όχι από μεσογειακή αναιμία. Στον πίνακα 3 εμφανίζονται τα αποτελέσματα του προγεννητικού ελέγχου στη χώρα μας ενημερωμένα –δυστυχώς και πάλι κατά τον ελλιπή ελληνικό τρόπο– μέχρι κάποια χρονολογία. Από κει και πέρα δεν υπάρχουν δημοσιευμένα αποτελέσματα, αλλά –σύμφωνα με τις εκτιμήσεις της Διευθύντριας του Κέντρου Μεσογειακής Αναι-



Πίνακας 3

μίας- δεν υπάρχουν σημαντικές μεταβολές. Ο πίνακας δείχνει ότι, με αφετηρία το 1977, κάθε χρόνο υποβάλλεται σε προγεννητικό έλεγχο ένας ολοένα αυξανόμενος αριθμός περιπτώσεων. Τώρα, ο αριθμός αυτός ανέρχεται στις 500 εξετάσεις ανά έτος περίπου, δηλαδή περίπου όσες υπολογίζεται ότι χρειάζεται (150 κύσεις X 4=600). Οι προγεννητικές εξετάσεις στην αρχή διενεργούνταν με εμβρυϊκό αίμα, τώρα γίνονται με τις λάχνες κατά τη 10η εβδομάδα της κύησης. Η γραμμή που φαίνεται στον πίνακα είναι σημαντική γιατί δείχνει πόσα έμβρυα διαγνώστηκαν ότι έχουν μεσογειακή αναιμία. Ο έλεγχος αυτός είναι σημαντικός, καθώς πουθενά δεν πρέπει να ξεπερνά το αναμενόμενο 25%. Αν το ποσοστό αυτό βρεθεί αυξημένο, τότε κάπου γίνεται υπερδιάγνωση. Αν πάλι βρεθεί μειωμένο, τότε προφανώς μερικά έμβρυα διαφεύγουν της διάγνωσης. Οι στήλες δείχνουν τον αριθμό των θετικών διαγνώσεων που δόθηκαν, σε σύνολο εξετάσεων περί τις 500 ετησίως. Από αυτές οι 120, δηλαδή ο αναμενόμενος αριθμός, διαγνώστηκαν ως ομόζυγες περιπτώσεις μεσογειακής αναιμίας και στις περισσότερες, αν όχι σε όλες, τις περιπτώσεις ακολούθησε διακοπή της εγκυμοσύνης.

Η μαύρη γραμμή απεικονίζει τα παιδιά που προσήλθαν στα νοσοκομεία της χώρας για μετάγγιση. Οι στήλες αντιστοιχούν στις θετικές διαγνώσεις. Αυτό σημαίνει ότι από τα 120 αναμενόμενα παιδιά με μεσογειακή αναιμία ετησίως, ο αριθμός τέτοιων γεννήσεων έχει πρόσφατα μειωθεί στα 5, 10, στο 1 ή και

στο 0. Οι περιπτώσεις που διαφεύγουν οφείλονται σε διάφορες αιτίες, κυρίως όμως στις μειονότητες που ανέφερα ήδη, όπου δεν υπάρχει η δυνατότητα σωστής ευαισθητοποίησης.

Η μείωση των γεννήσεων παιδιών με μεσογειακή αναιμία είναι πολύ σημαντική τόσο για τη χώρα όσο και για τους πάσχοντες. Διαφορετικά, αν η πρόληψη της νόσου είχε αποτύχει, σήμερα θα είχαμε 8.000 ή 10.000 πάσχοντες κι άρα οι δυνατότητες σωστής θεραπείας των πασχόντων θα ήταν σχεδόν μηδενικές. Επομένως, ένα κακό εξισορροπείται από ένα καλό και εκεί βρισκόμαστε σήμερα.

Συμπερασματικά, λοιπόν, η μεσογειακή και η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι γενετικά νοσήματα που μεταβιβάζονται από τους γονείς στους απογόνους με πιθανότητα 1 στα 4. Ως νόσοι είναι βαρύτερες και επιφέρουν δυστυχία στους πάσχοντες καθώς και τεράστια κοινωνική και οικονομική επιβάρυνση. Οι αιμοσφαιρινοπάθειες αυτές μπορούν να προβλεφθούν αν οι ετεροζυγώτες γονείς αναγνωρισθούν και πάρουν έγκαιρα τις κατάλληλες συμβουλές. Οι εναλλακτικές που έχουν είναι να μην αποκτήσουν παιδιά, να αποκτήσουν παιδιά εναποθέτοντας τις ελπίδες τους στην τύχη ή να κάνουν παιδιά με προγεννητική διάγνωση. Στην Ελλάδα η τελευταία επιλογή έχει, αισίως, γίνει ευρύτερα αποδεκτή.

Θεραπεία της μεσογειακής αναιμίας

Χρήστος Καπάμης

Ομότ. Καθηγητής Παιδιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θεραπεία της μεσογειακής αναιμίας βασίζεται κυρίως στην παθογένειά της και στοχεύει στην αντιμετώπιση και τον έλεγχο αφενός των βασικών συμπτωμάτων της νόσου –αναιμία, έντονες οστικές αλλοιώσεις, αναστολή της ανάπτυξης, υπερσπληνισμός– και αφετέρου των επιπλοκών της νόσου και της θεραπείας, με πιο σοβαρή επιπλοκή την αιμοσιδήρωση. Στον πίνακα 1 αναγράφονται οι στόχοι της θεραπευτικής αγωγής και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την υλοποίησή τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Θεραπευτική Αντιμετώπιση Μεσογειακής Αναιμίας. Στόχοι και μέθοδοι

ΣΤΟΧΟΙ	ΜΕΘΟΔΟΙ
I. ΠΡΟΛΗΨΗ και ΘΕΡΑΠΕΙΑ	
A) Κλινικών Εκδηλώσεων	
▸ Αναιμία	Μεταγγίσεις
▸ Οστικές Αλλοιώσεις	Μεταγγίσεις
▸ Καθυστέρηση Αύξησης	Μεταγγίσεις

<ul style="list-style-type: none"> ▶ Υπερσπληνισμός ▶ Ψυχολογικές Διαταραχές 	<p>Μεταγγίσεις + Σπληνεκτομή Ψυχολογική Στήριξη</p>
B) Επιπλοκών Νόσου-Θεραπείας	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Αιμοσιδήρωση ▶ Ενδοκρινοπάθειες ▶ Μυοκαρδιοπάθεια ▶ Ηπατοπάθεια ▶ Λοιμώξεις ▶ Άλλες 	<p>Αποσιδήρωση</p> <p>Ειδική θεραπευτική και προληπτική αγωγή και παρακολούθηση</p>
II. ΡΙΖΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Μεταμόσχευση Μυελού οστών ▶ Γονιδιακή θεραπεία 	

Όπως φαίνεται από τον πίνακα, η πρόληψη και η αντιμετώπιση των βασικών κλινικών συμπτωμάτων της νόσου –αναιμία, αναστολή της σωματικής αύξησης, οστικές αλλοιώσεις– ακόμη και η πρόληψη του υπερσπληνισμού καλύπτονται με τις μεταγγίσεις: ο υπερσπληνισμός με τη σπληνεκτομή και η πιο σοβαρή επιπλοκή της νόσου και της θεραπείας με μεταγγίσεις· η αιμοσιδήρωση με εντατική και συνεχή αποσιδήρωση.

Ειδικές θεραπευτικές και προληπτικές προσελάσεις χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και την αντιμετώπιση σειράς ειδικών επιπλοκών που μπορεί να παρουσιασθούν στους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία. Οι επιπλοκές αυτές μπορεί να σχετίζονται με τη νόσο, τις μεταγγίσεις ή την αποσιδήρωση.

Εκτός από την κλασική θεραπεία, γίνονται συστηματικές προσπάθειες για τη ριζική θεραπεία της νόσου. Προς το παρόν, η μόνη ριζική θεραπεία που εφαρμόζεται είναι η μεταμόσχευση μυελού των οστών από απόλυτα συμβατό συγγενή δότη. Σε επιλεγμένους ασθενείς η επιτυχία της μεταμόσχευσης φθάνει το 85-90%. Δυστυχώς, όμως, η μεταμόσχευση μυελού των οστών δεν μπορεί να εφαρμοσθεί, παρά το μικρό ποσοστό ασθενών (γύρω στο 20-25%) για τους οποίους υπάρχει απόλυτα συμβατός συγγενής δότης.

Μελλοντικά οι ελπίδες για ριζική θεραπεία έχουν εστιασθεί στη γονιδιακή θεραπεία, για την οποία γίνονται συντονισμένες και εκτεταμένες προσπάθειες.

Παρά τις σημαντικές προόδους, η κλινική εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας παραμένει ακόμη ανέφικτη. Σήμερα οι άμεσοι κύριοι στόχοι της θεραπείας καλύπτονται με τις μεταγγίσεις, τη σπληνεκτομή και την αποσιδήρωση. Η θεραπεία με μεταγγίσεις είναι αρκετά γνωστή κι έτσι θα αναφερθούμε συνοπτικά σε αυτήν. Πιο εκτεταμένα, θα εξετάσουμε την αποσιδήρωση στην οποία υπάρχουν εξελίξεις και βελτιώσεις, χωρίς όμως τα αποτελέσματα να είναι ακόμα απόλυτα ικανοποιητικά.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ

Για τη θεραπεία με μεταγγίσεις προτάθηκαν διάφορα σχήματα, τα οποία διαφέρουν κυρίως στα προ της μετάγγισης επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb) αλλά και στη μέση τιμή Hb στα μεταξύ των μεταγγίσεων διαστήματα. Σήμερα όλοι συμφωνούν πως το πιο ιδανικό σχήμα που επιτρέπει φυσιολογική ανάπτυξη και καλή ποιότητα ζωής είναι η διατήρηση των επιπέδων Hb πριν από τη μετάγγιση γύρω στα 10g/dl.

