

ΜΑΡΤΙΟΣ-ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2013 ΤΟΜΟΣ 102 ΤΕΥΧΟΣ 2

ιατρική

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
Πρωτοπαθές λέμφωμα ΚΝΣ
Αντιμετώπιση του στοματογναθικού πόνου
Διαχείριση επικίνδυνων ιατρικών αποβλήτων
Pierre Fauchard

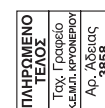
Primary biliary cirrhosis
Primary CNS lymphoma
Treatment of oral maxillofacial pain
Management of hazardous medical waste
Pierre Fauchard



iatriki

PUBLISHED BIMONTHLY BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

MARCH-APRIL 2013 VOLUME 102 No 2



ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 1816 ΚΕΜΠΙΑ
Κωδικός 014142

ΒΗΤΑ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ

Καρυχάκη & Αδριανέου 3 – 115 25 ΑΘΗΝΑ

ΙΑΤΡΙΚΗ

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



iatriki

BIMONTHLY PUBLISHED BY THE
SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ, ΣΥΝΤΑΞΗ

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Σεβαστουπόλεως 76, 115 26 Αθήνα
Τηλ. (210) 69 82 950 – 69 94 258
FAX: (210) 69 94 258
e-mail: eis-iatriki@otenet.gr
www.etaireia-iatrikon-spoudon.org.gr

ΕΚΔΟΤΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Ιωάννης Καραϊτιανός

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Διαφημίσεις

Εγγραφές συνδρομητών-Επιταγές:



EN ISO 9001:2000

Υπεύθυνος τυπογραφείου

Α. Βασιλάκου
Αδριανείου 3 – 115 25 Αθήνα
Τηλ. (210) 67 14 340

Εργασίες

Επιστημονική αλληλογραφία

Συνδρομές μελών

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Συνδρομή μελών 60 €

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ 2013

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 6,5%)

Γιατροί	60 €
Φοιτητές	40 €
Εταιρείες-Οργανισμοί-Βιβλιοθήκες	130 €
Ευρωπαϊκή Ένωση	90 €
Λοιπές Χώρες	120 €

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Ι. Καραϊτιανός

Αντιπρόεδρος

Κ. Μαυραντώνης

Γενικός Γραμματέας

Α. Γαλήνας

Αν. Γενικός Γραμματέας

Δ. Δημητρουλόπουλος

Ταμίας

Π. Αθανασίου

Μέλη

Χρ. Καλαντζής
Ε. Μαραγκοδάκης
Χ. Πανόπουλος
Κ. Στάμου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθύντρια Σύνταξης

Α. Πεφάνης

Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

Μέλη

Α. Αδαμόπουλος
Π. Αθανασίου
Α. Αλεξοπούλου
Γ. Ανδρούτσος
Π. Καλοχαιρέτης
Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη
Ι. Καραϊτιανός
Α. Καραφουλίδου
Α. Κυρούδη-Βούλγαρη
Χ. Κώσταλος
Η. Μυγδάλης
Ν. Παπαντωνίου
Θ. Πέππας
Λ. Ραλλιδής
Γ. Σακοράφας
Κ. Συρίγος
Π. Τζαρδής

EDITED BY THE

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

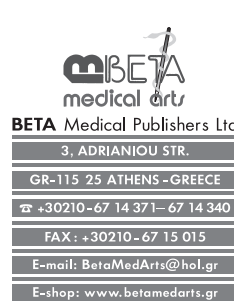
76, Sevastoupoleos str,
GR-115 26 Athens, Greece
Tel. +30210-69 82 950 – 69 94 258
FAX: +30210-69 94 258
e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

PUBLISHER-DIRECTOR

I. Karaitianos

EDITING

Subscription and Advertising Enquiries:



EN ISO 9001:2000

Printing supervision

Α. Βασιλάκου
3, Adrianiou str. – GR-115 25 Athens
Tel. +30210-67 14 340

Papers' submission

Scientific correspondence

Fees payment

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

Members' subscription 60 €

2013 ANNUAL SUBSCRIPTION

(VAT 6,5% included)

Greece	
Personal edition	60 €
Student edition	40 €
Library edition	130 €
European Union	90 €
Other Countries	120 €

ADVISORY BOARD

President

I. Karaitianos

Vice President

K. Mavrandonis

Secretary General

A. Galinas

Dep. Secretary General

D. Dimitroulopoulos

Treasurer

P. Athanassiou

Members

Chr. Kalantzis
E. Maragoudakis
Ch. Panopoulos
K. Stamou

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

A. Pefanis

Dep. Editor in Chief

D. Tiniakos

Members

A. Adamopoulos
P. Athanassiou
A. Alexopoulou
G. Androutsos
P. Kalocheritis
A. Karaitianou-Velonaki
I. Karaitianos
A. Karafoulidou
A. Kiroudi-Voulgari
Ch. Kostalos
H. Migdalis
N. Papantoniou
Th. Peppas
L. Rallidis
G. Sakorafas
K. Syrigos
P. Tzardis

Περιεχόμενα

Ανασκοπήσεις

Πρωτοπαθής χολική κίρρωση. Από την παθογένεια στη θεραπεία. *Ευθ. Αραπογιάννη, Ευ. Χολόγκιτας* 87

Πρωτοπαθές λέμφωμα κεντρικού νευρικού συστήματος. *Α. Ματίκας, Μ. Μπακίρη* 99

Βασικές αρχές φαρμακολογικής προσέγγισης του στοματογναθικού πόνου. *Χρ. Τεσσερομάτη, Α. Κώτσιου* 122

Ερευνητική εργασία

Διαχείριση των επικίνδυνων ιατρικών αποβλήτων στα νοσοκομεία του νομού Αιτωλοακαρνανίας. *Α.Χ. Ντάτσης, Β. Πόλκα, Γ. Ζέρβας* 136

Ιστορία της Ιατρικής

Ο Pierre Fauchard (1678–1761), ο πατέρας της σύγχρονης Οδοντιατρικής. *Γρ. Τσουκαλάς, Μ. Καραμάνου, Γ. Γκενεράλης, Φ. Μαρινέλη, Γ. Ανδρούτσος* 146

Contents

Reviews

Primary biliary cirrhosis. From pathogenesis to treatment. *E. Arapogianni, Ev. Cholongitas* 87

Primary central nervous system lymphoma. *A. Matikas, M. Bakiri* 99

Principles of pharmacological approaches on oral maxillofacial pain. *Chr. Tesseromatis, A. Kotsiou* 122

Original paper

Management of hazardous medical waste in the hospitals of Aitoloakarnania prefecture. *A.C. Datsis, V. Polka, G. Zervas* 136

History of medicine

Pierre Fauchard (1678–1761), the father of the modern dentistry. *G. Tsoucalas, M. Karamanou, G. Generalis, F. Marineli, G. Androutsos* 146

Πρωτοπαθής χολική κίρρωση Από την παθογένεια στη θεραπεία

Ευθ. Αραπογιάννη, Ευ. Χολόγκιτας

Δ' Παθολογική Κλινική, ΓΝ Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η Πρωτοπαθής Χολική Κίρρωση (ΠΧΚ) είναι μια χρόνια χολοστατική νόσος του ήπατος που αφορά κυρίως σε γυναίκες μέσης ηλικίας και χαρακτηρίζεται από την παρουσία θετικών αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων (AMA). Στην παθογένεια της νόσου θεωρείται ότι εμπλέκεται συνδυασμός γενετικών παραγόντων και περιβαλλοντικών ερεθισμάτων. Η διάγνωση τίθεται όταν πληρούνται δύο από τα ακόλουθα τρία κριτήρια: (α) βιοχημικά ευρήματα χολόστασης (αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και γ-GT), (β) παρουσία θετικών AMA και (γ) ύπαρξη ιστολογικών ευρημάτων στη βιοψία του ήπατος συμβατών με ΠΧΚ. Οι ασθενείς είναι συνήθως ασυμπτωματικοί, ενώ η κόπωση και ο κνησμός αποτελούν τα δύο πιο συχνά συμπτώματα της νόσου. Η κίρρωση αναπτύσσεται σε προχωρημένα στάδια, ενώ πυλαία υπέρταση μπορεί να εμφανιστεί και σε προ-κίρρωτικό στάδιο. Για τη θεραπεία της νόσου, το αρκτοδεοξυχολικό οξύ (UDCA) σε δοσολογία 13–15 mg/kg/ημέρα είναι το μοναδικό εγκεκριμένο φάρμακο. Σε ασθενείς με μη ικανοποιητική βιοχημική ανταπόκριση στο UDCA μπορεί να δοκιμασθούν και άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες στα πλαίσια κλινικών μελετών. Τέλος, η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί τη μοναδική αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

Λέξεις ευρετηρίου Πρωτοπαθής χολική κίρρωση, χρόνια χολοστατικά νοσήματα, αρκτοδεοξυχολικό οξύ.

Αλληλογραφία: Ευ. Χολόγκιτας, ΓΝ Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Κωνσταντινουπόλεως 49, 546 42 Θεσσαλονίκη
e-mail: cholongitas@yahoo.gr

Primary biliary cirrhosis From pathogenesis to treatment

E. Arapogianni, Ev. Cholongitas

4th Department of Internal Medicine, “Hippokration” General Hospital of Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

ABSTRACT Primary biliary cirrhosis (PBC) is a chronic inflammatory autoimmune liver disease that primarily affects women and is characterized by high titer of serum anti mitochondrial antibodies (AMA). The development of PBC is attributed to genetic factors interacting with environmental triggers. The diagnosis of PBC is documented with the presence of the following three criteria: (a) biochemical evidence of cholestasis based mainly on γ-GT and alkaline phosphatase elevation, (b) high titer of AMA in serum and (c) Liver biopsy showing florid bile duct lesions and cholestasis. Patients are usually asymptomatic at the time of diagnosis. Fatigue and pruritus are the two most frequent symptoms. Cirrhosis develops in later stages. Ursodeoxycholic acid (UDCA) is the treatment of choice and should be administered at a recommended dose of 13–15 mg/kg/day, per os. Patients with inadequately response to UDCA therapy may need additional medical therapy, but further studies are needed for final conclusions. Finally, liver transplantation is the only effective treatment for patients with decompensated cirrhosis.

Key words Primary biliary cirrhosis, chronic cholestatic syndrome, ursodeoxycholic acid.

Corresponding author: Ev. Cholongitas, “Hippokration” General Hospital of Thessaloniki, 49 Konstantinoupoleos street, GR-546 42 Thessaloniki, Greece
e-mail: cholongitas@yahoo.gr

1. Εισαγωγή

Η πρωτοπαθής χολική κίρρωση (ΠΧΚ) (primary biliary cirrhosis, PBC) είναι μία χρόνια χολοστατική νόσος του ήπατος, η οποία χαρακτηρίζεται από καταστροφή των μικρού και μεσαίου μεγέθους χολαγγείων. Πρέπει να τονιστεί ότι παρά το όνομα της νόσου, δεν πάσχουν όλοι οι ασθενείς με ΠΧΚ από κίρρωση, αλλά η τελευταία εγκαθίσταται κατά τα τελικά στάδια της νόσου, όπως συμβαίνει και σε άλλες χρόνιες ηπατοπάθειες. Μεταξύ των ιστολογικών ευρημάτων της νόσου περιλαμβάνονται η απώλεια των επιθηλιακών κυττάρων των χοληφόρων και των μικρών ενδοηπατικών χολαγγείων με πυλαία διήθηση από T και B-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, ηωσινόφιλα και κύτταρα φυσικούς φονείς.^{1,2} Τα τελευταία έτη έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου αλλά και την καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών που πάσχουν από ΠΧΚ. Αν και η πλήρης βιβλιογραφική κάλυψη όλων των πτυχών που αφορούν στη νόσο είναι πρακτικά αδύνατο να γίνει σε λίγες σελίδες, σκοπός της ανασκόπησης που ακολουθεί είναι η αναφορά των κυριότερων σύγχρονων δεδομένων σχετικών με την επιδημιολογία, παθογένεια, διάγνωση, φυσική πορεία και θεραπεία της ΠΧΚ.