Η συστηματική εφαρμογή των συχνών μεταγγίσεων είχε ως αποτέλεσμα:

- ▶ Τη φυσιολογική ανάπτυξη, τουλάχιστον στην πρώτη δεκαετία της ζωής.
- ▶ Τον περιορισμό των οστικών αλλοιώσεων.
- ▶ Τον περιορισμό της συχνότητας και της έντασης του υπερσπληνισμού.
- ▶ Τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ

Το τίμημα για τα ευεργετικά αποτελέσματα των συχνών μεταγγίσεων στους πάσχοντες από μεσογειακή αναιμία εμφανίζεται στη δεύτερη δεκαετία της ζωής και οφείλεται στην τοξική επίδραση του σιδήρου που αθροίζεται με τις μεταγγίσεις.

Οι τοξικές επιπτώσεις του σιδήρου εκδηλώνονται στους ασθενείς με:

- ▶ Καθυστέρηση του ρυθμού σωματικής αύξησης και γενετικής ωρίμανσης.
- ▶ Επιπτώσεις από την καρδιά, το ήπαρ και τους ενδοκρινείς αδένες.

Γι' αυτό και τα τελευταία 25 χρόνια γίνεται έντονη προσπάθεια να διατηρηθούν τα αποθέματα σιδήρου των ασθενών σε χαμηλά μη τοξικά επίπεδα.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΑΙΜΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ

Για τη διατήρηση χαμηλών αποθεμάτων Fe σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς, οι προσπάθειες κατευθύνονται προς δύο άξονες:

1. Στην ελαχιστοποίηση του ποσού του προσφερόμενου Fe μέσω μεταγγίσεων και πιθανώς μέσω της τροφής.
2. Στην αύξηση του αποβαλλομένου αποθεματικού σιδήρου.

Η ελαχιστοποίηση του προσφερομένου με τις μεταγγίσεις σιδήρου επιτυγχάνεται με:

- α. Την επιλογή του ιδανικού σχήματος μεταγγίσεων.
- β. Την εφαρμογή μεθόδων που αυξάνουν την επιβίωση των μεταγγιζόμενων ερυθρών.
- γ. Την άμεση αντιμετώπιση των αιτιών που μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της κατανάλωσης αίματος στους ασθενείς.

Το ιδανικότερο σχήμα είναι οι συχνές μεταγγίσεις με στόχο τη διατήρηση της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα πάνω από 9-10g/dl. Οι υπερμεταγγίσεις για τη διατήρηση της Hb πάνω από 11-12g/dl συνοδεύονται από αύξηση του φορτίου Fe.

Για τη μείωση του συνολικού όγκου των μεταγγίσεων ερυθρών προτάθηκε η χορήγηση ερυθρών με αυξημένη επιβίωση. Τέτοια παρασκευάσματα θεωρούνται το πρόσφατο αίμα και τα νεοκύτταρα. Ο διαχωρισμός και η παρασκευή νεοκυττάρων παρουσιάζουν δυσκολίες, που σχετίζονται κυρίως με το κόστος και την ανάγκη μεγάλου ποσού αίματος για τον διαχωρισμό των νεοκυττάρων.

Η εμπειρία μας από τη μακροχρόνια θεραπεία 18 ασθενών με μεταγγίσεις νεοκυττάρων έδειξε ότι η μετάγγιση με νεοκύτταρα μπορεί να μειώσει τις επείγουσες ανάγκες σε αίμα κατά 15-35%. Αύξηση του προσφερομένου Fe με τις

μεταγγίσεις παρατηρείται σε περιπτώσεις αύξησης της ετήσιας κατανάλωσης αίματος. Οι αιτίες που προκαλούν αύξηση της κατανάλωσης είναι:

- α. Η εμφάνιση υπερπληνισμού. Στην περίπτωση αυτή η αύξηση της κατανάλωσης εγκαθίσταται βαθμιαία.
- β. Η εμφάνιση αυτό- και αλλό-ανοσοποίησης σε κοινά και σπάνια ερυθροκυτταρικά αντιγόνα. Στην περίπτωση της ανοσοποίησης, η αύξηση των αναγκών σε αίμα είναι απότομη και η ανίκνευση αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων θετική.

Οι ασθενείς με αύξηση των αναγκών σε αίμα χρειάζονται άμεση αντιμετώπιση ώστε να περιορισθεί η προσφορά αυξημένων ποσών σιδήρου που επιβαρύνουν τα ολικά αποθέματα. Δυσκολότερη είναι η θεραπευτική αντιμετώπιση της αλλοανοσοποίησης. Υπάρχει απόλυτη ανάγκη ταυτοποίησης των αντισωμάτων και αναζήτησης απόλυτα συμβατού αίματος για τις μεταγγίσεις. Παράλληλα, σε πολλές περιπτώσεις αυτοανοσοποίησης είναι αναγκαία η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, συνήθως κορτικοστεροειδών, των οποίων η δόση εξατομικεύεται. Σε ανθεκτικούς στα κορτικοστεροειδή ασθενείς χρησιμοποιούνται και άλλα ανοσοκατασταλτικά, όπως η αζοθιοπρίνη και η κυκλοσπορίνη.

ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ

Ο μόνος τρόπος για τη μείωση του αποθεματικού σιδήρου που προσλαμβάνεται με τις μεταγγίσεις στους πάσχοντες από μεσογειακή αναιμία είναι η αποβολή του. Δυστυχώς δεν υπάρχουν φυσιολογικοί μηχανισμοί για την αποβολή Fe κι έτσι ο μόνος τρόπος θεραπείας είναι η χρήση χηλικών ενώσεων. Η θεραπεία αυτή μαζί με τις μεταγγίσεις αποτελούν τα βασικά σκέλη της θεραπευτικής αντιμετώπισης της μεσογειακής αναιμίας.

Η μόνη χηλική ουσία που έχει εφαρμοσθεί για μακρό χρονικό διάστημα είναι η Desferrioxamine ή Desferal (DFO). Με τη μακροχρόνια χρήση της έχουν καθορισθεί οι ενδείξεις και οι αντενδείξεις της και έχουν αξιολογηθεί τα θεραπευτικά της αποτελέσματα σε μεγάλες σειρές ασθενών. Η DFO είναι γνωστή από το 1960, οπότε και χρησιμοποιήθηκε για κλινικές μελέτες. Η συστη-

ματική όμως εφαρμογή της στη θεραπεία και την πρόληψη της αιμοσιδήρωσης στη μεσογειακή αναιμία ξεκίνησε μετά το 1974, όταν ο Barry και οι συνεργάτες του έδειξαν πως η ημερήσια ενδομυϊκή χορήγηση 0,5-1g DFO για δύο χρόνια σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία είχε ως αποτέλεσμα την ελάτωση κατά πρώτον του σιδήρου και της φερριτίνης του ορρού, κατά δεύτερον των αποθεμάτων σιδήρου του ήπατος και, τέλος, τη μείωση ή την αναστολή της εξέλιξης της ίνωσης του ήπατος. Τα ευρήματα αυτά βεβαιώθηκαν και σε άλλες μελέτες, ενώ παράλληλα διερευνήθηκαν και άλλοι τρόποι χορήγησης του φαρμάκου για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας.

Από τους διάφορους τρόπους χορήγησης, σήμερα χρησιμοποιείται κυρίως η στάγδην υποδόρεια έγχυση με ειδική αντλία και σε βαρείς αιμοσιδήρωση ή ενδοφλέβια έγχυση μεγάλων δόσεων φαρμάκου. Η αποτελεσματικότητα της αποσιδήρωσης με DFO εξαρτάται από μια σειρά παραγόντων, με σημαντικότερους τους εξής:

- α. *Οδός χορήγησης.* Με την ίδια δόση φαρμάκου αποβάλλεται μεγαλύτερη ποσότητα σιδήρου σε στάγδην ενδοφλέβια έγχυση, σε σύγκριση με την υποδόρεια στάγδην έγχυση, η οποία με τη σειρά της πλεονεκτεί της ενδομυϊκής. Η υποδόρεια έγχυση για 8-12 ώρες φαίνεται εξίσου αποτελεσματική στην απέκκριση Fe με εκείνη των 24ώρων.
- β. *Ατομικές διαφορές ημερήσιας αποβολής Fe από τα ούρα.* Ασθενείς με τα ίδια αποθέματα απεκκρίνουν διαφορετικά ποσά σιδήρου με την ίδια δόση φαρμάκου. Ακόμα και το ίδιο άτομο δεν απεκκρίνει τα ίδια ποσά κάθε μέρα. Γι' αυτό και στην παρακολούθηση του ισοζυγίου του σιδήρου χρησιμοποιείται ο μέσος όρος αποβολής τριών τουλάχιστον μετρήσεων.
- γ. *Βαθμός Αιμοσιδήρωσης.* Παρά την ύπαρξη ατομικών διαφορών, το ποσό του αποβαλλόμενου σιδήρου είναι ανάλογο με τον βαθμό της αιμοσιδήρωσης.
- δ. *Δόση φαρμάκου - Διάρκεια Θεραπείας.* Μέχρι ένα ορισμένο σημείο υπάρχει συσχέτιση της αποβολής του σιδήρου με τη δόση του φαρμάκου, ενώ η μακροχρόνια θεραπεία συνοδεύεται συνήθως και από ελάτωση του απεκκρινόμενου Fe.

ε. *Βιταμίνη C*. Η αιμοσιδήρωση συνοδεύεται από έλλειψη βιταμίνης C. Στις περιπτώσεις αυτές η αναπλήρωση της βιταμίνης C αυξάνει την απέκκριση σιδήρου. Ασθενείς με χαμηλά αποθέματα σιδήρου, φυσιολογική βιταμίνη C λεμφοκυττάρων και επαρκή ημερήσια λήψη βιταμίνης C (περίπου 100 mg) από τις τροφές δεν φαίνεται να χρειάζονται επιπρόσθετη χορήγηση βιταμίνης C.

στ. *Συμπληρωματικά Πρακτικά Σημεία Αποσιδήρωσης*. Εκτεταμένη συζήτηση γίνεται για τον ιδανικό χρόνο έναρξης της αποσιδήρωσης, όπως και για τη δόση του φαρμάκου, ώστε να αποφευχθούν πιθανές τοξικές επιδράσεις στα οστά ή και αναστολή της αύξησης. Η αποσιδήρωση συνιστάται να αρχίζει μετά από τη μετάγγιση 10 μονάδων αίματος, με μικρές ποσότητες DFO (20-25 mg/kg) δύο φορές την εβδομάδα και προοδευτική αύξηση του αριθμού των δόσεων ανά εβδομάδα. Ως καθοδηγητικοί δείκτες χρησιμοποιούνται από τους περισσότερους η φερριτίνη του ορού και η απέκκριση Fe από τα ούρα.

Για την ιδανική ρύθμιση και παρακολούθηση της αποσιδήρωσης είναι απαραίτητη η μέτρηση των ολικών αποθεμάτων σιδήρου. Για την ακριβή εκτίμηση των αποθεμάτων σιδήρου σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία έχει προταθεί σειρά μεθόδων, καμία όμως δεν είναι ιδανική. Οι μέθοδοι αυτές είναι:

α. *Υπολογισμός του Fe από τις μεταγγίσεις*. Προϋποθέτει την ακριβή καταγραφή του ολικού ποσού των συμπεπυκνωμένων ερυθρών που χορηγούνται σε κάθε μετάγγιση κατά τη διάρκεια του χρόνου και υπολογίζεται με την εξίσωση:

$$\text{mg/Fe: } \frac{\text{Ολικό ποσό αίματος (ml)} \times \text{Hct} \times 1.16}{100}$$

β. *Φερριτίνη ορού πλάσματος*. Ο προσδιορισμός της φερριτίνης είναι ο δείκτης που, παρά τα μειονεκτήματά του, χρησιμοποιείται ευρύτατα για την εκτίμηση των ολικών αποθεμάτων σιδήρου. Η συσχέτιση της τιμής της φερριτίνης με τα αποθέματα έχει επιβεβαιωθεί από αρκετές μελέτες. Στην αξιολόγηση των μετρήσεων της φερριτίνης χρειάζεται να υπολογί-

ζουμε τις καταστάσεις που μπορούν να επηρεάσουν τις τιμές της. Αυξημένες συνήθως τιμές απαντώνται σε ανεπάρκεια βιταμίνης C, οξείες και χρόνιες φλεγμονές, χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, πυρετό, οξεία και χρόνια ηπατίτιδα, αιμόλυση και μη αποδοτική ερυθροποίηση. Σε περίπτωση συνύπαρξης των καταστάσεων αυτών, η βιοψία ήπατος και η μέτρηση του Fe αποτελεί καλύτερο δείκτη εκτίμησης των αποθεμάτων του Fe, ενώ ο σίδηρος ορού, η τρανσφερίνη, το ποσοστό κορεσμού και οι υποδοχείς της τρανσφερίνης είναι βοηθητικοί δείκτες.

γ. *Βιοψία Ήπατος*. Η βιοψία ήπατος είναι η πιο ακριβής και άμεση μέθοδος υπολογισμού του ολικού σιδήρου του οργανισμού. Η βιοψία επιπρέπει την ακριβή εκτίμηση των ολικών αποθεμάτων σιδήρου, της κατανομής του στα ηπατοκύτταρα και στα κύτταρα Kupffer, μαζί με την παράλληλη εκτίμηση της παρουσίας και της έκτασης ιστολογικών βλαβών, όπως φλεγμονής, ίνωσης και κίρρωσης.

δ. *Απεικονιστικές Μέθοδοι Εκτίμησης Fe*. Διάφορες απεικονιστικές τεχνικές έχουν προταθεί για την εκτίμηση των αποθεμάτων του σιδήρου κυρίως στο ήπαρ και τελευταία στην καρδιά και την υπόφυση. Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, κυρίως με τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας, η μέθοδος δεν έχει ακόμα προτυπωθεί ώστε η χρήση της να γενικευθεί και να αντικαταστήσει τη βιοψία του ήπατος.

Πιο αξιόπιστα θεωρούνται τα αποτελέσματα μέτρησης σιδήρου του ήπατος με μια νέα τεχνική μαγνητικής τομογραφίας, τη Superconducting Susceptometry (SQUID). Προς το παρόν χρησιμοποιείται σε τρία μόνο κέντρα, δύο στην Ευρώπη και ένα στην Αμερική, για κλινικούς-ερευνητικούς σκοπούς.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ DFO

Στη θεραπεία με DFO, εκτός από τις τοπικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν και σοβαρές παρενέργειες, ευτυχώς σπάνιες. Οι παρενέργειες αυτές σχετίζονται με διαταραχές στην όραση (περιορισμός οπτικού πεδίου) και την ακοή, αισθητικές διαταραχές (παραίσθησία - αδυναμία μυϊκή) και πνευμονικές βλά-

βες. Στην πλειονότητά τους οι τοξικές αυτές επιδράσεις είναι αναστρέψιμες, με εξαίρεση την τοξική επίδραση της DFO στα οστά που σχετίζεται με δυσπλασία του χόνδρου των μακρών οστών και της σπονδυλικής στήλης, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της ανάπτυξης. Η τοξική επίδραση στα σώματα των σπονδύλων προκαλεί χαρακτηριστική μείωση του ύψους σε καθιστή θέση.

Για την ελαχιστοποίηση της εμφάνισης σοβαρών παρενεργειών χρειάζεται ακριβής και συστηματική παρακολούθηση και ρύθμιση της αποσιδήρωσης, ώστε να υπάρχει ισορροπία μεταξύ της αποτελεσματικής θεραπείας και της αποφυγής παρενεργειών. Ο καθορισμός των μη τοξικών επιπέδων Fe είναι δύσκολος. Ωστόσο έχουν γίνει προσπάθειες καθορισμού ορισμένων κανόνων με πρότυπο την αιμοχρωμάτωση. Με βάση τα δεδομένα αυτά, στόχος της αποσιδήρωσης θεωρείται η διατήρηση ενός ασφαλιστικού επιπέδου αποθεματικού σιδήρου, που αντιστοιχεί σε 18-38 μmol Fe ανά γραμμάριο νεπού ήπατος (3,2-7mg Fe ανά γραμμάριο ξηρού ηπατικού ιστού) και φερριπίνη ορού <2.500 ng/ml. Ασθενείς με μεγαλύτερα από 80 μmol Fe ανά γραμμάριο ήπατος (ή 15 mg Fe ανά γραμμάριο ξηρού ιστού) διατρέχουν τον κίνδυνο γενικών εκδηλώσεων.

Η τοξικότητα της DFO αυξάνει όσο τα αποθέματα Fe ελαττώνονται και η δόση της ενισχύεται. Για την αποφυγή τοξικών παρενεργειών χρειάζεται συνεπώς συστηματική και συνεχής αναπροσαρμογή των δόσεων. Για την αναπροσαρμογή της θεραπείας, μια και οι συχνές βιοψίες ήπατος δεν είναι εφικτές, έχει υπολογισθεί ένας δείκτης τοξικότητας της θεραπείας με βάση την τιμή της φερριπίνης και την ημερήσια δόση του φαρμάκου. Ο δείκτης τοξικότητας υπολογίζεται από το πηλίκο της ημερήσιας δόσης της DFO σε mg/Kg διά της τιμής της φερριπίνης και δεν πρέπει να υπερβαίνει το 0,025. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι διαφορές στη συχνότητα των τοξικών επιδράσεων της DFO που παρατηρήθηκαν σε διάφορες σειρές οφείλονται κυρίως στις μεγάλες δόσεις DFO σε σχέση με τα ολικά αποθέματα σιδήρου.

ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ

Η αναζήτηση κηλικών ουσιών που χορηγούνται από το στόμα για τη θεραπεία της αιμοσιδήρωσης ξεκίνησε πριν από πολλά χρόνια, όταν διαπιστώθηκαν

οι δυσκολίες στην εφαρμογή της υποδόριας χορήγησης DFO και το υψηλό της κόστος. Δεκάδες ουσιών έχουν μελετηθεί. Ελάχιστες από αυτές έχουν δοκιμασθεί κλινικά, και συγκεκριμένα η N,N α -bis(2-hydroxybenzyl) ethylenediamine-N,N α -diacetic acid (HBED), η pyridoxal isonicotinoyl hydrazone (PIH), η di-ethyl hydroxypyridinone (CP34), η 1,2-dimethyl-3-hydroxypyridin-4-one (deferiprone, L1) και πρόσφατα η ICL670 [4-(3,5-bis-(hydroxyphenyl)-1,2,4-triazol-1-yl)-benzoic acid]]. Οι πρώτες τρεις ενώσεις δοκιμάστηκαν κλινικά σε περιορισμένης έκτασης μελέτες.