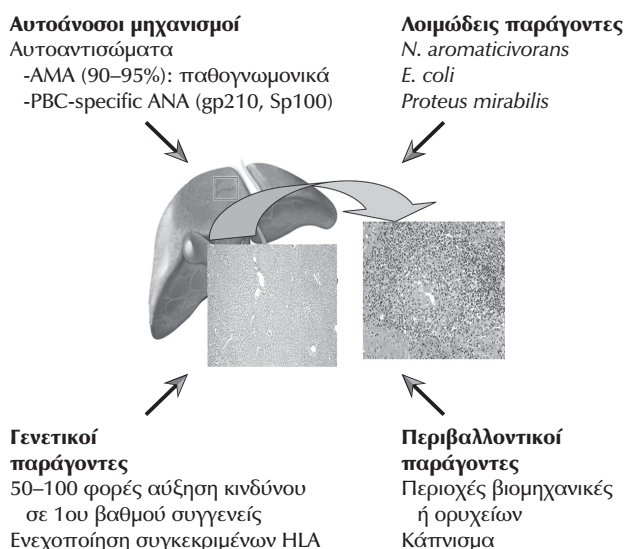
2. Επιδημιολογία

Όπως και σε άλλα νοσήματα αυτοάνοσης αιτιολογίας, η ΠΧΚ εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες (αναλογία 10:1, αντιστοίχως).³ Η ΠΧΚ εμφανίζεται συνήθως κατά την 5η δεκαετία και πολύ σπάνια σε άτομα μικρότερα των 25 ετών.³ Αρχικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν μεταξύ του 1974 και 1986 ανέφεραν επιπολασμό από 23,1 έως 128 περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού.^{4,5} Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν καταγράψει αύξηση της συχνότητας της νόσου, με επιπολασμό μεταξύ 6,7 έως 402 περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού.⁶⁻¹⁷ Πολλές ερμηνείες έχουν προταθεί γι' αυτή την αύξηση, όπως είναι η μεγαλύτερη έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση της νόσου, η γήρανση του πληθυσμού, η αυξημένη επιβίωση των ήδη διαγνωσμένων ασθενών, η έγκαιρη διάγνωση και η κλινική υποψία που οδηγεί σε συχνότερη διάγνωση της νόσου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η αύξηση της καταγραφής περιστατικών σε περιοχές υψηλών συγκεντρώσεων τοξικών αποβλήτων και ατμοσφαιρικών ρύπων.¹²

Η αυξημένη επιβίωση των ήδη διαγνωσμένων ασθενών, η έγκαιρη διάγνωση και η κλινική υποψία που οδηγεί σε συχνότερη διάγνωση της νόσου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η αύξηση της καταγραφής περιστατικών σε περιοχές υψηλών συγκεντρώσεων τοξικών αποβλήτων και ατμοσφαιρικών ρύπων.¹²

3. Παθογένεια

Οι ακριβείς μηχανισμοί που σχετίζονται με την παθογένεια της ΠΧΚ δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί (εικ. 1). Ωστόσο, φαίνεται ότι η νόσος μπορεί να εμφανιστεί με την επίδραση συνδυασμού γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η συμμετοχή των αυτοάνοσων μηχανισμών στην παθογένεια της νόσου αναδεικνύεται από την ανίχνευση των αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων (AMA), τα οποία είναι παθογνωμονικά για τη νόσο, καθώς ανευρίσκονται στο 90–95% των ασθενών με ΠΧΚ.¹³ Υποστηρίζεται ότι στο υπόλοιπο 5–10% των ασθενών με ΠΧΚ και μη ανιχνεύσιμα AMA, το αποτέλεσμα εξαρτάται από την ευαισθησία της μεθόδου. Κατά κανόνα ανιχνεύονται T-λεμφοκύτταρα με αντιγονική ειδικότητα ίδια με αυτή των AMA.¹⁴ Τα AMA έχουν ως στόχο μια οικογένεια ενζύμων της 2-οξο-οξικής αφυδρογονάσης που εδράζονται στην έσω μιτοχονδριακή



Εικόνα 1. Κυριότεροι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεια της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης (PBC). AMA: αντιμιτοχονδριακά αντισώματα, ANA: αντιπυρηνικά αντισώματα

μεμβράνη και περιλαμβάνουν συνηθέστερα την πυροσταφυλική αφυδρογονάση (PDC-E2), και σπανιότερα τη διακλαδισμένη άλυσσο της 2-οξο-οξικής αφυδρογονάσης και τη 2-οξο-γλουταρική οξική αφυδρογονάση. Η λειτουργία αυτών των ενζύμων σχετίζεται με την οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση των κετοξέων.^{15,16}

Τόσο η μέθοδος του ανοσοφθορισμού όσο και η ELISA χρησιμοποιούνται στην ανίχνευση της παρουσίας των AMA. Η διαδικασία με την οποία τα ένζυμα της 2-οξο-οξικής αφυδρογονάσης καθίστανται αντιγονικός στόχος των AMA έχει μελετηθεί εκτενώς και διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί έχουν προταθεί, συμπεριλαμβανομένου της μοριακής μίμησης, της δημιουργίας «νεο-αντιγόνων» μετά από τη μεσολάβηση ξενοβιοτικών ουσιών και της απελευθέρωσης άθικτων ανοσοποιητικών επιτόπων μετά την απόπτωση των χολαγγειοκυττάρων.¹⁷ Πρόσφατα δεδομένα προτείνουν την πρόκληση «αυτοάνοσης επίθεσης» εξαιτίας της παρουσίας άθικτων μορίων PDC-E2 εντός των αποπτωτικών σωματίων των χολαγγειοκυττάρων.¹⁸ Ενδεχομένως, οποιοσδήποτε συνδυασμός των παραπάνω μηχανισμών μπορεί να οδηγήσει στην έναρξη ενός αυτοάνοσου καταρράκτη, το τελικό αποτέλεσμα του οποίου εξαρτάται από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες και το γενετικό υπόβαθρο του ασθενούς.

3.1. Γενετικοί παράγοντες

Η ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης στην εμφάνιση της ΠΧΚ διαφαίνεται από τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της νόσου μεταξύ των μονοζυγωτικών διδύμων.¹⁹ καθώς και από τη συχνότερη ύπαρξη άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως είναι η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, το σύνδρομο CREST και η μυασθένεια Gravis, σε ασθενείς με ΠΧΚ, αλλά και μεταξύ των μελών των οικογενειών τους.²⁰ Η συχνότητα της οικογενούς ΠΧΚ κυμαίνεται από 1–6,4%, ποσοστό που είναι σημαντικά υψηλότερο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.²¹ Υπολογίζεται ότι περίπου 10% των συγγενών 1ου βαθμού των ασθενών με ΠΧΚ έχουν θετικά AMA, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της κληρονομικής προδιάθεσης στην εμφάνιση της νόσου.²²

Όπως και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει την ύπαρξη συγκεκριμένων

κριμένων HLA γονιδίων με την εμφάνιση της ΠΧΚ, όπως είναι τα μόρια τάξης II DRB1*08, ειδικότερα το DRB1*0801 στους Καυκάσιους της Ευρώπης και της Νότια Αμερικής²³ και τα DRB1*0803 στους Ιάπωνες.²⁴ Επίσης, αλληλόμορφες παραλλαγές των MHC τάξης II (DR, DQ), στοιχεία της φυσικής (C4*Q0, C4B*2, NRAMP1/SLC11A1, MBL, VDR) και της ειδικής ανοσίας (CTLA4, IL beta, TNF alpha, IL12A, IL12RB2), έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με την ΠΧΚ.²⁵ Έχει προταθεί ο πιθανός ρόλος αλληλόμορφων παραλλαγών του συστήματος ανοσίας, που αφορούν κυρίως στη διαδικασία έναρξης και/ή διαιώνισης της φλεγμονώδους διαδικασίας. Το A αλληλόμορφο του G/A πολυμορφισμού στη θέση 308 του υποκινητή του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF) έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη έκφραση του TNF.²⁶ Οι Gordon et al²⁷ υποστηρίζουν ότι η μεταφορά του 308A αλληλόμορφου παρατηρείται λιγότερο συχνά σε ασθενείς με ΠΧΚ, σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, αλλά μεταγενέστερες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα.^{28,29} Γενετικές παραλλαγές σε δύο γονίδια της ιντερλευκίνης (IL)-12, μίας κυτταροκίνης που είναι σημαντική στην Th1 ανοσιακή απάντηση, θεωρείται ότι αυξάνουν την προδιάθεση της εμφάνισης της νόσου.²⁵ Το αντιγόνο CTLA4 των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων κωδικοποιεί έναν ανοσοϋποδοχέα, ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική ανοχή και στην παρεμπόδιση αυτοανοσίας, μέσω αναστολής της δραστηριότητας των T-κυττάρων. Γενετικές παραλλαγές του CTLA έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση σειράς αυτοάνοσων νοσημάτων, μεταξύ των οποίων και της ΠΧΚ.^{29–31}

Γενετικές παραλλαγές στην αλληλουχία των εξονίων των τριών γονιδίων της κερατίνης (K8/K18/K19), τα οποία εκφράζονται στα επιθηλιακά κύτταρα των χοληφόρων, ανιχνεύονται συχνότερα σε ασθενείς με PBC, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, γεγονός που υποδηλώνει πιθανή απουσία της προστατευτικής δράσης αυτών των γονιδίων στους συγκεκριμένους ασθενείς.³² Παρά τα πολλαπλά ευρήματα και τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για την καλύτερη κατανόηση των γενετικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου.

3.2. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Εκτιμάται ότι η έκθεση σε συγκεκριμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες, ατόμων με γενετική προδιάθεση, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση της ΠΧΚ. Μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων, τα ξενοβιοτικά και οι μικροβιακοί παράγοντες έχουν μελετηθεί περισσότερο στην παθογένεια της ΠΧΚ.^{33,34}

Τα ξενοβιοτικά είναι ουσίες άγνωστες στον ανθρώπινο οργανισμό, τα οποία μπορούν να οδηγήσουν στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων μέσω της μετατροπής μοριακών δομών του ανθρώπινου οργανισμού σε νεοαντιγόνα. Με άλλα λόγια, τα ξενοβιοτικά οδηγούν στην παραγωγή τροποποιημένων ανθρώπινων πρωτεϊνών, οι οποίες αναγνωρίζονται ως «ξένες», με αποτέλεσμα την αυτοάνοση απάντηση. Για παράδειγμα, παρατηρήθηκε παραγωγή AMA όταν ένας αλογονωμένος οργανικός παράγοντας συνδέονταν με έναν συγκεκριμένο μιτοχονδριακό επίτοπο.³⁵ Πιο πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι AMA από ασθενείς με ΠΧΚ στρέφονταν εναντίον συγκεκριμένων οργανικών οξέων χωρίς να παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίδραση με τη μητρική μορφή του PDC-E2. Το εύρημα αυτό είναι πολύ ενδιαφέρον, καθώς αυτά τα οργανικά οξέα δεν υπάρχουν φυσιολογικά στον ανθρώπινο οργανισμό, αλλά αποτελούν συστατικά διαφόρων καλλυντικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένου του βερνικιού νυχιών.³⁶

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναδείξει τη σημασία σειράς μικροβιακών παραγόντων στην παθογένεια της ΠΧΚ.³⁷ Για παράδειγμα, οι ασθενείς με ΠΧΚ αναφέρουν συχνότερα υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού και/ή γενετικού συστήματος σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Θεωρείται ότι η μοριακή μίμηση αποτελεί τον βασικό μηχανισμό με τον οποίο οι μικροβιακοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν την παραγωγή αυτοαντισωμάτων σε ποικίλα αυτοάνοσα νοσήματα, συμπεριλαμβανομένης της ΠΧΚ, δηλαδή μέσω της ομοιότητας της αλληλουχίας αμινοξέων μεταξύ των μικροβίων και του ανθρώπινου οργανισμού. Εκτός από την *E. coli*, που αποτελεί και το συχνότερο μικροβιακό παράγοντα ουρολοιμώξεων, σημαντικός αριθμός άλλων βακτηρίων έχει

ενοχοποιηθεί στην παραγωγή AMA, όπως *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella minnesota*, *Mycobacterium gordonae* και *Trypanosoma brucei*.³⁷ Πρόσφατα, το Gram αρνητικό βακτήριο *Novosphingobium aromaticivorans*, θεωρείται ο ιδανικός μικροβιακός παράγοντας «επαγωγής» της ΠΧΚ για δύο λόγους: (α) περιέχει δύο πρωτεΐνες με την υψηλότερου βαθμού ομολογία με την PDC-E2 σε σχέση με τους υπόλοιπους μικροβιακούς παράγοντες, και (β) μπορεί να μεταβολίσει οργανικά μόρια και ιοτρογόνα τροποποιώντας την αντιγονική τους δομή.³⁸ Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ο *N. aromaticivorans* εμφανίζει πολύ έντονη αντιδραστικότητα (έως και 1000 φορές μεγαλύτερη απ' ό,τι η *E. coli*) με τον ορό ασθενών με ΠΧΚ, αλλά καμία με τον ορό υγιών μαρτύρων.³⁸ Τέλος, αν και ο ανθρώπινος βρετροϊός έχει απομονωθεί από το ήπαρ ασθενών με ΠΧΚ και ορισμένοι ερευνητές ανέφεραν βελτίωση της ηπατικής βιοχημείας μετά από χορήγηση αντι-ιικής αγωγής σε ασθενείς με ΠΧΚ, αλλά πρόσφατες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα.³⁹⁻⁴⁰

Συνήθειες και τρόπος ζωής έχουν επίσης ενοχοποιηθεί στην αιτιολογία της PBC. Ασθενείς με ΠΧΚ έχουν υψηλότερη συχνότητα με ιστορικό καπνίσματος, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες (76% έναντι 57%, αντιστοίχως).⁴¹⁻⁴³ Έχει προταθεί ότι ορισμένες χημικές ουσίες που βρίσκονται στον καπνό του τσιγάρου, μπορούν να διεγείρουν την κυτταρική ανοσία των ασθενών με ΠΧΚ.⁴² Τέλος, σύμφωνα με παλαιότερη μελέτη, οι ασθενείς με ιστορικό χειρουργικής επέμβασης, πιθανόν λόγω των φαρμακευτικών ουσιών που χορηγούνται κατά τη γενική αναισθησία, έχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.⁴³

4. Διάγνωση

Η διάγνωση της ΠΧΚ πρέπει να τίθεται στο ασυμπτωματικό στάδιο, πριν δηλαδή ο ασθενής εμφανίσει κάποια από τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Ο κνησμός αποτελεί τη συχνότερη κλινική εκδήλωση. Υπολογίζεται ότι τα τελευταία χρόνια πάνω από το 50% των ασθενών με ΠΧΚ

είναι ασυμπτωματικοί κατά τη διάγνωση της νόσου. Η φυσική εξέταση είναι συνήθως χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα. Περιστασιακά, εμφανίζονται ξανθελάσματα και ξανθώματα λόγω της υπερλιπιδαιμίας. Αραχνοειδείς ευρυαγγείες και σπληνομεγαλία παρατηρούνται σε προχωρημένο στάδιο με την εγκατάσταση πυλαίας υπέρτασης. Ο ίκτερος αποτελεί όψιμο εύρημα και υποδηλώνει προχωρημένη ηπατική νόσο.

Η υποψία της ΠΧΚ θα πρέπει να τίθεται σε κάθε ασθενή με χρόνια χολόσταση και αφού αποκλειστούν άλλα χρόνια νοσήματα του ήπατος. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες,⁴⁴ η διάγνωση μπορεί να τεθεί όταν πληρούνται δύο από τα ακόλουθα τρία κριτήρια: (α) βιοχημικές ενδείξεις χολόστασης, συνήθως αυξημένα επίπεδα γ-GT και αλκαλικής φωσφατάσης τουλάχιστον 2 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής, (β) παρουσία θετικών αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων (AMA) σε τίτλο $\geq 1/40$, (γ) ιστολογικά ευρήματα βιοψίας ήπατος συμβατά με ΠΧΚ.

Οι ασθενείς με ΠΧΚ εμφανίζουν διαταραχές χολοστατικού τύπου με αυξημένα επίπεδα γ-GT και αλκαλικής φωσφατάσης, μέτρια αύξηση αμινοτρανσφερασών και αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρινών, κυρίως των IgM. Ο βαθμός των διαταραχών της ηπατικής βιοχημείας φαίνεται ότι σχετίζεται με το στάδιο της νόσου και τη βαρύτητα των ιστολογικών βλαβών.^{45,46} Έτσι, σε ασθενείς με ΠΧΚ χωρίς εγκατεστημένη κίρρωση, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης σχετίζεται με τη βαρύτητα της χολαγγειοπενίας, ενώ η αύξηση των αμινοτρανσφερασών και των IgG ανοσοσφαιρινών του ορού αντικατοπτρίζει κυρίως τον βαθμό της περιπυλαίας και λοβιδιακής νέκρωσης και φλεγμονής. Να σημειωθεί ότι η αύξηση της χολερυθρίνης παρατηρείται σε προχωρημένα στάδια της νόσου, ενώ μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων και της λευκωματίνης ορού αποτελούν δείκτες ανάπτυξης κίρρωσης, σπληνομεγαλίας και πυλαίας υπέρτασης.^{45,46} Όπως και σε άλλα χρόνια χολοστατικά νοσήματα, τα επίπεδα της χοληστερόλης είναι συνήθως αυξημένα.⁴⁷

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα AMA ανιχνεύονται στο 90–95% περίπου των ασθενών με ΠΧΚ, ενώ αντιπυρηνικά (ANA) και αντισώματα έναντι των λείων μυϊκών ινών (SMA) ανευρίσκονται στο

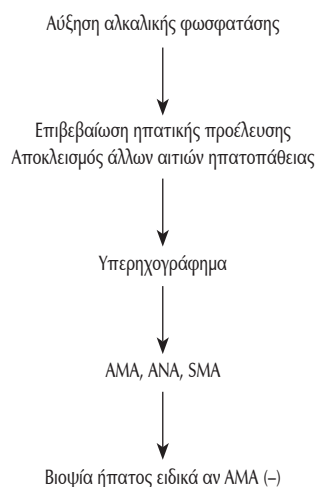
50% των ασθενών.⁴⁸ Συνεπώς, περίπου 5–10% των ασθενών πάσχουν από ΠΧΚ με αρνητικά AMA. Οι τελευταίοι θεωρούνταν ότι έπασχαν από «αυτοάνοση χολαγγειίτιδα», αλλά σήμερα ο όρος αυτός έχει αντικατασταθεί από τον όρο «ΠΧΚ με αρνητικά AMA». Ο τίτλος των AMA δεν έχει σημασία στη διάγνωση ή την κλινική πορεία της νόσου. Σε αρκετούς ασθενείς, αντιπυρηνικά αντισώματα εναντίον του πρωτεϊνικού σώματος ή των ενθυλακωμένων πρωτεϊνών του πυρήνα, όπως είναι τα anti-SP100 και anti-GP210, τα οποία εμφανίζονται στον έμμεσο ανοσοφθορισμό ως πολλαπλές πυρηνικές κουκκίδες και περιπυρηνικές ζώνες, αντιστοίχως, έχουν χαμηλή ευαισθησία αλλά άριστη ειδικότητα (>95%) σε ασθενείς με ΠΧΚ. Συνεπώς, η ανίχνευσή τους είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διάγνωση της ΠΧΚ με αρνητικά AMA.^{49–52} Εναλλακτικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα αντι-AMA-M2 (anti-PDC-E2, σύμπλεγμα 2-οξο-γλουταρικής οξικής δεϋδρογονάσης).^{53,54}

Η βιοψία ήπατος είναι απαραίτητη στη διάγνωση της νόσου κυρίως επί απουσίας AMA και για τον αποκλεισμό άλλων νοσημάτων του ήπατος, όπως είναι η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα με προσβολή μόνο των μικρών χολαγγείων. Η αξία της βιοψίας ήπατος στην πρόγνωση της νόσου δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί. Στα ιστολογικά ευρήματα της νόσου περιλαμβάνονται η ύπαρξη μη διαπυρηνικής χολαγγειίτιδας. Στην πρόκληση των βλαβών συμμετέχουν πλασματοκύτταρα, μακροφάγα, και πολυμορφοπύρρηνα (ιδιαίτερα ηωσινόφιλα).⁵⁵ Το μήκος του βιοψικού τεμαχίου ήπατος είναι σημαντικό για την ακριβή εκτίμηση της βαρύτητας των ιστολογικών βλαβών. Τουλάχιστον 10–15 πυλαία διαστήματα θεωρούνται απαραίτητα για την ακριβή εκτίμηση της χολαγγειοπενίας. Οι ιστολογικές βλάβες διακρίνονται σε τέσσερα στάδια. Το στάδιο I χαρακτηρίζεται από πυλαία φλεγμονή που περιορίζεται στα πυλαία διαστήματα. Στο στάδιο II υπάρχει επέκταση της περιπυλαίας βλάβης στα ηπατικά λόβια. Το στάδιο III χαρακτηρίζεται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής δομής του ήπατος με ίνωση. Το στάδιο IV ορίζεται ως κίρρωση με παρουσία αναγεννητικών όζων.⁵⁶

Από τις απεικονιστικές εξετάσεις, το υπερηχογράφημα ήπατος αποτελεί την πιο απλή και οικονομική προσέγγιση για την εκτίμηση του ήπατος και του χοληφόρου δένδρου, και θα πρέπει να διενεργείται σε όλους τους ασθενείς με βιοχημικά ευρήματα χολόστασης. Η μαγνητική χολαγγειογραφία είναι μια χρήσιμη επιλογή για τον αποκλεισμό της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας ή άλλων χολοστατικών νοσημάτων. Η ελαστογραφία ήπατος (Fibroscan) για τη μη επεμβατική εκτίμηση του βαθμού της ηπατικής ίνωσης, έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΠΧΚ⁵⁷ με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αλλά δεν έχει λάβει ακόμα έγκριση από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA). Ένας αλγόριθμος στη διαγνωστική προσέγγιση της ΠΧΚ παρουσιάζεται στην εικόνα 2.