Μεγάλη συζήτηση γίνεται τα τελευταία χρόνια για την αποτελεσματικότητα του deferiprone ή L1. Το L1 πρωτοεμφανίστηκε το 1982, ως εναλλακτική θεραπεία της αιμοσιδήρωσης. Φαίνεται ότι κινητοποιεί Fe από τη φερριτίνη, την αιμοσιδηρίνη και την τρανσφερίνη. Οι κλινικές δοκιμές με την L1 προχώρησαν και προχωρούν με βραδύ ρυθμό γιατί δεν έχουν γίνει από την αρχή ακριβείς τοξικολογικές μελέτες σε πειραματόζωα. Οι βασικές παρενέργειες στα πειραματόζωα αφορούσαν σε μυελοτοξική δράση, κυρίως λευκοπενία, αναιμία και θρομβοπενία, υπερτροφία των επινεφριδίων, απλασία γονάδων και θύμου και σωματική καθυστέρηση.

Στις κλινικές δοκιμές στον άνθρωπο βασικές παρενέργειες είναι οι αρθραλγίες και η σοβαρή ακοκκιοκυτταραιμία. Παράλληλα διαπιστώθηκαν διαταραχές στο ανοσοποιητικό σύστημα, όπως εκδήλωση ερυθρηματώδους λύκου και θάνατος από σπαιμία λόγω καταστολής του ανοσοποιητικού συστήματος. Παρατηρήθηκαν ακόμα δερματικές βλάβες με ψευδοαργυροπενία που υποχώρησαν με τη χορήγηση Zn, όπως και παροδική ή παρατενόμενη τρανσαμινασαιμία αλλά και πεπτικές διαταραχές, κυρίως έμετοι.

Λόγω των ανεπιθύμητων παρενεργειών και των περιορισμένων, μη συστηματικών κλινικών μελετών, είχε εγκριθεί η κυκλοφορία της L1 (σκευάσμα Kefler της Εταιρείας Cipla) κατ' αρχάς στις Ινδίες και από έτους του σκευάσματος Feribrox της Εταιρείας Apotex στις χώρες της Ε.Ε., με βασική ένδειξη τη μονοθεραπεία σε επιλεγμένους ασθενείς με έντονες αντιδράσεις στην DFO.

Από τις κλινικές μελέτες που έχουν γίνει φαίνεται πως ημερήσια δόση

75mg/kg αποβάλλει ποσότητα Fe ανάλογη με εκείνη των 30-40mg/24ωρο DFO κι έτσι σε άτομα με ήπια αιμοσιδήρωση μπορεί να διατηρηθεί ο σίδηρος σε μη τοξικά επίπεδα. Δεν έχει όμως διευκρινισθεί αν η χορήγηση L1 μπορεί να αναστείλει την εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ και να προλάβει ή να επιβραδύνει την ίνωση του. Στην τελευταία πολυκεντρική μελέτη που έγινε στον Καναδά, την Αμερική και την Ιταλία υπήρξαν ενδείξεις ότι το φάρμακο δεν προφυλάσσει από τη σιδήρωση του ήπατος και ότι η ίνωση μπορεί να επιδεινωθεί. Αντίθετα, πρόδρομες πρόσφατες μελέτες υποδηλούν βελτίωση της σιδήρωσης της καρδιάς.

Έτσι, η ελπίδα για γρήγορη κυκλοφορία του L1 με στόχο τη θεραπεία της αιμοσιδήρωσης χάθηκε, αλλά νέες έρευνες αναμένεται να αρχίσουν σύντομα, ενώ η θεραπεία με DFO επιβάλλεται να συνεχισθεί εντατικά.

ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΟΙ ΤΡΟΠΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ DFO

Για καλύτερη συμμόρφωση και αποτελεσματικότητα στη θεραπεία με DFO δοκιμάζονται εναλλακτικές προς την υποδόραιο έγχυση DFO. Οι μέθοδοι αυτοί είναι:

1. Η ενδοφλέβια χορήγηση DFO με μόνιμο καθετήρα, κυρίως για εντακτική αποσιδήρωση σε περιπτώσεις βαρείας αιμοσιδήρωσης, όπως και ενδοφλέβια χορήγηση με εβδομαδιαία αλλαγή της θέσης της έγχυσης.
2. Υποδόραιοι ένεση DFO. Η συνολική ημερήσια δόση του φαρμάκου χορηγείται σε δύο δόσεις σε υποδόρεια ένεση. Η μέθοδος αυτή φαίνεται να έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την υποδόρεια στάγδην έγχυση με αντλία.
3. Συνδυασμός DFO και DFP. Οι κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η μονοθεραπεία με DFP υπολείπεται της DFO σε αποτελεσματικότητα και σε ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών μπορεί να επιτευχθεί αρνητικό ισοζύγιο. Διερευνάται σήμερα η πιθανότητα σύγχρονης χορήγησης των δύο φαρμάκων DFO και DFP. Αν τα πρόδρομα αποτελέσματα επιβεβαιωθούν, θα εγκαινιαστεί μια καινούργια περίοδος κατά την οποία ο συνδυασμός

των δύο φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε αρνητικό ισοζύγιο Fe στην πλειονότητα των ασθενών. Χαρακτηριστικά είναι τα αποτελέσματα από τη συγκριτική μελέτη αποβολής Fe σε 56 ασθενείς με μεσογειακή αναιμία που υποβλήθηκαν σε μονοθεραπεία με DFO και DFP και σε συνδυασμένη θεραπεία στην κλινική μας. Το ποσοστό των πασχόντων με αρνητικό ισοζύγιο Fe με μονοθεραπεία τόσο με DFO όσο και DFP ήταν μικρό (15-20%), ενώ με τη συγχορήγηση DFO και DFP το ποσοστό των ασθενών με αρνητικό ισοζύγιο Fe αυξήθηκε σε 65%.

4. Νέα σκευάσματα. Το ICL670 (bis-hydroxyphenyl-triazole) πρόκειται για ένα νέο σκεύασμα που χορηγείται από το στόμα, το οποίο παρασκευάστηκε από τη Novartis και βρίσκεται στη φάση II της κλινικής δοκιμής. Σε πειραματόζωα, η αποτελεσματικότητα του ICL670 στη διακίνηση και αποβολή Fe από τους ιστούς αποδείχθηκε 2-5 φορές μεγαλύτερη από το DFO και 5 φορές από την DFP. Αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά από τα κόπρανα κι έχει χρόνο ημίσειας ζωής από 12 μέχρι και 19 ώρες στις υψηλότερες δόσεις, γεγονός που επιτρέπει την εφάπαξ ημερήσια λήψη του φαρμάκου. Τα πρόδρομα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητά του στην απέκκριση σιδήρου σε σύγκριση με την υποδόρεια χορήγηση DFO. Κλινικές δοκιμές σε μικρό αριθμό ασθενών έδειξαν ότι δόσεις 20 και 40mg/Kg φαρμάκου συνοδεύονται με αρνητικό ισοζύγιο σιδήρου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ ΜΕ DFO

Η αποτελεσματικότητα της αποσιδήρωσης με DFO είναι συνάρτηση της συμμόρφωσης των ασθενών στη συστηματική εφαρμογή της αποσιδήρωσης. Υπάρχουν αρκετοί λόγοι για την άρνηση των ασθενών να εφαρμόσουν τη μακροχρόνια συνεχή υποδόρεια έγχυση DFO. Εντούτοις, με συνεχή παρακολούθηση και συστηματική καθοδήγηση από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό και παράλληλη κοινωνική και ψυχολογική στήριξη, το ποσοστό των ασθενών που εφαρμόζουν συστηματικά την αποσιδήρωση αυξάνει σημαντικά.

Τα αποτελέσματα της μακροχρόνιας συστηματικής αποσιδήρωσης σε συνάρτηση με τις συχνές μεταγγίσεις σε πάσχοντες από μεσογειακή αναιμία αξιολογήθηκαν την τελευταία δεκαετία από διάφορες ομάδες. Σε όλες τις μελέτες παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας, σαφής αύξηση της επιβίωσης χωρίς επιπλοκές από την τοξική δράση του σιδήρου, με παράλληλη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Η αποτελεσματική αποσιδήρωση και η διατήρηση χαμηλών μη τοξικών αποθεμάτων σιδήρου έχει μειώσει σημαντικά τις επιπλοκές της αιμοσιδήρωσης, κυρίως δε τη μυοκαρδιοπάθεια, καθώς και τις επιπτώσεις στη σωματική αύξηση, τη γενετική ωρίμανση και τη συχνότητα και βαρύτητα των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης. Φαίνεται ακόμη πως τα χαμηλά αποθέματα σιδήρου ευνοούν τη θεραπευτική δράση της ιντερφερόνης α σε ασθενείς με ηπατίτιδα C.

Η πιο εντυπωσιακή όμως επίδραση αφορά στην επιβίωση. Πρόσφατες συγκριτικές μελέτες δείχνουν ότι τα καλύτερα αποτελέσματα παρουσιάζονται στις μονάδες συστηματικότερης θεραπείας κυρίως της αποσιδήρωσης. Ιδιαίτερα ικανοποιητικά είναι τα αποτελέσματα της επιβίωσης σε πάνω από 450 ασθενείς που κάνουν μετάγγιση στη μονάδα μας. Στη σειρά αυτή η πιθανότητα επιβίωσης στην ηλικία των 40 ετών πλησιάζει το 70%. Εντυπωσιακότερα είναι τα αποτελέσματα της συστηματικής αποσιδήρωσης όταν συγκρίνεται η επιβίωση των ασθενών με χαμηλή φερριτίνη (<2.000ng/ml) με την επιβίωση εκείνων που έχουν υψηλή φερριτίνη >4.000ng/ml. Στην ηλικία των 40 ετών η επιβίωση των ασθενών της πρώτης ομάδας αγγίζει το 90% και της δεύτερης ομάδας το 45%. Τα αποτελέσματα αυτά αποδεικνύουν την ανάγκη για αναζήτηση πιο αποτελεσματικών και εφαρμόσιμων μεθόδων αποσιδήρωσης. Η συνδυασμένη θεραπεία παρεντερικής και από του στόματος χορήγησης κηλικών ουσιών ίσως αποδειχθεί μια άμεσα εφαρμόσιμη και αποτελεσματική λύση.