5. Κλινικές εκδηλώσεις

Όπως αναφέρθηκε, τα τελευταία έτη η διάγνωση της ΠΧΚ τίθεται συνήθως πριν ο ασθενής εμφανίσει κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Ο κνησμός και η κόπωση είναι τα συχνότερα πρώιμα συμπτώματα. Η κόπωση είναι το πιο συχνό, αν και μη ειδικό σύμπτωμα (ως και 78% των ασθενών με ΠΧΚ)⁵⁶⁻⁶⁵ και μπορεί να επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής.^{64,65} Δεν σχετίζεται με τη βαρύτητα, το ιστολογικό στάδιο ή τη διάρκεια



Εικόνα 2. Βασικός αλγόριθμος στη διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με πρωτοπαθή χολική κίρρωση. AMA: αντιμιτοχονδριακά αντισώματα, ANA: αντιπυρηνικά αντισώματα, SMA: αντισώματα έναντι των λείων μυϊκών ινών

της νόσου, αλλά μπορεί να αποτελεί αρνητικό προγνωστικό δείκτη επιβίωσης.⁶⁶ Τα ακριβή αίτια της κόπωσης παραμένουν άγνωστα, αν και πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι πιθανόν να σχετίζεται με την παρουσία δυσαυτονομικής νευροπάθειας.⁶⁷ Στη διαφορική διάγνωση θα πρέπει να τεθεί η ύπαρξη υποθυρεοειδισμού, ο οποίος εμφανίζεται περίπου στο 20% των ασθενών με ΠΧΚ.^{68,69}

Ο κνησμός είναι πιο ειδικό σύμπτωμα και σε παλαιότερες μελέτες αναφέρεται ότι εμφανίζεται στο 20-70% των ασθενών με ΠΧΚ. Μπορεί να είναι εντοπισμένος ή σε όλο το σώμα, συνήθως επιδεινώνεται κατά τη διάρκεια της νύχτας, κατά την κατάκλιση, μετά από επαφή με μάλλινα υφάσματα, με τη θερμότητα και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Χαρακτηριστικά, η ένταση του κνησμού μπορεί να μειωθεί με την πάροδο του χρόνου⁷⁰ ειδικά μετά την εγκατάσταση κίρρωσης ή τελικού σταδίου ηπατικής ανεπάρκειας. Τα ακριβή αίτια του κνησμού δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί.⁷¹ Έχει προταθεί ότι οφείλεται στη χολόσταση⁷² ή τη διέγερση του συστήματος των οπιοειδών.⁷³ Άλλα συμπτώματα που μπορεί να εμφανίζουν οι ασθενείς με ΠΧΚ είναι το σύνδρομο sicca (αίσθημα ξηρότητας οφθαλμών και στόματος) και πολύ σπανιότερα η δερματική ασβέσωση, το φαινόμενο Raynaud και η δυσφαγία στα πλαίσια του συνδρόμου CREST.

Όπως και σε άλλα χρόνια νοσήματα του ήπατος, η κίρρωση εμφανίζεται σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Αντιθέτως, η πυλαία υπέρταση μπορεί να αναπτυχθεί και σε προ-κίρρωτικό στάδιο, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αιμορραγίας από οισοφαγικούς ή γαστρικούς κισσούς. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην παρουσία οζώδους αναγεννητικής υπερπλασίας που οδηγεί στην απόφραξη των πυλαίων φλεβιδίων και την εμφάνιση πυλαίας υπέρτασης.^{74,75} Συνεπώς, οι ασθενείς μπορεί να έχουν πολύ καλή επιβίωση αρκετά χρόνια μετά την εκδήλωση κισσορραγίας.^{74,76} Ο ασκίτης και η ηπατική εγκεφαλοπάθεια αναπτύσσονται σε ασθενείς με προχωρημένα στάδια ηπατικής νόσου.

Υπολογίζεται ότι άνω του 1/3 των ασθενών με ΠΧΚ πάσχει από οστεοπόρωση.^{77,78} Ο σχετικός κίνδυνος οστεοπόρωσης ασθενών με ΠΧΚ είναι

4,4 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό αντίστοιχης ηλικίας και φύλου.⁷⁷ Οι ασθενείς είναι συνήθως ασυμπτωματικοί, ενώ η ύπαρξη βαριάς οστεοπόρωσης με οστικά κατάγματα είναι πλέον σπάνια.⁷⁹⁻⁸¹ Η οστεοπόρωση δεν σχετίζεται με ειδικά εργαστηριακά ευρήματα και επιβεβαιώνεται με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας. Τα ακριβή αίτια της οστεοπόρωσης παραμένουν άγνωστα. Οι ασθενείς με ΠΧΚ φαίνεται να έχουν οστεοπόρωση χαμηλού “turnover”, όπου υπάρχει αναστολή του οστικού σχηματισμού, ενώ η οστική απορρόφηση είναι χαμηλή ή φυσιολογική.^{79,82,83} Ο μεταβολισμός της βιταμίνης D είναι φυσιολογικός σε ασθενείς με ΠΧΚ, εκτός αυτών με ίκτερο και προχωρημένη ηπατική νόσο.⁸⁴⁻⁸⁶

Οι ασθενείς με ΠΧΚ έχουν αυξημένα λιπίδια ορού.⁸⁷ Ο μηχανισμός της υπερλιπιδαιμίας είναι διαφορετικός σε σχέση με άλλα μη ηπατικά νοσήματα. Η HDL-χοληστερόλη είναι δυσανάλογα αυξημένη σε σύγκριση με την LDL-χοληστερόλη, ενώ παρατηρούνται ασυνήθη λιποπρωτεϊνικά μόρια, όπως η λιποπρωτεΐνη X.⁸⁸ Τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης στο αίμα των ασθενών μπορεί να κυμαίνονται από 120 έως πολύ υψηλότερα των 1000 mg/dL.⁸⁸ Παρά την υπερλιπιδαιμία, οι ασθενείς με ΠΧΚ δεν παρουσιάζουν υψηλή θνητότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα, εκτός αν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες υψηλού κινδύνου (κάπνισμα, παχυσαρκία).^{89,90}

Τέλος, παρά τη μειωμένη έκκριση χολικών οξέων που σχετίζεται με δυσαπορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών (A, D, E, K), δεν παρατηρείται συχνά υποβιταμίνωση, κλινικά σημαντική.^{91,92} Όπως και σε άλλα χρόνια ηπατικά νοσήματα, τα επίπεδα της 25-OH βιταμίνης D και 1,25(OH)₂ βιταμίνης D στον ορό είναι συνήθως χαμηλότερα σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Η βαρύτητα της ηπατικής νόσου σχετίζεται με συχνότερη και βαρύτερη ανεπάρκεια βιταμίνης D. Σήμερα, οι περισσότεροι ασθενείς με ΠΧΚ δεν έχουν έλλειψη βιταμίνης D, λόγω της χορήγησης συμπληρωμάτων συνδυασμού με ασβέστιο για την πρόληψη της οστεοπόρωσης. Χαμηλά επίπεδα των βιταμινών A, D, E και K προκαλούν νυκτωπία, οστεοπενία, νευρολογικές διαταραχές και παράταση του χρόνου προθρομβίνης.^{93,94}

6. Εκτίμηση του ασθενούς και κλινική πορεία της νόσου

Οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος θα πρέπει να αναγνωρίζονται και να θεραπεύονται.⁹⁵ Οι συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΠΧΚ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου ή άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, γι' αυτό θα πρέπει να ενημερώνονται και να αξιολογούνται ανάλογα. Για παράδειγμα, οι συγγενείς με θετικά AMA χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα θα πρέπει να τεθούν σε περιοδικό έλεγχο της ηπατικής βιοχημείας για την έγκαιρη διάγνωση της ΠΧΚ.

Επίσης θα πρέπει να εξετάζεται ο ασθενής για συμπτώματα και σημεία πυλαίας υπέρτασης, όπως η σπληνομεγαλία με παρουσία θρομβοπενίας ή παγκυτταροπενίας, παράταση του χρόνου προθρομβίνης και χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης. Οι ασθενείς με αυτά τα ευρήματα θα πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδικό ενδοσκοπικό έλεγχο για κισσούς οισοφάγου και να αντιμετωπίζονται ανάλογα, καθώς και σε περιοδικό έλεγχο με τις κατάλληλες απεικονιστικές τεχνικές (υπερηχογράφημα ήπατος) για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Η κόπωση και ο κνησμός πρέπει να αντιμετωπίζονται όταν επηρεάζουν την ποιότητα ζωής. Τα επίπεδα της χολερυθρίνης του ορού αποτελούν αρνητικό προγνωστικό δείκτη επιβίωσης. Για παράδειγμα, ήπια αύξηση των επιπέδων χολερυθρίνης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σημαντικής ίνωσης ή κίρρωσης τα επόμενα 10 έτη.⁹⁵

Ο ρυθμός εξέλιξης της νόσου ποικίλλει. Υπολογίζεται ότι 20% των ασθενών χωρίς θεραπεία παραμένουν ασυμπτωματικοί τα επόμενα 10 έτη. Η χορήγηση του αρκτοδεοξυχολικού οξέος (UDCA) σε ασθενείς με ΠΧΚ σχετίζεται με βελτίωση της βιοχημικής εικόνας και ίσως σταθεροποίηση της νόσου, αλλά δεν έχει αποδειχθεί να επηρεάζει σημαντικά τη φυσική ιστορία της νόσου. Επιπρόσθετα, η βιοχημική ανταπόκριση στο UDCA σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση. Ασθενείς οι οποίοι μετά από ένα έτος χορήγησης UDCA παρουσιάζουν μείωση των επιπέδων της γ-GT και αλκαλικής φωσφατάσης, της ασπαρτι-

κής αμινοτρανσφεράσης και της ολικής χολερυθρίνης (<1 mg/dL), έχουν ικανοποιητική δεκαετή επιβίωση, παρόμοια με τον υγιή πληθυσμό.^{96,97}

7. Θεραπεία

Το αρκτοδεοξυχολικό οξύ (UDCA) σε δοσολογία 13–15 mg/kg/ημέρα από το στόμα είναι η μοναδική εγκεκριμένη θεραπεία της ΠΧΚ. Το UDCA φαίνεται ότι μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση και να μειώσει την ανάγκη για μεταμόσχευση ήπατος,⁹⁸ ιδιαίτερα σε ασθενείς που ξεκινούν τη θεραπεία ενώ βρίσκονται σε πρώιμα στάδια της νόσου.⁹⁹ Δοσολογία υψηλότερη των 13–15 mg/kg/ημέρα δεν έχει κανένα πρόσθετο όφελος για τον ασθενή. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του UDCA ανάλογα με την ηπατική ή νεφρική λειτουργία. Βελτίωση της ηπατικής βιοχημείας αναμένεται από τις πρώτες εβδομάδες χορήγησης. Περίπου 20% των ασθενών θα έχουν ομαλοποίηση των βιοχημικών εξετάσεων μετά από 2 έτη χορήγησης⁹⁵ και ένα επιπλέον 15% στα επόμενα 3 έτη. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας εκτιμάται με βάση τη μείωση της γ-GT, της αλκαλικής φωσφατάσης και της κλίμακας Mayo. Το τελευταίο είναι ένα μαθηματικό μοντέλο πρόγνωσης επιβίωσης των ασθενών με ΠΧΚ, που υπολογίζεται με βάση την ηλικία, τη λευκωματίνη, την ολική χολερυθρίνη, τον χρόνο προθρομβίνης και την παρουσία ή όχι ασκίτη [Mayo risk score = 0,871 (χολερυθρίνη, σε mg/dL) – 2,53 loge (λευκωματίνη, σε g/dL) + 0,039 (ηλικία, σε έτη) + 2,38 loge (χρόνος προθρομβίνης, σε sec) + 0,859 (ασκίτης: 0 αν δεν υπάρχει, 0,5 αν ελέγχεται με διουρητικά, 1 αν δεν ελέγχεται με διουρητικά)].¹⁰⁰

Η χορήγηση του UDCA σχετίζεται με μείωση της LDL-χοληστερόλης, μείωση του κινδύνου ανάπτυξης κιστών οισοφάγου και καθυστέρηση στην εξέλιξη των ιστολογικών βλαβών. Ωστόσο, το UDCA δεν φαίνεται να βελτιώνει την κόπωση, τον κνησμό και την οστική νόσο.¹⁰¹ Γενικά το UDCA θεωρείται ασφαλές φάρμακο με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η γαστρική δυσφορία, το αίσθημα καύσου, η αύξηση του σωματικού βάρους (συνολικά περίπου 2 kg) και πιο σπάνια μαλακά κόπρανα και αραίωση της κόπης.¹⁰² Η χολεστυραμίνη που χρησιμοποιείται για

τη μείωση του κνησμού μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση του UDCA, γι' αυτό θα πρέπει να χορηγείται με διαφορά 2–4 ωρών από τη λήψη του UDCA.

7.1. Πρόσθετες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Ασθενείς με μη ικανοποιητική βιοχημική ανταπόκριση στο UDCA αποτελούν πρόκληση για τον κλινικό ιατρό. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι αυτοί οι ασθενείς μπορούν να ωφεληθούν από την προσθήκη βουδεσονίδης 6–9 mg/ημέρα.¹⁰³ Αν και η μεθοτρεξάτη βελτίωσε την ηπατική βιοχημεία σε μη ανταποκρινόμενους στο UDCA ασθενείς, άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα.¹⁰⁴ Πιθανόν η μεθοτρεξάτη να είναι χρήσιμη σε ασθενείς που δεν έχουν αναπτύξει κίρρωση.¹⁰⁴ Τυχαιοποιημένες μελέτες χορήγησης κυκλοσπορίνης ως μονοθεραπεία στην ΠΧΚ έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα με βελτίωση της επιβίωσης,¹⁰⁵ αλλά παρατηρήθηκε υψηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών.¹⁰⁶ Σειρά φαρμάκων όπως η κολχικίνη, η χλωραμβουκίλη, η πενικιλλαμίνη, η αζαθειοπρίνη, η μυκοφαινόλη και η θαλιδομίδη έχουν δοκιμαστεί με πτωχά γενικά αποτελέσματα.¹⁰⁷

7.2. Μεταμόσχευση ήπατος

Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί τη μόνη αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Οι ασθενείς πρέπει να παραπέμπονται σε κέντρο μεταμόσχευσης ήπατος με: επίπεδα χολερυθρίνης άνω των 6 mg/dL, τιμές κλίμακας Mayo $\geq 7,8$ ή μοντέλο ηπατικής νόσου τελικού σταδίου (MELD) μεγαλύτερο του 12. Η νόσος μπορεί να υποτροπιάσει στο ηπατικό μόσχευμα σε ποσοστό που ανέρχεται στο 20% αλλά η υποτροπή αυτή δεν οδηγεί σε σημαντική δυσλειτουργία του μοσχεύματος ή σε επιδείνωση της επιβίωσης μετά τη μεταμόσχευση.^{108,109} Η υποτροπή μετά τη μεταμόσχευση είναι συχνότερη σε ασθενείς που έλαβαν ανοσοκατασταλτική αγωγή χωρίς κυκλοσπορίνη. Η ευεργετική επίδραση του UDCA σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με υποτροπή της νόσου δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.¹¹⁰

7.3. Θεραπεία των συμπτωμάτων και των επιπλοκών

Η χολεστυραμίνη χρησιμοποιείται ευρέως ως πρώτη θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση του κνησμού.¹¹¹ Η ριφαμπικίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε δοσολογία έως 600 mg/ημέρα, ωστόσο, μπορεί να προκαλέσει φαρμακευτική ηπατίτιδα.¹¹² Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις για τον κνησμό αποτελούν η σεβραλίνη και οι ανταγωνιστές των οπιοειδών (π.χ. ναλτρεξόνη).¹¹³ Η πλάσμαφαίρεση θα πρέπει να επιλέγεται όταν οι υπόλοιπες θεραπευτικές μέθοδοι αποτύχουν. Ο επίμονος μη ανταποκρινόμενος στη φαρμακευτική αγωγή κνησμός αποτελεί ένδειξη μεταμόσχευσης ήπατος.

Η μοδαφινίλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη ναρκοληψία, αναφέρεται ότι μειώνει το αίσθημα της κόπωσης.¹¹⁴ Χρησιμοποιείται σε δοσολογία έως 400 mg/ημέρα, είναι καλώς ανεκτή και πολύ αποτελεσματική, αλλά πιθανόν το όφελος σε μακροχρόνια χορήγηση να είναι λιγότερο εντυπωσιακό. Το UDCA προκαλεί κατά μέσο όρο 15–20% μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης μετά από ένα έτος θεραπείας.¹¹⁵ Όταν κριθεί απαραίτητη η αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας, οι στατίνες αποτελούν μια ασφαλή και αποτελεσματική επιλογή.¹¹⁶ Για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπενίας και οστεοπόρωσης συνιστώνται σωματική άσκηση, χορήγηση ασβεστίου, συμπληρώματα βιταμίνης D και διφωσφονικά (κυρίως αλενδρονάτη).⁴⁴

Βιβλιογραφία

- Yeaman SJ, Kirby JA, Jones DE. Autoreactive responses to pyruvate dehydrogenase complex in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Immunol Rev* 2000, 174:238–249
- Terasaki S, Nakanuma Y, Yamazaki M et al. Eosinophilic infiltration of the liver in primary biliary cirrhosis: a morphological study. *Hepatology* (Baltimore, MD) 1993, 17:206–212
- Hohenester S, Oude-Elferink RP, Beuers U. Primary biliary cirrhosis. *Semin Immunopathol* 2009, 31:283–307
- Hamlyn AN, Sherlock S. The epidemiology of primary biliary cirrhosis: a survey of mortality in England and Wales. *Gut* 1974, 15:473–479
- Hamlyn AN, Macklon AF, James O. Primary biliary cirrhosis: geographical clustering and symptomatic onset seasonality. *Gut* 1983, 24:940–945
- Balakrishnan V, Bhaskaran AS. Primary biliary cirrhosis with pruritus in India. *Ind J Gastroenterol* 1997, 16:121–122
- Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J et al. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998, 33:99–103
- Kim WR, Lindor KD, Locke 3rd GR et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology* 2000, 119:1631–1636
- Ray-Chadhuri D, Rigney E, McComack K. *Epidemiology of PBC in Sheffield updated: Demographics and Relation to Water Supply*. British Association for the Study of the Liver, London, 2001:42
- Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H et al. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterology* 2002, 97:2402–1407
- Sood S, Gow PJ, Christie JM et al. Epidemiology of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia: high prevalence in migrant populations. *Gastroenterology* 2004, 127:470–475
- Ala A, Stanca CM, Bu-Ghanim M et al. Increased prevalence of primary biliary cirrhosis near Superfund toxic waste sites. *Hepatology* 2006, 43:525–531
- Gershwin ME, Mackay IR, Sturgess A et al. Identification and specificity of a cDNA encoding the 70 kd mitochondrial antigen recognized in primary biliary cirrhosis. *J Immunol* 1987, 138:3525–3531
- Oertelt S, Rieger R, Selmi C et al. A sensitive bead assay for antimitochondrial antibodies: Chipping away at AMA-negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007, 45:659–665
- Moteki S, Leung PS, Dickson ER et al. Epitope mapping and reactivity of autoantibodies to the E2 component of 2-oxoglutarate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis using recombinant 2-oxoglutarate dehydrogenase complex. *Hepatology* 1996, 23:436–444
- Tanaka A, Nalbandian G, Leung PS et al. Mucosal immunity and primary biliary cirrhosis: presence of antimitochondrial antibodies in urine. *Hepatology* 2000, 32:910–915
- Palmer JM, Kirby JA, Jones DE. The immunology of primary biliary cirrhosis: the end of the beginning? *Clin Exp Immunol* 2002, 129:191–197
- Lleo A, Selmi C, Invernizzi P et al. Apoptosis and the biliary specificity of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, MD) 2009, 49:871–879
- Selmi C, Mayo MJ, Bach N et al. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology* 2004, 127:485–492
- Jones DE, Donaldson PT. Genetic factors in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Disease* 2003, 7:841–864
- Juran BD, Lazaridis KN. Genetics and genomics of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Disease* 2008, 12:349–365
- Lazaridis KN, Juran BD, Boe GM et al. Increased prevalence of antimitochondrial antibodies in first-degree rela-

- tives of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, MD) 2007, 46:785–792
23. Donaldson PT, Baragiotta A, Heneghan MA et al. HLA class II alleles, genotypes, haplotypes, and amino acids in primary biliary cirrhosis: a large-scale study. *Hepatology* (Baltimore, MD) 2006, 44:667–674
 24. Onishi S, Sakamaki T, Maeda T et al. DNA typing of HLA class II genes; DRB1*0803 increases the susceptibility of Japanese to primary biliary cirrhosis. *J Hepatology* 1994, 21:1053–1060
 25. Hirschfield GM, Liu X, Xu C et al. Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants. *N Engl J Med* 2009, 360:2544–2555
 26. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proceed Nat Acad Sci USA* 1997, 94:3195–3199
 27. Gordon MA, Oppenheim E, Camp NJ et al. Primary biliary cirrhosis shows association with genetic polymorphism of tumour necrosis factor alpha promoter region. *J Hepatology* 1999, 31:242–247
 28. Jones DE, James OF, Portmann B et al. Development of autoimmune hepatitis following liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, MD) 1999, 30:53–57
 29. Juran BD, Atkinson EJ, Schlicht EM et al. Interacting alleles of the coinhibitory immunoreceptor genes cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 and programmed cell-death 1 influence risk and features of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, MD) 2008, 47:563–570
 30. Agarwal K, Jones DE, Daly AK et al. CTLA-4 gene polymorphism confers susceptibility to primary biliary cirrhosis. *J Hepatology* 2000, 32:538–541
 31. Juran BD, Atkinson EJ, Schlicht EM et al. Primary biliary cirrhosis is associated with a genetic variant in the 3' flanking region of the *CTLA4* gene. *Gastroenterology* 2008, 135:1200–1206
 32. Zhong B, Strnad P, Selmi C et al. Keratin variants are over-represented in primary biliary cirrhosis and associate with disease severity. *Hepatology* (Baltimore, MD) 2009, 50:546–554
 33. Van de Water J, Ishibashi H, Coppel RL et al. Molecular mimicry and primary biliary cirrhosis: premises not promises. *Hepatology* 2001, 33:771–775
 34. Christen U, Hintermann E, Holdener M et al. Viral triggers for autoimmunity: is the “glass of molecular mimicry” half full or half empty? *J Autoimmun* 2010, 34:38–44
 35. Long SA, Quan C, Van de Water J et al. Immunoreactivity of organic mimeotopes of the E2 component of pyruvate dehydrogenase: connecting xenobiotics with primary biliary cirrhosis. *J Immunol* 2001, 167:2956–2963
 36. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology* 2005, 42:1194–1202
 37. Selmi C, Gershwin ME. Bacteria and human autoimmunity: the case of primary biliary cirrhosis. *Curr Opin Rheumatol* 2004, 16:406–410
 38. Selmi C, Balkwill DL, Invernizzi P et al. Patients with primary biliary cirrhosis react against a ubiquitous xenobiotic-metabolizing bacterium. *Hepatology* 2003, 38:1250–1257
 39. McDermid J, Chen M, Li Y et al. Reverse transcriptase activity in patients with primary biliary cirrhosis and other autoimmune liver disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 26:587–595
 40. Selmi C, Gershwin ME. The retroviral myth of primary biliary cirrhosis: is this (finally) the end of the story? *J Hepatol* 2009, 51:412–413
 41. Parikh-Patel A, Gold EB, Worman H et al. Risk factors for primary biliary cirrhosis in a cohort of patients from the united states. *Hepatology* (Baltimore, MD) 2001, 33:16–21
 42. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology* (Baltimore, MD) 2005, 42:1194–1202
 43. Howel D, Fischbacher CM, Bhopal RS et al. An exploratory population-based case-control study of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, MD) 2000, 31:1055–1060
 44. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009, 51:237–267
 45. Corpechot C, Poujol-Robert A, Wendum D et al. Biochemical markers of liver fibrosis and lymphocytic piecemeal necrosis in UDCA-treated patients with primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2004, 24:187–193
 46. Poupon R, Chazouilleres O, Balkau B et al. Clinical and biochemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Group. *J Hepatol* 1999, 30:408–412
 47. Nikkilä K, Nissinen M, Gylling H et al. Serum sterols in patients with primary biliary cirrhosis and acute liver failure before and after liver transplantation. *J Hepatology* 2008, 49:936–945
 48. Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2007, 194:293–299
 49. Nakamura M, Kondo H, Mori T et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007, 45:118–127
 50. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic non-suppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch Pathol Anat Histol* 1978, 379:103–112
 51. Scheuer PJ. Primary biliary cirrhosis: diagnosis, pathology and pathogenesis. *Postgrad Med J* 1983, 59:106–115
 52. Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006, 3:318–328
 53. Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases. *Semin Liver Dis* 2007, 27:161–172
 54. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004, 41:677–683

55. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005, 353:1261–1273
56. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, MD) 2009, 50:291–308
57. Poupon RE, Balkau B, Eschwege E et al. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1991, 324:1548–1554
58. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003, 2:53–61
59. Zein CO, Angulo P, Lindor KD. When is liver biopsy needed in the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003, 1:89–95
60. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006, 43:1118–1124
61. Goldblatt J, Taylor PJ, Lipman T et al. The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: a population study. *Gastroenterology* 2002, 122:1235–1241
62. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL et al. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004, 53:865–870
63. Forton DM, Patel N, Prince M et al. Fatigue and primary biliary cirrhosis: association of globus pallidus magnetisation transfer ratio measurements with fatigue severity and blood manganese levels. *Gut* 2004, 53:587–592
64. Newton JL, Jones DE. Modafinil is effective treatment for excessive daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006, 44:628A
65. Poupon RE, Chretien Y, Chazouilleres O et al. Quality of life in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2004, 40:489–494
66. Jones DE, Bala N, Burt J et al. Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrhosis cohort. *Gut* 2006, 55:536–546
67. Bergasa NV, Mason A, Floreani A et al. Primary biliary cirrhosis: Report of a focus group. *Hepatology* 2004, 40:1013–1020
68. Van Os E, van den Broek WW, Mulcer PGH et al. Depression in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2007, 46:1099–1103
69. Elta GH, Sepersky RA, Goldberg MJ et al. Increased incidence of hypothyroidism in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1983, 28:971–975
70. Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA et al. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003, 1:297–302
71. Ghent C, Bloomer J, Klatskin G. Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: relation to serum levels and to pruritus. *Gastroenterology* 1977, 73:1125–1130
72. Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis: from bile acids to opioid antagonists. *Hepatology* 1999, 11:884–887
73. Ng VL, Ryckman FC, Porta G et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008, 30:152–156
74. Thornton JR, Triger DR. Variceal bleeding is associated with reduced risk of severe cholestasis in primary biliary cirrhosis. *Q J Med* 1989, 71:467–471
75. Colina F, Pinedo F, Solis JA et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in early histological stages of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992, 102:1319–1324
76. Boyer TD, Kokenes DD, Hertzler G et al. Effect of distal splenorenal shunt on survival of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994, 20:1482–1486
77. Springer JE, Cole DE, Rubin LA et al. Vitamin D-receptor genotypes as independent genetic predictors of decreased bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2000, 118:145–151
78. Menon KV, Angulo P, Weston S et al. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *J Hepatol* 2001, 35:316–323
79. Guanabens N, Pares A, Ros I et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005, 42:573–577
80. Ormarsdottir S, Ljunggren O, Mallmin H et al. Longitudinal bone loss in postmenopausal women with primary biliary cirrhosis and well-preserved liver function. *J Intern Med* 2002, 252:537–541
81. Boulton-Jones JR, Fenn RM, West J et al. Fracture risk of women with primary biliary cirrhosis: no increase compared with general population controls. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 20:551–557
82. Hodgson SF, Dickson ER, Wahner HW et al. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1985, 103:855–860
83. Janes CH, Dickson ER, Okazaki R et al. Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice. *J Clin Invest* 1995, 95:2581–2586
84. Kaplan MM, Elta GH, Furie B et al. Fat-soluble vitamin nutrition in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1988, 95:787–792
85. Matloff DS, Kaplan MM, Neer RM et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: effects of 25-hydroxyvitamin D3 treatment. *Gastroenterology* 1982, 83:97–102
86. Eastell R, Dickson ER, Hodgson SF et al. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1991, 14:296–300
87. Gregory WL, Game FL, Farrer M et al. Reduced serum lipoprotein(a) levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Atherosclerosis* 1994, 105:43–50
88. Jahn CE, Schaefer EJ, Hoofnagle JH et al. Lipoprotein abnormalities in primary biliary cirrhosis. Association with hepatic lipase inhibition as well as altered cholesterol esterification. *Gastroenterology* 1985, 89:1266–1278
89. Crippin JS, Lindor KD, Jorgensen R et al. Hypercholesterolemia and atherosclerosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1992, 15:858–862
90. Allocca M, Crosignani A, Gritti A et al. Hypercholesterolemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2006, 55:1795–1800

91. Lansa SJ, Chan AT, Bell JS et al. Pathogenesis of steatorrhea in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1985, 5:837–842
 92. Phillips JR, Angulo P, Petterson T et al. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001, 96:2745–2750
 93. Jeffrey GP, Muller DP, Matthews S et al. Vitamin E deficiency and its clinical significance in adults with. *J Hepatol* 1987, 4:307–317
 94. Munoz SJ, Heubi JE, Balistreri WF et al. Vitamin E deficiency in primary biliary cirrhosis: gastrointestinal. *Hepatology* 1989, 9:525–531
 95. Poupon R. Primary biliary cirrhosis: A 2010 update. *J Hepatology* 2010, 52:745–758
 96. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, MD) 2008, 48:871–877
 97. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009, 136:1281–1287
 98. Lee J, Belanger A, Joucette JT et al. Transplantation trends in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007, 5:1313–1315
 99. Jones DE, A. Al-Rif. The independent effects of fatigue and UDCA therapy on mortality in primary biliary cirrhosis: Results of a 9 year follow-up. *J Hepatology* 2010, 53: 911–917
 100. Jones D, Newton J. Reply to: Do fatigue and UDCA therapy truly have independent effects on mortality in PBC? *J Hepatol* 2011, 55:729–730
 101. Corpechot C, Chretien Y. Biochemical Response to UDCA and long-term risk of death or liver transplantation in PBC. *J Hepatology* 2007, 46(Suppl 1):S49–S49
 102. Siegel JL, Jorgensen R, Angulo P et al. Treatment with ursodeoxycholic acid is associated with weight gain in patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2003, 37:183–185
 103. Rautiainen H, Kärkkäinen P, Karvonen AL et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology* 2005, 41:747–752
 104. Novak, K, M. G. Swain. Role of Methotrexate in the Treatment of Chronic Cholestatic Disorders. *Clin Liv Dis* 2008, 12: 81–96
 105. Mita S, Suzuki H, Akita H et al. Inhibition of bile acid transport across Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide (SLC10A1) and bile salt export pump (ABCB 11)-coexpressing LLC-PK1 cells by cholestasis-inducing drugs. *Drug Metab Dispos* 2006, 34:1575–1581
 106. Tsuboi K, Tazuma S, Ochi H et al. Hydrophilic bile salts have a cytoprotective effect against cyclosporine A-induced cholestasis through enhanced canalicular membrane fluidity and transporter activity. *Hepato Res* 2003, 25:38–47
 107. Silveira MG, Lindor KD. Treatment of primary biliary cirrhosis: therapy with choleric and immunosuppressive agents. *Clin Liver Dis* 2008, 12:425–443
 108. MacQuillan GC, Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003, 7:941–956
 109. Gautan M, Cheruvattach R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver disease after liver transplantation: a systemic review. *Liver Transpl* 2006, 12:1813–1824
 110. Schreuder TC, Hubscher SG, Neuberger J. Autoimmune liver diseases and recurrence after orthotopic liver transplantation: what have we learned so far? *Transpl Int* 2009, 22:144–152
 111. Rust C, Sauter GH, Oswald M et al. Effect of cholestyramine on bile acid pattern and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. *Eur J Clin Invest* 2000, 30:135–139
 112. Prince MI, Burt AD, Jones DE. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002, 50:436–439
 113. Bergasa NV. Pruritus in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and therapy. *Clin Liver Dis* 2008, 12:385–406
 114. Kaplan MM, Bonis PA. Modafinil for the treatment of fatigue in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 2005, 143:546–547
 115. Braga MFB, Grace MGA. Efficacy and safety of UDCA in primary, type IIa or IIb hypercholesterolemia: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial. *Atherosclerosis* 2009, 203:479–482
 116. Stojakovic T, Claudel T. Low-dose atorvastatin improves dyslipidemia and vascular function in patients with primary biliary cirrhosis after one year of treatment. *Atherosclerosis* 2010, 209:178–183
-

Πρωτοπαθές λέμφωμα κεντρικού νευρικού συστήματος

A. Ματίκας, M. Μπακίρη

Αιματολογική/Λεμφωμάτων Κλινική, ΠΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Το πρωτοπαθές λέμφωμα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος είναι σπάνια οντότητα, αποτελώντας το 2–3% των πρωτοπαθών όγκων του ΚΝΣ και το 2–3% των non Hodgkin λεμφωμάτων. Παρά τα σημαντικά βήματα προόδου που έχουν γίνει τα τελευταία 20 χρόνια, η πρόγνωση των ασθενών με λέμφωμα του ΚΝΣ είναι πτωχή. Έγινε ανασκόπηση της αγγλόφωνης βιβλιογραφίας, εστιάζοντας κυρίως στα τελευταία 5 έτη. Η αναζήτηση έγινε μέσω της βάσης δεδομένων Pubmed έως τον Δεκέμβριο 2012 χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά PCNSL, lymphoma/nervous, lymphoma/brain, AIDS/lymphoma. Παρουσιάζονται τα τελευταία δεδομένα που αφορούν τη σύγχρονη θεώρηση της βιολογίας της νόσου, τα νεότερα διαγνωστικά μέσα και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ. Επίσης, περιγράφονται συνοπτικά όλοι οι σπάνιοι κλινικοί και ιστολογικοί τύποι της νόσου, ενώ ιδιαίτερη μνεία γίνεται στο πρωτοπαθές λέμφωμα ΚΝΣ που εμφανίζεται σε ασθενείς με AIDS. Η αποκρυπτογράφηση της βιολογίας της νόσου, η βελτιστοποίηση των διαγνωστικών μέσων και η εισαγωγή νέων θεραπειών πιστεύεται ότι θα οδηγήσουν σε βελτίωση της επιβίωσης.

Λέξεις ευρετηρίου Λέμφωμα, ΚΝΣ, χημειοθεραπεία, HIV.

Αλληλογραφία: A. Ματίκας, Καρβέλα 24, Αγία Παρασκευή, 153 42 Αθήνα
e-mail: almatikas@gmail.com

Primary central nervous system lymphoma

A. Matikas, M. Bakiri

Hematology/Lymphoma Department, “Evangelismos” University General Hospital of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Primary lymphoma of the nervous system is a rare entity, comprising the 2–3% of all the primary CNS tumors and the 2–3% of all non Hodgkin lymphomas. Despite the progress, the prognosis of primary CNS lymphoma is poor. A review of the entire English literature was performed, particularly of the last 5 years. The search was performed through Pubmed until December 2012 utilizing the key words PCNSL, lymphoma/nervous, lymphoma/brain, AIDS/lymphoma. All the latest evidence concerning the biology, diagnosis and treatment of patients with primary CNS lymphoma are presented. Also, all the rare clinical and pathological types are discussed. Particular mention is made of the primary CNS lymphoma that affects patients with AIDS. The understanding of its biology and the optimization of diagnostic and therapeutic strategies may lead to better survival.

Key words Lymphoma, CNS, chemotherapy, HIV.

Corresponding author: A. Matikas, 24 Karvela street, GR-153 42 Athens, Greece
e-mail: almatikas@gmail.com

1. Ορισμός-Επιδημιολογία-Παράγοντες κινδύνου

Ο όρος πρωτοπαθές λέμφωμα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (Primary Central Nervous System Lymphoma, PCNSL) περιλαμβάνει μια ιστολογικά ετερογενή ομάδα εξωλεμφαδενικών non Hodgkin λεμφωμάτων (NHL), τα οποία περιορίζονται στον εγκέφαλο, τον οφθαλμό, τη λεπτή μήνιγγα και το νωτιαίο μυελό χωρίς να υπάρχει ένδειξη συστηματικής νόσου, με την πλειονότητα των περιπτώσεων να αφορά σε διάχυτα λεμφώματα από μεγάλα Β κύτταρα (Diffuse Large B Cell Lymphoma, DLBCL).