Αιμοθεραπεία σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία

Κωνσταντίνα Πολίτη

*αμ. Επικ. Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Αθηνών,
Διευθύντρια Κέντρου Αιμοδοσίας Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»*

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μετάγγιση αίματος αποτελεί τη βασική αρχή για τη θεραπεία των πασχόντων από σοβαρή μεσογειακή αναιμία. Στόχος των μεταγγίσεων είναι η διατήρηση της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα που επιτρέπουν την ικανοποιητική οξυγόνωση των ιστών και παρεμποδίζουν τις δευτεροπαθείς εκδηλώσεις από τη μη αποδοτική ερυθροποίηση, την υπερπλάσια του μυελού και τη βράχυνση του χρόνου ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που αποτελούν διεργασίες της παθοφυσιολογίας της μεσογειακής αναιμίας.

Έχουν προταθεί διάφορα σχήματα μεταγγίσεων, η αποτελεσματικότητα των οποίων αποτελεί αντικείμενο διαρκούς μελέτης, ενώ οι δυνατότητες εφαρμογής τους εξαρτώνται τόσο από τη διαθεσιμότητα του αίματος όσο και από την ύπαρξη κατάλληλης υποδομής.

Σήμερα είναι διεθνώς αποδεκτή η διατήρηση της πριν τη μετάγγιση αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα υψηλότερα των 9g/dl (moderate transfusion regime) και

της μέσης αιμοσφαιρίνης σε συγκέντρωση περίπου 12g/dl, εφόσον η έναρξη των μεταγγίσεων γίνεται έγκαιρα. Η εφαρμογή του «μετριοπαθούς» αυτού σχήματος μεταγγίσεων, με έναρξη κατά τη νηπιακή ηλικία, έχει αποδειχθεί ότι έχει τα ακόλουθα αποτελέσματα:

1. Κανονική φυσιολογική δραστηριότητα.
2. Βελτιωμένη ανάπτυξη σώματος.
3. Μείωση της χρόνιας υποξαιμίας και της υπερπλασίας του μυελού και των σκελετικών αλλοιώσεων.
4. Μείωση του αυξημένου όγκου του αίματος (λόγω υπερπλασίας του μυελού) και επομένως του καρδιακού έργου.
5. Καθυστέρηση της σπληνομεγαλίας και του υπερσπληνισμού.
6. Μείωση της υπερβολικής αιμοσιδήρωσης.

Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μετά τη μετάγγιση δεν πρέπει να ξεπερνούν τα 15-16 g/dl για τους ενήλικες και τα μεγαλύτερα παιδιά και τα 14 g/dl για τα μικρά παιδιά. Εάν ξεπεραστούν αυτές οι τιμές αιμοσφαιρίνης, υπάρχει κίνδυνος για καρδιακή κάμψη, απορρυθμισιο στην οξυγόνωση των ιστών και αυξημένος κίνδυνος για θρομβώσεις, ειδικά όταν συνυπάρχουν παράγοντες όπως λοιμώξεις, διαβήτης, μεταβολική οξέωση κ.λπ.

2. ΧΡΟΝΟΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

Οι ανάγκες αίματος εξαρτώνται από τον βαθμό ύπαρξης ενδογενούς αποδοτικής ερυθροποίησης, επομένως τόσο η έναρξη των μεταγγίσεων όσο και το ποσό αίματος πρέπει να εξατομικεύονται ανάλογα με τον φαινότυπο, τον βαθμό αναιμίας και γενικά τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου με βάση το επιθυμητό επίπεδο της αιμοσφαιρίνης.

Στην Ελλάδα, πάνω από το 80% των ασθενών έχουν κλασική ομόζυγο β⁰ ή β⁺ μεσογειακή αναιμία, με κλινικό φαινότυπο μείζονος μεσογειακής αναιμίας. Οι μεταγγίσεις στις περιπτώσεις αυτές αρχίζουν με τη διάγνωση, όπου κατά

κανόνα η αιμοσφαιρίνη είναι σταθερά κάτω από 7 g/dl και δεν συνυπάρχουν παράγοντες που επιβαρύνουν την αναιμία (π.χ. λοιμώξεις).

Στις ενδιάμεσες κλινικές μορφές, η έναρξη της θεραπείας εξατομικεύεται με βάση τον γονότυπο, τις τιμές αιμοσφαιρίνης και τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.

3. ΕΙΔΟΣ ΚΑΙ ΠΟΣΟ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η σύγχρονη θεραπευτική της μεσογειακής αναιμίας αποσκοπεί στην παροχή κατάλληλης ποιότητας αίματος, με σκοπό:

(α) την εξασφάλιση μεγαλύτερης βιωσιμότητας και καλύτερης λειτουργίας των ερυθροκυττάρων (β) την αποφυγή αλλοανοσοποίησης και (γ) τον περιορισμό της διασποράς λοιμωδών νόσων. Για τη μετάγγιση χρησιμοποιούνται συμπυκνωμένα ερυθροκύτταρα (ΣΕ) φτωχά σε λευκοκύτταρα ($<5 \times 10^6$) και προσμίξεις πρωτεϊνικών στοιχείων του πλάσματος, προς αποφυγή μη αιμολυτικών πυρετικών και αλλεργικών αντιδράσεων. Η μείωση των λευκοκυττάρων $<5 \times 10^6$ ή 2-3 logs στα ΣΕ θεωρείται το κριτικό όριο για περιορισμό μη αιμολυτικών πυρετικών αντιδράσεων καθώς και άλλων αντιδράσεων που σχετίζονται με την παρουσία αντισωμάτων HLA των λευκοκυττάρων, όπως η νόσος του ξενιστή κατά του μοσχεύματος (GvHD), η οξεία πνευμονική βλάβη, η ανοσοτροποποίηση και η μεταφορά λοιμογόνων παραγόντων (CMV, HTLV κ.λπ.).

Όταν το αντιπηκτικό είναι CPDA-1 και δεν χρησιμοποιείται προσθετικό διάλυμα, προτιμάται πρόσφατο αίμα ηλικίας μικρότερης των 7 ημερών, γιατί σε σύγκριση το με αίμα μεγαλύτερης ηλικίας έχει μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης και υψηλότερα επίπεδα ATP και 2,3-DPG που εξασφαλίζουν καλή παραμορφωσιμότητα στα ερυθρά και φυσιολογική απόδοση οξυγόνου στους ιστούς.

Ο ολικός όγκος χορηγουμένου αίματος κυμαίνεται μεταξύ 10-20 ml ΣΕ ανά kg βάρους σώματος εντός δύο ωρών, ενώ επί καρδιακής ανεπάρκειας συνιστάται χορήγηση μικρών δόσεων ΣΕ (μία μονάδα την εβδομάδα) με αργό ρυθμό εντός 3-4 ωρών.

Η τήρηση αρχείων των πασχόντων (ιστορικό, αντιδράσεις κ.λπ.) και η τακτική αξιολόγηση των παραμέτρων και δεικτών μετάγγισης (μέση επίσια αιμοσφαιρίνη, επίσια κατανάλωση αίματος, ημερήσια πώση αιμοσφαιρίνης) σύμφωνα με τις οδηγίες της ομάδας αιμοσφαιρινοπαθειών και θαλασσαιμίας του Π.Ο.Υ. επιτρέπουν τόσο την καλύτερη παρακολούθηση των πασχόντων όσο και εκτιμήσεις για το επίπεδο λειτουργίας της μονάδας θεραπείας.

Αν η επίσια κατανάλωση αίματος ενός μη σπληνεκτομημένου θαλασσαιμικού πάσχοντα υπερβαίνει τα 200-250 ml/kg, τότε απαιτείται σπληνεκτομή, ενώ επιβάλλεται η συστηματική διερεύνηση του αίματος για αντισώματα έναντι αλλογενών ερυθροκυτταρικών αντιγόνων και χορήγηση αίματος συμβατού με τον φαινότυπο του πάσχοντα ως προς τα συστήματα ABO και Rhesus (CDEce) και αρνητικού Kell. Σε περίπτωση αλλοανοσοποίησης έναντι άλλων κλινικά σημαντικών ερυθροκυτταρικών αντιγόνων (Kidd, Lewis, Lutheran, MNS, P κ.λπ.) χορηγείται αίμα ανάλογα με τον φαινότυπο του ασθενούς. Το ποσό του μεταγγιζόμενου αίματος συνεκτιμάται με την ηλικία και την κλινική κατάσταση του πάσχοντα. Η προσθήκη νέων συντηρητικών με θεραπευτικά προσθετικά διαλύματα (SAGM) επιμηκύνει το όριο χρήσης του αίματος μέχρι 42 ημέρες, ενώ εκτιμάται ότι τα ερυθρά διατηρούνται φρέσκα μέχρι και την 21η ημέρα από τη συλλογή του αίματος.