Προ της πανδημίας του HIV, το PCNSL ήταν σπάνιο νεόπλασμα, αποτελώντας το 0,007-0,7% όλων των λεμφωμάτων και το 0,01% των εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων.^{1,2} Από τη δεκαετία του 1980 και μετά, λόγω της συνεχούς αύξησης των κρουσμάτων του συνδρόμου επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS), της αύξησης των μεταμοσχευθέντων ασθενών και της ευρείας χρήσης ανοσοκατασταλτικών, η επίπτωση του PCNSL αυξήθηκε δραματικά.³ Όμως, η αύξηση αυτή αφορά και σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς,^{4,5} και μόνο εν μέρει μπορεί να αποδοθεί στις βελτιωμένες διαγνωστικές μεθόδους. Ορισμένοι συγγραφείς αναφέρουν ότι η επίπτωση του PCNSL φαίνεται να έχει συγκρατηθεί κατά τα τελευταία χρόνια ή εμφανίζει μικρή μείωση.⁶ Έτσι, σήμερα το PCNSL αποτελεί το 2,6% του συνόλου των όγκων του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και το 2-3% όλων των NHL7, ενώ η επίπτωσή του εκτιμάται σε 0,44 περιπτώσεις ανά 100.000 ασθενείς-έτη.⁸

Συστηματική ανάλυση 693 περιπτώσεων PCNSL από τον Murray το 1986⁹ ανέφερε ως μέση ηλικία διάγνωσης τα 64 έτη με ακραία όρια 2 μήνες-90 έτη, αλλά πιο πρόσφατες εργασίες τοποθετούν την έναρξη της νόσου σε ελαφρώς νεότερη ηλικία, 53-57 έτη.¹⁰ Ωστόσο, σπάνια, αναφέρονται περιπτώσεις PCNSL σε παιδιά σχετιζόμενες με συγγενή ή επίκτητη ανοσοκαταστολή.¹¹ Μεταξύ ανοσοϊκανών ασθενών, η σχέση άνδρες προς γυναίκες με PCNSL είναι 1,2-2/1,^{9,12,13} αντανακλώντας την αντιστοιχία μεταξύ των δύο φύλων στα NHL. Αν και η σπανιότητα της νόσου εμποδίζει τη διαπίστωση

ουσιαστικών διαφορών στην επίπτωση του PCNSL σε ανοσοεπαρκή άτομα μεταξύ γεωγραφικών περιοχών, έχει προταθεί διακύμανση μεταξύ των φυλών σε μία τουλάχιστον εργασία,¹⁴ όπου βρέθηκε υψηλότερη επίπτωση στους μαύρους 0-49 ετών από ό,τι στους λευκούς και στους λευκούς άνω των 50 ετών σε σχέση με τους μαύρους, καθώς και σημαντική αύξηση της επίπτωσης σε ηλικιωμένα άτομα άνω των 75 ετών.

Ο μόνος γνωστός προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη PCNSL είναι η ανοσοκαταστολή, η οποία μπορεί να είναι συγγενής, όπως το σύνδρομο Wiskott-Aldrich,¹⁵ επίκτητη ή ιατρογενής. Οι σημαντικότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η λοίμωξη από HIV, η οποία αυξάνει έως 3600 φορές τον κίνδυνο ανάπτυξης PCNSL,¹⁶ καθώς και η ανοσοκατασταλτική θεραπεία μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.¹⁷ Αυξημένος κίνδυνος, επίσης, αναφέρεται μεταξύ των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα, με αναφορές ανάπτυξης PCNSL κατά τη λήψη mycophenolate mofetil από ασθενείς με συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο,¹⁸ αλλά και μεταξύ ασθενών με άλλα κακοήθη νεοπλασμάτα.¹⁹ Στους περισσότερους ασθενείς, ωστόσο, δεν διαπιστώνεται κάποιος από τους προαναφερθέντες προδιαθεσικούς παράγοντες.

2. Βιολογία του PCNSL

Απάντηση στο θέμα της προέλευσης του νεοπλασματικού κυττάρου στο PCNSL έχει επιχειρηθεί να δοθεί με τη βοήθεια του ανοσοφαινοτύπου και με την ανάλυση των μεταλλάξεων του γονιδίου των βαρέων αλυσών της ανοσοσφαιρίνης (IG). Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα κύτταρα του βλαστικού κέντρου είναι CD10 και bcl-6 θετικά, ενώ MUM-1 και CD138 θετικά είναι τα κύτταρα σε όψιμο στάδιο του βλαστικού κέντρου,²⁰ καθώς και ότι το υψηλό φορτίο μεταλλάξεων IG υποδηλώνει παρατεταμένη ενεργοποίηση στο βλαστικό κέντρο,²¹ έχει προταθεί ότι το φυσιολογικό αντίστοιχο του νεοπλασματικού κυττάρου στο PCNSL είναι ένα κύτταρο που βρίσκεται στην όψιμη περίοδο του βλαστικού κέντρου με πρόωμη στη μετά το βλαστικό κέντρο περίοδο.²⁰ Η αναστολή της περαιτέρω ωρίμανσης των Β-

κυττάρων, σε συνδυασμό με τις παραπάνω παρατηρήσεις, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι το φυσιολογικό αντίστοιχο του νεοπλασματικού κυττάρου του PCNSL είναι το Β-λεμφοκύτταρο του βλαστικού κέντρου το οποίο προορίζεται να γίνει μνημονικό κύτταρο με αποτέλεσμα να μπορεί να ανταποκρίνεται ταχέως σε κάθε αντιγονικό ερεθισμό, καθώς έτσι μπορεί να προστατεύσει το ευπαθές και με μειωμένη ικανότητα ανάπτυξης ΚΝΣ.²²

Στον φυσιολογικό εγκέφαλο παρατηρούνται ελάχιστα ή καθόλου Β-λεμφοκύτταρα. Εύλογα, επομένως, τίθεται το ερώτημα «πώς θα βρεθεί στο ΚΝΣ το νεοπλασματικό κύτταρο που θα εξελιχθεί σε PCNSL, ενώ παράλληλα δεν θα υπάρχει ένδειξη συστηματικής νόσου;». Έχουν διατυπωθεί τρεις θεωρίες, οι οποίες επιχειρούν να δώσουν απάντηση:^{23,24}

- Η νεοπλασματική εξαλλαγή συμβαίνει συστηματικά, αλλά το ανοσοποιητικό σύστημα κατορθώνει να εξαλείψει τα κακοήθη κύτταρα. Ο εγκέφαλος, όμως, αποτελεί ανοσολογικό καταφύγιο, οπότε τα νεοπλασματικά κύτταρα διαφεύγουν της ανοσοεπιτήρησης και πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα.
- Ένας αντιγονικός ερεθισμός εντός του ΚΝΣ, όπως τραύμα ή λοίμωξη, προσελκύει τα Β-λεμφοκύτταρα και τα οδηγεί σε πολυκλωνικό πολλαπλασιασμό, ο οποίος μεταπίπτει σε μονοκλωνικότητα.
- Η νεοπλασματική εξαλλαγή συμβαίνει εκτός του ΚΝΣ, αλλά τα κακοήθη κύτταρα αποκτούν μόρια προσκόλλησης και ιδιαίτερο τροπισμό για το ενδοθήλιο του ΚΝΣ.

Αντίθετα με τον κεντρικό ρόλο που διαδραματίζει ο ιός *Epstein Barr* στην παθογένεια του σχετιζόμενου με AIDS PCNSL, όπου ανευρίσκεται στο 100% των περιπτώσεων, στο PCNSL που εμφανίζεται σε ανοσοεπαρκή άτομα δεν έχει βρεθεί συσχέτιση με κάποιον ιό.²⁵

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες που συνήθως παρατηρούνται στα PCNSL αφορούν σε:²⁶

1. Προσθήκες στο 18q21, όπου εδράζονται τα γονίδια *bcl-2* και *MALT1*.
2. Διαμεταθέσεις στα γονίδια *bcl-6* και *IG*.

3. Απαλείψεις στο χρωμόσωμα 6q, οι οποίες ανευρίσκονται στο 66% των ασθενών με PCNSL και έχουν αρνητική προγνωστική αξία. Εκεί εντοπίζονται τα γονίδια, με πιθανή ογκοκατασταλτική δράση, *PRDM1* και *PTPRK*.

4. Διαταραχές του 12q, όπου βρίσκονται τα γονίδια ελέγχου του κυτταρικού κύκλου *MDM2* και *CDK4*, καθώς και το ογκογονίδιο *GLI1*.

5. Αναδιατάξεις του *bcl-6*, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3q27, διαπιστώνονται στο 38% των PCNSL, ποσοστό παρόμοιο με αυτό των συστηματικών DLBCL.

Στα PCNSL είναι συχνή η ενεργοποίηση ογκογονιδίων, όπως των *MYC* και *PIM1*, λόγω των συνεχιζόμενων σωματικών υπερμεταλλάξεων.²⁷ Επίσης, είναι συνήθης η απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων, με σημαντικότερη αυτήν του *CDKN2A* στο 40% των PCNSL και σπάνια του *Trp53*. Ο ρόλος του *CDKN2A* είναι κομβικός, καθώς η απενεργοποίησή του οδηγεί σε μειωμένη έκφραση τόσο του *p16INK4A*, το οποίο αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή του κυτταρικού κύκλου, όσο και του *p14ARF*, το οποίο απενεργοποιεί το *MDM2* και επιτρέπει στο *Trp53* να ασκήσει τη δράση του.

Η αλληλεπίδραση των νεοπλασματικών κυττάρων με το μικροπεριβάλλον του όγκου επηρεάζει την έκφραση γονιδίων στα ολιγοδενδροκύτταρα, ενώ τα νεοπλασματικά κύτταρα πιθανώς επάγουν την ανοσοκαταστολή εντός του ΚΝΣ, μέσω της ιντερλευκίνης-4 (IL-4) και της IL-10.²⁸ Η επαναλαμβανόμενη και καθολική έκφραση μορίων όπως *CXCR4*, *CXCR5*, *CCR7*, *CXCL12* και *CXCL13* από το μικροπεριβάλλον του όγκου, καθιστά ακόμα πιθανότερο τον ενεργό του ρόλο στην εξέλιξη του PCNSL.²⁹ Η IL-4, η οποία εκφράζεται τόσο στα νεοπλασματικά κύτταρα, όσο και στα αγγεία του όγκου, φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του PCNSL. Σχετιζόμενα με αυτή γονίδια υπερέκφραζονται, όπως αυτό της X-box-binding protein 1 (XBP-1), ευνοώντας την επιβίωση του όγκου εντός του ΚΝΣ. Επίσης, παρατηρείται υπερέκφραση του διαμεσολαβητή της IL-4, *STAT6* στον όγκο, υψηλά επίπεδα του οποίου σχετίζονται με κακή πρόγνωση.³⁰

Με βάση τα παραπάνω, φαίνεται ότι το PCNSL παρουσιάζει στοιχεία γονιδιακής έκφρασης τό-

σο DLBCL τύπου ενεργοποιημένου Β-κυττάρου (Activated B-cell-like - ABC), όσο και DLBCL τύπου βλαστικού κέντρου (Germinal Center B-cell-like, GCB).²⁹ Με βάση μελέτες γονιδιακής έκφρασης,^{29,30} έχουν βρεθεί γονίδια με διαφορετική έκφραση μεταξύ του PCNSL και του συστηματικού DLBCL, τα οποία αφορούν στον τροπισμό στο ΚΝΣ, στη μετανάστευση των Β-λεμφοκυττάρων, στην ενεργοποίηση των Β-κυττάρων, στον πολλαπλασιασμό τους και στην επιθετική βιολογική συμπεριφορά. Τα γονίδια αυτά, πιθανώς, συνθέτουν τη μοναδική μοριακή υπογραφή του PCNSL, η οποία είναι διακριτή από τους υποτύπους του συστηματικού DLBCL.