Υπολογίζεται ότι η μετάγγιση 3 ml ΣΕ με αιματοκρίτη 75% (6 ml ολικού αίματος) ανά kg βάρους σώματος προκαλεί άνοδο της αιμοσφαιρίνης του πάσχοντα κατά 1 gr. Τα δεδομένα αυτά ισχύουν κατά κύριο λόγο για σπληνεκτομημένα άτομα, ενώ για όσους πάσχουν από υπεσπληνισμό είτε από αλλοανοσοποίηση η πρόγνωση του απαιτούμενου ποσού αίματος εξατομικεύεται. Η παρουσία σοβαρής λοίμωξης είναι μία επιπλέον παράμετρος επηρεασμού των αναγκών αίματος.

4. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

4.1 Η ΑΛΛΟΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ

Η αλλοανοσοποίηση έναντι των αντιγόνων των ερυθροκυττάρων, των λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων (HLA) και του συστήματος Ag και της χαμηλής

πυκνότητας λιποπρωτεϊνών αποτελεί μία από τις κύριες επιπλοκές των μεταγγίσεων ασθενών με μεσογειακή αναιμία. Ο βαθμός της αλλοανοσοποίησης εξαρτάται τόσο από την ποσότητα όσο και από το είδος του μεταγγιζόμενου αίματος καθώς και από την ηλικία έναρξης των μεταγγίσεων.

Παλαιότερα, η συχνότητα αλλοαντισωμάτων έναντι των αντιγονικών συστημάτων Rhesus και Kell ήταν πολύ αυξημένη. Πρόσφατα, περίπου το 5% των πασχόντων εμφανίζει αντισώματα έναντι σπανίων ερυθροκυτταρικών αντιγόνων (Cw, Kp^a, κ.λπ.) ή θερμά ή ψυχρά ή μη ταυτοποιήσιμα αντισώματα. Από το σύνολο των ασθενών με αλλοανοσοποίηση περίπου οι μισοί έχουν ένα αλλοαντίσωμα, το 20% έχει δύο αλλοαντισώματα και το 15% εμφανίζει πολλαπλά αντισώματα. Για ασθενείς με πολύ σπάνια ομάδα αίματος ή πολλαπλά αντισώματα, η ανεύρεση συμβατού αίματος είναι δυνατή μέσω Τραπεζών κατεψυγμένων ερυθρών σπανίων ομάδων, όπως αυτή των Κεντρικών Εργαστηρίων Αιμοδοσίας του Άμστερνταμ.

Οι επιβραδυνόμενες αιμολυτικές αντιδράσεις παραμένουν ένα πολύπλοκο πρόβλημα για την αιμοθεραπεία σε μερικούς θαλασσαιμικούς ασθενείς και απαιτείται εξειδικευμένος ορολογικός έλεγχος με ενζυματικές μεθόδους και μονοκλωνικά. Οξείες αιμολυτικές αντιδράσεις στους θαλασσαιμικούς ασθενείς είναι πολύ σπάνιες και προκύπτουν από σφάλματα στην ταυτοποίηση του δείγματος αίματος του ασθενούς και στις εξετάσεις συμβατότητας. Η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία δεν είναι ασυνήθης στη μεσογειακή αναιμία και οι έλεγχοι που επιβάλλονται τόσο για τη διαφορική διάγνωση από υποκείμενη αλλοανοσοποίηση όσο και για την ανεύρεση συμβατού αίματος δημιουργούν επιπλέον δυσκολίες στις υπηρεσίες αιμοδοσίας που φροντίζουν θαλασσαιμικούς πάσχοντες. Η σταδιακή μείωση αντισωμάτων κατά λιποπρωτεϊνικών αντιγόνων (anti-Ag) μετά από 500 μεταγγίσεις αποτελεί εύρημα των τελευταίων χρόνων στον έλεγχο των ασθενών με μεσογειακή αναιμία. Η σημασία του ευρήματος μπορεί να υποδηλώνει την ανάπτυξη ανοσιακής ανοχής εξαιτίας της συχνής επαφής με το αντιγονικό ερέθισμα.

Πρακτικά, επιβάλλεται ο προσδιορισμός του φαινοτύπου των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων για κάθε νέο ασθενή και ο έλεγχος αντισωμάτων (screening) πριν

από κάθε μεταγγιση. Επομένως, οι θαλασσαιμικοί θα πρέπει να μεταγγίζονται κατ' αρχάς με ερυθρά ταυτόσημα ως προς τις ομάδες ABO, DCcEe, και Kell και ως προς τα άλλα κλινικώς σημαντικά αντιγονικά συστήματα όταν απαιτείται.

Οι πυρετικές και αλλεργικές αντιδράσεις, η ανοσοτροποποίηση, η οξεία πνευμονική δυσφορία (TRALI) και η μετάδοση ιογενών και άλλων λοιμογόνων παραγόντων αποτελούν επίσης σοβαρές επιπλοκές της μεταγγισιοθεραπείας.

4.2 ΠΡΟΛΗΨΗ ΜΗ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΩΝ ΠΥΡΕΤΙΚΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ

Η σοβαρότητα των μη αιμολυτικών πυρετικών αντιδράσεων σχετίζεται με τον αριθμό των λευκοκυττάρων στο μεταγγιζόμενο αίμα και τις μεθόδους λευκαφαίρεσης. Η αφαίρεση της στιβάδας των λευκών (buffy-coat) οδήγησε σε μείωση κατά 60-90% της συχνότητας των μη αιμολυτικών πυρετικών αντιδράσεων, ενώ η λευκαφαίρεση και η απομάκρυνση των αιμοπεταλίων με παρακλίβια φίλτρα 4ης γενεάς (bedside) μείωσε ακόμα περισσότερο τις πυρετικές αντιδράσεις. Σύμφωνα με εκτιμήσεις Ιταλών και Ελλήνων ερευνητών, η συχνότητα των αντιδράσεων αυτών αναφέρεται κατά μέσο όρο στο 3% των πολυμεταγγιζόμενων ασθενών με αίμα λευκαφαιρεμένο με παρακλίβια φίλτρα. Παρά την εύκολη χρήση των παρακλίβιων φίλτρων, απαιτείται ποιοτικός έλεγχος με προσδιορισμούς τόσο της ανάκτησης ερυθρών όσο και του αριθμού των υπολειπόμενων λευκοκυττάρων στο μεταγγιζόμενο προϊόν με τη μέθοδο Nageotte και προτυποποίηση των παραμέτρων θερμοκρασίας, ροής, πίεσης κ.λπ. Εκτιμάται ότι η πρόληψη της αλλοανοσοποίησης HLA είναι δυνατή σε μακροπρόθεσμη βάση με χρήση ΣΕ από τα οποία έχει γίνει υψηλή λευκαφαίρεση. Παρ' όλα αυτά, εκτός από τον αριθμό των υπολειπόμενων λευκοκυττάρων στο μεταγγιζόμενο αίμα, η ηλικία του αίματος και ο χρόνος της λευκαφαίρεσης είναι επίσης καθοριστικοί παράγοντες για την αποφυγή ή τον σημαντικό περιορισμό των μη αιμολυτικών πυρετικών αντιδράσεων και γενικά της αλλοανοσοποίησης HLA. Σχετικά με το επίπεδο της λευκαφαίρεσης, το Συμβούλιο της Ευρώπης, συγκριτικά με το πρότυπο του FDA των 5×10^6 λευκοκυττάρων για τα ΣΕ, συνιστά υψηλότερη λευκαφαίρεση ($< 1 \times 10^6$ λευκά). Για τον λόγο αυτό, απαιτείται εκπαίδευση του νοσηλευτικού προσωπικού των μονάδων για την

αντιμετώπιση της μεσογειακής αναιμίας και συνεργασία με το προσωπικό της αιμοδοσίας που διενεργεί τις μετρήσεις. Σύμφωνα με στοιχεία του Συντονιστικού Κέντρου Αιμοεπαγρύπνησης (ΣΚΑΕ), στους Έλληνες θαλασσαιμικούς η αναλογία εμφάνισης πυρετικών μη αιμολυτικών αντιδράσεων είναι τετραπλάσια σε εκείνους που μεταγγίζονται μέσω παρακλίνιας λευκαφαίρεσης συγκριτικά με τα άτομα που λαμβάνουν λευκαφαιρεμένα ΣΕ πριν την αποθήκευση. Συνολικά, το 2,5% των θαλασσαιμικών εμφανίζει πυρετικές αντιδράσεις, γεγονός που καλεί για περαιτέρω βελτιώσεις, είτε με την καθολική εφαρμογή λευκαφαίρεσης πριν την αποθήκευση είτε με την τήρηση των κανόνων ποιοτικού ελέγχου στην παρακλίνια λευκαφαίρεση.

Νεοκύτταρα

Η χορήγηση νεοκυττάρων, η μετάγγιση δηλαδή ερυθροκυττάρων μέσης ηλικίας 12 περίπου ημερών που συλλέγονται με εκλεκτικό διαχωρισμό από τα γηραιότερα ερυθροκύτταρα, έχει εφαρμοστεί με σκοπό τη βελτίωση της αιμοθεραπείας στη μεσογειακή αναιμία.

Παλαιότερες μέθοδοι παρασκευής νεοκυττάρων αποδείχθηκαν μη πρακτικές και απαιτούν υψηλή τεχνολογία. Τα τελευταία 15 χρόνια εφαρμόζεται σε μικρές ομάδες ασθενών μετάγγιση με νεοκύτταρα που παρασκευάζονται με την απλή τεχνική Neocel. Με τη μέθοδο αυτή εξασφαλίζεται εμπλουτισμός κατά 75-90% του μεταγγιζόμενου αίματος σε νεοκύτταρα. Τα αποτελέσματα δύο ελληνικών μελετών δείχνουν μείωση των αναγκών αίματος κατά 20%, επιμήκυνση του μεσοδιαστήματος των μεταγγίσεων κατά μία εβδομάδα και μείωση της αιμοσιδήρωσης κατά 25%.

Παρά την κλινική αξία των νεοκυττάρων, η έκθεση των ασθενών σε μεγαλύτερο αριθμό μονάδων αίματος –και κατ' επέκταση αιμοδοτών– συγκριτικά με την κοινή αιμοθεραπεία και τα οργανωτικά προβλήματα παρασκευής και διάθεσης νεοκυττάρων και γηροκυττάρων δεν μπορεί να παραβλεφθεί.

Κυτταροφαίρεση

Η κυτταροφαίρεση συνιστά μια σχετικά νέα προοπτική για τη βελτίωση της ποιότητας του μεταγγιζόμενου αίματος στη μεσογειακή αναιμία. Ειδικότερα, η

λήψη με αυτόματο κυτταρικό διαχωριστή δύο μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών (500 ml) με αιματοκρίτη 75% από ειδικά επιλεγμένους αιμοδοτές αποσκοπεί στη μείωση της έκθεσης των ασθενών σε μεγάλο αριθμό αιμοδοτών, κι επομένως στην ελάττωση του κινδύνου μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων και αλλοανοσοποίησης. Το λαμβανόμενο προϊόν της αφαίρεσης (μία ή δύο μονάδες ΣΕ) είναι προτυποποιημένο όσο αφορά την ποσότητα του αιματοκρίτη, ενώ οι διαδικασίες πλύσης των ερυθρών και λευκαφαίρεσης διασφαλίζουν την ικανοποιητική απομάκρυνση προσμειξέων λευκών και πλάσματος.

Η εφαρμογή αφαιμαζομετάγγισης από μερικούς ερευνητές σε μικρές ομάδες ασθενών έχει δείξει ότι επιμηκύνει το διάστημα μεταξύ των μεταγγίσεων, μειώνοντας έτσι τις ανάγκες αίματος. Συνδυασμός αφαιμαζομετάγγισης και υπερμετάγγισης σε μη τακτικά μεταγγιζόμενους ασθενείς με ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία έχει εφαρμοστεί προκειμένου να βελτιώσει την οξυγόνωση των ιστών και να καταπιέσει την εξωμυελική ερυθροποίηση.

Νέα συντηρητικά αίματος

Η βιωσιμότητα και οι λειτουργίες των ερυθροκυττάρων κατά την αποθήκευσή τους έχουν βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια με την προσθήκη νέων θεραπευτικών διαλυμάτων (δεξτρόζη, κηρικά, αδενίνη κ.ά.). Ο χρόνος ζωής των ερυθροκυττάρων επιμηκύνεται μέχρι 42-48 ημέρες, τα επίπεδα του ATP διατηρούνται μέχρι την 28η ημέρα της αποθήκευσης, ενώ τα επίπεδα του 2,3 - DPG και p50 δεν διαφοροποιούνται. Εκτενέστερη έρευνα θα προσδιορίσει αν με την εισαγωγή των νέων αυτών συντηρητικών διευρυνθούν τα χρονικά όρια χρήσης «πρόσφατου» αίματος για τη μεσογειακή αναιμία. Σε ανάλογη περίπτωση, η ωφέλεια θα είναι σημαντική για τη γενικότερη «οικονομία» του αίματος.

Μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων

Η μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων (ιοί, βακτηρίδια, παράσιτα, ερπητοϊοί) συνιστά τον μεγαλύτερο κίνδυνο των μεταγγίσεων αίματος.

Στη μετά το AIDS εποχή, παλαιοί αλλά και νέοι λοιμογόνοι παράγοντες αποτελούν αντικείμενο διαρκούς και εντατικής έρευνας των υπηρεσιών υγείας και αιμοδοσίας, με σκοπό τον περιορισμό της μετάδοσής τους.

Η παρακολούθηση των πολυμεταγγιζόμενων θαλασσαιμικών πασχόντων για τη συχνότητα των σοβαρών λοιμωδών νόσων που μεταδίδονται με τη μετάγγιση αίματος (σύφιλη, ηπατίτιδα Β και C, HIV και HTLV) είναι απαραίτητη τόσο για την αξιολόγηση της υγείας των πασχόντων όσο και για την εκτίμηση της αξίας των μέτρων πρόληψης μετάδοσης λοιμωδών νόσων με το αίμα και τον προσδιορισμό του υπολειπόμενου κινδύνου των λοιμώξεων αυτών για τους πολυμεταγγιζόμενους. Παράλληλα, προσφέρονται πληροφορίες για άγνωστες ή μη ελεγχόμενες λοιμώξεις στον αιμοδοτικό πληθυσμό.

Η συχνότητα των ιογενών και άλλων μικροβιολογικών λοιμώξεων στη θαλασσαιμία εξαρτάται από τον επιπολασμό των λοιμώξεων αυτών στον αιμοδοτικό πληθυσμό, την επιλογή του αιμοδότη, τους εφαρμοζόμενους εργαστηριακούς ελέγχους (ειδικότητα και ευαισθησία ορολογικών μεθόδων) και άλλα μέτρα που προσδιορίζουν τόσο την ποιότητα του αίματος όσο και τη σωστή διαχείρισή του για όλες τις κατηγορίες των ασθενών που μεταγγίζονται.

Στα πολυμεταγγιζόμενα άτομα, ο αριθμός των μεταγγίσεων και η ηλικία παίζουν καθοριστικό ρόλο στη συχνότητα των ιογενών λοιμώξεων. Τα ελληνικά δεδομένα για τους θαλασσαιμικούς αναφέρουν συχνότητα HBsAg 1%, αντι-HCV 60%, αντι-HIV 1% και αντι-HTLV <1%. Από στοιχεία του Συντονιστικού Κέντρου Αιμοεπαγρύπνησης (ΣΚΑΕ), ο υπολειπόμενος κίνδυνος της HIV λοίμωξης στην κατηγορία αυτή των πολυμεταγγιζόμενων ατόμων κατά την περίοδο 1987-1999 ήταν 1:1.527.000 μονάδες αίματος και η συχνότητα βακτηριακών και παρασιτικών λοιμώξεων σε 300 πάσχοντες της Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας του Ερυθρού Σταυρού κατά την περίοδο 1991-1996 ήταν 4,18% (1:28.572 μονάδες αίματος). Στην τελευταία αυτή περίπτωση επισημαίνεται η συχνότητα λοιμώξεων όπως η *Yersinia Enterocolitica* και η Ελονοσία.

Κατανάλωση αίματος για τη Μεσογειακή Αναιμία: Εθνικά δεδομένα

Έρευνα της Διεύθυνσης Ανάπτυξης Νοσηλευτικών Μονάδων για τη Μεσογειακή Αναιμία.

Από ανάλυση των στοιχείων 36 Μονάδων Μεσογειακής Αναιμίας και Υπηρεσιών Αιμοδοσίας που απάντησαν σε ερωτηματολόγιο της Διεύθυνσης Ανά-

πτυξης Νοσοκομειακών Μονάδων σχετικά με την εκτίμηση των αναγκών αίματος (ml/kg/χρόνο) για τους πάσχοντες από μεσογειακή αναιμία και την καταγραφή των θεραπευτικών σχημάτων αιμοθεραπείας που ακολουθούνται (συνολικός αριθμός μεταγγιζόμενων, ηλικιακή κατανομή πασχόντων, πριν τη μετάγγιση Hb, μέση Hb, μετά τη μετάγγιση Hb, πλύσιμο ερυθρών, λευκαφαίρεση, νεοκύτταρα, ερυθρά αφαίρεσης, σπληνεκτομή, μέσο διάστημα μεταγγίσεων) προέκυψαν τα παρακάτω γενικά δεδομένα:

Απαντήσεις στο ερωτηματολόγιο για Μεσογειακή Αναιμία (στοιχεία 1999)

Μονάδες ΜΑ / Υπηρεσίες αιμοδοσίας	36
Αριθμός Πασχόντων που παρακολουθούνται	1.473 (100%)
Αριθμός Πασχόντων που μεταγγίζονται	1.162 (79%)
Σπληνεκτομημένοι πάσχοντες	446 (38%)
Μέση τιμή πριν τη μετάγγιση	9,6 gr/dl

Κατανάλωση αίματος για τη μεσογειακή αναιμία (στοιχεία Υπουργείου Υγείας)

Το 2001 συλλέχθηκαν συνολικά στη χώρα 603.448 μονάδες από τις οποίες προήλθαν: 12.912 (2,14%) από τον Ελβετικό Ερυθρό Σταυρό, 26.571 μονάδες (4,4%) από τους εθελοντές αιμοδότες Ενόπλων Δυνάμεων, 239.814 μονάδες από τους εθελοντές αιμοδότες και 324.151 από τους αιμοδότες του συγγενικού και φιλικού περιβάλλοντος των ασθενών.

Για τη μεσογειακή αναιμία διατέθηκαν τον τελευταίο χρόνο 105.904 μονάδες αίματος συμπεριλαμβανομένης της Ελβετικής προσφοράς (σχ. 1) και του συνόλου σχεδόν του αίματος από τις Ένοπλες Δυνάμεις καθώς και 66.421 μονάδες από το υπόλοιπο αιμοδοτικό δυναμικό της χώρας (σχ. 2).

Κατά την τελευταία πενταετία (1997-2001) καταναλώθηκαν κατά μέσο όρο 102.939 μονάδες αίματος, δηλαδή ποσοστό 17,48% της συνολικής συλλογής για τις επίσιες ανάγκες αίματος των περίπου 3.000 πασχόντων από μεσογειακή αναιμία, από τους οποίους λιγότεροι από 600 είναι παιδιά (μέση κατανάλωση 34,3 μονάδες ανά πάσχοντα).

Μηνιαία ανάλυση των δεδομένων κατανάλωσης αίματος δείχνει αποκλίσεις 7-15% κατά τις περιόδους διακοπών και ειδικά τον Αύγουστο και το πρώτο δεκαπενθήμερο του Σεπτεμβρίου.

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι, παρά την ικανοποιητική σε αριθμό μονάδων συνολική συλλογή αίματος, το υπάρχον αποκεντρωμένο νοσοκομειακό αιμοδοτικό σύστημα της χώρας μας και η δομή του αιμοδοτικού δυναμικού ($\approx 50\%$ των αιμοδοτών είναι σποραδικοί και προέρχονται από το συγγενικό και φιλικό περιβάλλον των ασθενών) δεν διασφαλίζουν τον έγκαιρο προγραμματισμό και τη σωστή διαχείριση του αίματος, με αποτέλεσμα τα γνωστά προβλήματα διάθεσης αίματος, ειδικά στον χώρο της μεσογειακής αναιμίας.

Προτάσεις της Επιτροπής Αιμοδοσίας

Οι προτάσεις της Επιτροπής Αιμοδοσίας για τη διασφάλιση επάρκειας αίματος και τη βελτίωση της ποιότητας του αίματος αναφέρονται στις εξής ενότητες:

- α. Μεταρρύθμιση στο σύστημα αιμοδοσίας με συγκεντρωτισμό συλλογής, ελέγχου και επεξεργασίας αίματος στα Κέντρα Αιμοδοσίας. Οι Σταθμοί αιμοδοσίας θα αφιερώνονται στις διασταυρώσεις αίματος, τον ποιοτικό έλεγχο, την αιμοεπαγρύπνηση και την παρακολούθηση των δεδομένων αιμοθεραπείας των ασθενών.*
- β. Μετακίνηση των ενήλικων θαλασσαιμικών των Νοσοκομείων Παιδών σε άλλες Μονάδες με κατάλληλη υποδομή, με βάση την εντοπιότητα και την ελεύθερη επιλογή των πασχόντων.*
- γ. Μέτρα αντιμετώπισης εποχιακής ανεπάρκειας αίματος.*
- δ. Αναβολή προγραμματιζόμενων χειρουργικών επεμβάσεων κατά τις περιόδους των διακοπών, με σκοπό την εξοικονόμηση αίματος για τα οξέα περιστατικά και τη θαλασσαιμία.*
- ε. Έγκαιρος προγραμματισμός των μεταγγίσεων των χρόνιων πολυμεταγγιζόμενων πασχόντων.*
- ζ. Προώθηση μιας σειράς υπο-μέτρων για την προώθηση της εθελοντικής αιμοδοσίας.*

Για την υλοποίηση των παραπάνω προτάσεων, η συνεργασία των Επιτροπών Αιμοδοσίας και Μεσογειακής Άναιμίας του ΚΕΣΥ είναι απαραίτητη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Modell B. and Berdoukas V., "The Clinical Approach to Thalassaemia", Grune and Stratton", New York and London, 1984.
2. Cazzola M., Borgna-Pignatti C., et al., "A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in β -thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis", *Transfusion* 37(1997), 135-140.
3. *Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia*, Thalassaemia International Federation (TIF) Edition, April 2000.
4. Politis C., "Quality Assurance of Transfusion Therapy in Thalassaemia and Sickle-cell Anemia", *Quality Assurance in Transfusion Medicine*, In CRC Press, vol. II, 471-484.
5. Sirchia G., Wenz B., Rebulli P., Parravicini A., Carnelli V., Bertolini F., "Removal of white cells from red cells by transfusion through a new filter", *Transfusion* 30(1990), 30-33.
6. Hellenic Co-ordinating Haemovigilance Centre. Report; Epidemiological Data on Infectious Markers of Blood Donors, 2000-2001 and Serious Adverse Reactions Associated with Blood Transfusion 2001.
7. Rebulli P., "Blood transfusion in beta thalassaemia major", *Transfusion Medicine* 5(1995), 247-258.
8. Federowicz I., Barzett B.B., Andersen J.W., et al., "Characterization of reactions after transfusion of cellular blood components that white cell reduced before storage", *Transfusion* 36(1996), 21-8.
9. Vamvakas E., *Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction*, The 8th International Conference on Thalassaemia and the Hemoglobinopathies, Athens 2001.
10. Eleftheriou A., *Laboratory investigation and epidemiology of chronic transfusion transmitted viral infections in thalassaemia major*, The 8th International Conference on Thalassaemia and the Hemoglobinopathies, Athens 2001.
11. European Commission, *Quality management for blood collection, processing and distribution in the European Community: a way forward; Conclusions and recommendations*, Baden and Vienna, 13-15 July 1998
12. Council of Europe, "Pathogen inactivation of labile blood products", Council of Europe publishing, 2001.
13. Scott M.D., Bradley A.J., Murad K.L., "Camouflaged Blood Cells: Low-technology bioengineering for transfusion medicine", *Transf. Med. Rev.* 14(2000), 53-56.

Εκδόσεις της σειράς «ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ»
του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών

1. Σύγχρονα επιτεύγματα των Θετικών Επιστημών, ΑΘΗΝΑ 1993
2. Μοριακή βάση των ασθενειών, ΑΘΗΝΑ 1994
3. Η Θεωρία της Εξελίξεως, Αθήνα 1994
4. Αρχαιολογία της πόλεως των Αθηνών, ΑΘΗΝΑ 1994
5. Περιβάλλον και Υγεία, Αθήνα 1996
6. Νεοελληνικό Θέατρο (17ος-20ος αι.), ΑΘΗΝΑ 1996
7. Κατανόηση και αποδοχή των εφαρμογών της Βιοτεχνολογίας από το Κοινό, ΑΘΗΝΑ 1997
8. Τα βιολογικά αίτια της γήρανσης και τα προβλήματα της "Τρίτης Ηλικίας", ΑΘΗΝΑ 1998
9. Η Άλλη Πλευρά της Βιοτεχνολογίας, ΑΘΗΝΑ 1998
10. Βιοτεχνολογία και Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης, ΑΘΗΝΑ 1999
11. Οι Μεταμορφώσεις της Πελοποννήσου (4ος-15ος αι.), ΑΘΗΝΑ 2000
12. ΧΗΜΕΙΑ & ΚΟΙΝΩΝΙΑ, ΑΘΗΝΑ 2000
13. ΘΡΑΚΗ. Ιστορικές και Γεωγραφικές Προσεγγίσεις, ΑΘΗΝΑ 2000
14. ΕΥΘΑΝΑΣΙΑ. Η σημαντική του «καλού θανάτου», ΑΘΗΝΑ 2000
15. Οι Συλλογικοί Φόβοι στην Ιστορία, ΑΘΗΝΑ 2001
16. Τα Βαλκάνια στην Προϊστορία, ΑΘΗΝΑ 2001
17. ΚΥΠΡΟΣ. Σταυροδρόμι της Μεσογείου, ΑΘΗΝΑ 2001
18. Η Πρόσδος στις Βιολογικές Επιστήμες: Νέες Τεχνολογίες και οι εφαρμογές τους στην Υγεία, ΑΘΗΝΑ 2001
19. Greek Archaeology without Frontiers. Συνέκδοση με το Ίδρυμα Α. Γ. Λεβέντη, ΑΘΗΝΑ 2002
20. ΧΗΜΕΙΑ & ΔΙΑΤΡΟΦΗ, ΑΘΗΝΑ 2002
21. Βίκτωρ Ουγκώ (1802-1885), ο ρομαντικός συγγραφέας, ο οραματιστής στοχαστής, ο Φιλέλληνας. 200 χρόνια από τη γέννησή του, ΑΘΗΝΑ 2002
22. Χημεία και Υγεία, η χημεία ως εργαλείο για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων, ΑΘΗΝΑ 2002
23. Λατρείες στην 'περιφέρεια' του αρχαίου ελληνικού κόσμου, ΑΘΗΝΑ 2002
24. Άνθρωποι στα άκρα. Ο θάνατος ως επιλογή, ΑΘΗΝΑ 2002
25. Ιστορική Διαδρομή της Νομισματικής Μονάδας στην Ελλάδα, ΑΘΗΝΑ 2002
26. Κοινωνία και Υγεία. Επίκαιρα προβλήματα υγείας και η αντιμετώπισή τους, ΑΘΗΝΑ 2002

Η αλματώδης ανάπτυξη των μοριακών επιστημών επιδρά ευεργετικά, με συνεχώς αυξανόμενο ρυθμό, στην Ιατρική – στην αιτιοπαθογένεια, στη διάγνωση και στη θεραπεία των νόσων.

Σκοπός του παρόντος κύκλου των δεκαπέντε ομιλιών είναι η ενημέρωση του κοινού σε επίκαιρα ιατρικά θέματα και η παρουσίαση των θεαματικών εφαρμογών της βασικής βιοϊατρικής έρευνας στον τομέα της ιατρικής.

Τα θέματα που διαπραγματεύεται ο παρών τόμος αναφέρονται στον **καρκίνο**, στη **μεσογειακή αναιμία**, στην **υπογονιμότητα**, στις **δερματικές παθήσεις** και στην **αρτηριακή υπέρταση και υπερλιπιδαιμία**.

ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ (ΕΙΕ)

Λεωφ. Βασιλέως Κωνσταντίνου 48, 116 35 Αθήνα

Τηλ.: 210 72 73 700, Fax: 210 72 46 618

e-mail: eie@eie.gr, <http://www.eie.gr>

ISBN: 960-7998-19-7