3. Ιστοπαθολογία

Τα PCNSL μπορεί να προσβάλουν οποιοδήποτε τμήμα του ΚΝΣ. Σε ανασκόπηση 434 περιπτώσεων:⁹

- 52,1%, αφορούσαν σε μονήρη υπερσκληνίδια μάζα. Οι συνήθεις εντοπίσεις των υπερσκληνιδίων βλαβών, κατά σειρά συχνότητας, ήταν ο μετωπιαίος λοβός, ο κροταφικός λοβός, ο βρεγματικός λοβός, τα βασικά γάγγλια, ο ινιακός λοβός και η επίφυση, ενώ στο 15% δεν διευκρινιζόταν η ακριβής θέση

- 14%, είχαν υποσκληνίδια εντόπιση, συχνότερα στην παρεγκεφαλίδα και σπάνια στο στέλεχος ή στο νωτιαίο μυελό.

- 33,5%, είχαν πολλαπλές βλάβες

Νεότερη ανάλυση 248 περιπτώσεων ανέφερε τις ακόλουθες εντοπίσεις:³¹

- Εγκεφαλικά ημισφαίρια, 112/248 (45%)

- Βασικά γάγγλια, 25/248 (10%)

- Μεσολόβιο και ψαλίδα, 26/248 (10%)

- Στέλεχος, 13/248 (5%)

- Παρεγκεφαλίδα, 12/248 (5%)

- Υποσκληνίδες βλάβες, 13%.

Περισσότερα από 95% των PCNSL είναι Β-κυτταρικής αρχής,¹⁹ με τα υπόλοιπα να αποτελούν Τ λεμφώματα, περίπου 2-4% του συνόλου στον Δυτικό κόσμο,³² αλλά συχνότερα στην Ανατολική Ασία. Από τα Β-λεμφώματα, η συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων είναι DLBCL,³³ και σχε-

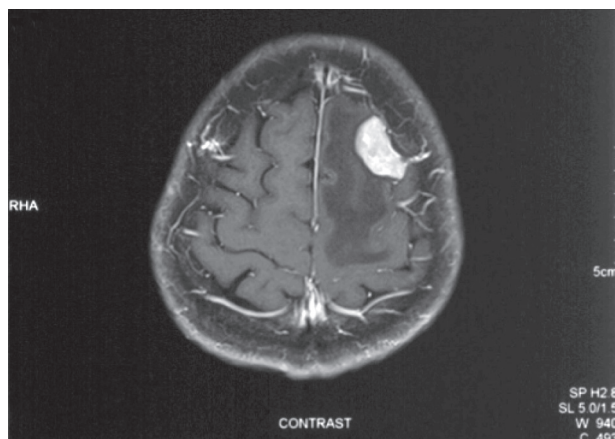
δόν όλοι οι ιστολογικοί τύποι εκπροσωπούνται. Το κύριο μικροσκοπικό εύρημα των PCNSL είναι το χαρακτηριστικό αγγειοκεντρικό πρότυπο, με ανάπτυξη των νεοπλασματικών κυττάρων μέσα και γύρω από αγγεία και συνοδό περιαγγειακή συγκεντρική εναπόθεση δικτυωτών ινών. Τα νεοπλασματικά κύτταρα διηθούν το παρέγχυμα είτε με τη μορφή συμπαγών αθροίσεων, είτε διάχυτα ως μεμονωμένα κύτταρα, ενώ περιοχές νέκρωσης είναι συχνές και τα βιώσιμα κύτταρα διασώζονται πέριξ των αγγείων. Εκτός από τα νεοπλασματικά κύτταρα παρατηρούνται συχνά, στην περιφέρεια του όγκου, αντιδραστικά CD4+ ή CD8+ Τ-λεμφοκύτταρα. Επίσης, είναι δυνατόν να παρατηρούνται είτε αντιδραστική γλοιώση κατά τύπους, αντιδραστικά μακροφάγα ή, σπάνια, απομυελινωτική λευκοεγκεφαλοπάθεια. Τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορεί να έχουν χαρακτηριστικά κεντροβλαστών ή ανοσοβλαστών, στερούνται συνοχής και εμφανίζουν ποικίλο αριθμό μιτώσεων.¹⁹ Ανοσοϊστοχημικά, τα νεοπλασματικά κύτταρα των DLBCL PCNSL εκφράζουν δείκτες Β-κυττάρων, όπως CD20 και CD79a σε όλες τις περιπτώσεις, ενώ είναι αρνητικά για TdT, επιβεβαιώνοντας το προχωρημένο στάδιο ωρίμανσής τους. Σε σειρά 75 περιπτώσεων, οι ακόλουθοι δείκτες ήταν θετικοί ως εξής: PAX-5 74/75, MUM-1 70/75, FOXP1 10/11, bcl-6 60/75, bcl-2 46/75, CD138 2/75, CD30 1/75, CD10 1/75. Ο δείκτης πολλαπλασιασμού ήταν υψηλός, με έντονη έκφραση (70-90% των κυττάρων) σε 74/75 περιπτώσεις.³⁴ Τα μη νεοπλασματικά κύτταρα του PCNSL ήταν θετικά για CD3 και CD4 ή CD8 (αντιδραστικά Τ λεμφοκύτταρα), CD68 (αντιδραστικά μακροφάγα) και GFAP (αστροκυτταρική αντίδραση).

4. Διάγνωση

Συνήθη συμπτώματα είναι η κεφαλαλγία, καθώς και η ημιπάρεση ή οι διαταραχές κινητικότητας στο 11-52% των περιπτώσεων. Οι διαταραχές συμπεριφοράς και οι αλλαγές στη προσωπικότητα, όπως κατάθλιψη, απάθεια, βραδυψυχισμός, ψύχωση, διαταραχές μνήμης είναι επίσης συχνές και σχετίζονται κυρίως με βλάβες του μετωπιαίου λοβού ή του μεσολοβίου. Η ενδοκράνια υπέρταση προκαλεί κεφαλαλγία, εμέτους και οίδημα θηλής, ενώ είναι δυνατόν να εκδηλωθεί και παρεγκεφα-

λιδική σημειολογία-αταξία στο 15–42% των περιπτώσεων. Τα οφθαλμικά συμπτώματα περιλαμβάνουν θάμβος οράσεως, μειωμένη οπτική οξύτητα, σπινθηρισμούς ή ερυθρότητα και οφείλονται σε διήθηση των οπτικών οδών, του στελέχους, σε οφθαλμική εντόπιση του λεμφώματος ή σε λεπτομηνιγγική νόσο.³⁵ Λιγότερο συχνά συμπτώματα αφορούν σε παρέσεις κρανιακών νεύρων, λόγω λεπτομηνιγγικής νόσου ή διήθησης του στελέχους. Σπάνιες αρχικές εκδηλώσεις είναι πυρετός αγνώστου αιτιολογίας, άπτοιος διαβήτης, οπτική νευροπάθεια με ανταπόκριση στα κορτικοειδή, χρόνιο υποσκληρίδιο αιμάτωμα ή ναρκοληψία.

Το PCNSL με βάση τα απεικονιστικά ευρήματα αποτελεί, κατά κανόνα, μονήρη βλάβη, με το ποσοστό των πολλαπλών εστιών να ποικίλλει. Διάχυτη διήθηση διαπιστώνεται έως 7% των PCNSL. Η συνήθης εντόπιση των μονήρων εστιών είναι στην εν τω βάθει λευκή ουσία, περικοιλιακά, περίπου στις μισές περιπτώσεις.³⁶ Οι μονήρεις εστίες PCNSL έχουν μεγαλύτερο μέσο μέγεθος, κατά τη διάγνωση, σε σχέση με τις πολλαπλές, 3,8 cm έναντι 2,2 cm, πιθανώς επειδή οι πολλαπλές εκδηλώνουν συμπτωματολογία νωρίτερα. Επίσης, λόγω της διηθητικής φύσης της νόσου, το παρατηρούμενο περιεστιάκιο οίδημα είναι ηπιότερο συγκριτικά με αυτό του πλειομόρφου γλοιοβλαστώματος ή των μεταστατικών όγκων.³⁷ Η πρόσληψη σκιαγραφικού είναι ο κανόνας στα PCNSL, σχεδόν στο σύνολο των περιπτώσεων.^{36,37} Η πρόσληψη αυτή είναι στην πλειονότητα των περιπτώσεων ομοιογενής και σπανιότερα δακτυλιοειδής. Η υπολογιστική τομογραφία (Computed Tomography, CT) αποτελεί την αρχική εξέταση στην πλειονότητα των ασθενών που προσέρχονται με τα προαναφερθέντα συμπτώματα. Το PCNSL στη CT απεικονίζεται ως υπέρπυκνη, συνήθως, ή υπόπυκνη βλάβη στο 20% των περιπτώσεων, όμως το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων είναι υψηλό.³⁶ Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging, MRI) είναι η εξέταση εκλογής στη διερεύνηση του PCNSL (εικ. 1). Προ της χορήγησης σκιαγραφικού, ο όγκος απεικονίζεται με χαμηλής ή ίσης έντασης σήμα στην T1 ακολουθία και υψηλής ή ίσης έντασης σήμα στην T2 ακολουθία. Η συχνή κεντρική νέκρωση και το



Εικόνα 1. MRI ασθενούς με PCNSL, έντονη πρόσληψη του σκιαγραφικού. Ίδια περίπτωση

περιεστιάκιο οίδημα απεικονίζονται με χαμηλής έντασης σήμα στην T1 και υψηλής έντασης στην T2 ακολουθία. Η πρόσληψη σκιαγραφικού είναι έντονη και παρατηρούνται τα προαναφερθέντα ευρήματα. Τονίζεται ότι, αν και χαρακτηριστική, η απεικόνιση του PCNSL δεν είναι παθογνωμονική.³⁷ Ο ρόλος τεχνικών, όπως η μαγνητική τομογραφία διάχυσης, η μαγνητική τομογραφία διήθησης, η μαγνητική φασματοσκοπία και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography, PET), στη διάγνωση του PCNSL δεν είναι ακόμα καθορισμένος.

Οσφυονωτιαία παρακέντηση πρέπει να πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς με υποψία PCNSL, εκτός αν υπάρχει αντένδειξη για την εκτέλεσή της, όπως πιθανότητα εγκεφαλοσπινθηρίου. Ανεύρσκεται λεμφοκυτταρική πλειοκυττάρωση, αυξημένο λεύκωμα και φυσιολογική ή χαμηλή γλυκόζη στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Αν και η λεπτομηνιγγική νόσος είναι συχνή στο PCNSL, διάγνωση, μετά από cytopsin και χρώση Papanheim, τίθεται μόλις στο 16% των περιπτώσεων.³⁸ Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται στην προγενέστερη χρήση κορτικοειδών ή στη δυσκολία του κυτταρολόγου να διακρίνει τα νεοπλασματικά από τα αντιδραστικά λεμφοκύτταρα. Λόγω της χαμηλής ευαισθησίας της κυτταρομορφολογικής εξέτασης, άλλες επικουρικές τεχνικές τη συμπληρώνουν. Σε αυτές ανήκουν: (1) Η κυτταρομετρία ροής, η οποία αυξάνει κατά 50% τη διαγνωστική ακρίβεια της εξέτασης του ENY.³⁹ (2) Η μέτρηση

βιοδεικτών στο ENY, όπως ο διαλυτός CD27, η IL-10 και η αντιθρομβίνη III.⁴⁰ (3) Η έκφραση miRNA: Σε 23 ασθενείς βρέθηκαν υψηλά επίπεδα των miR-21, miR-19 και miR-92a, με την ευαισθησία και την ειδικότητα για τη διάγνωση PCNSL σε σχέση με άλλα νευρολογικά, νεοπλασματικά ή μη, νοσήματα να είναι 95,7% και 96,7% αντίστοιχα.⁴¹ (4) Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR) για την ανίχνευση μεταλλάξεων των γονιδίων της IG, με χαμηλή όμως ευαισθησία.³⁸

Σε συνδυασμό με την εξέταση του ENY, η λήψη ιστού με στερεοτακτική βιοψία είναι η μόνη διαγνωστική δοκιμασία που επιβεβαιώνει ιστοπαθολογικά τη διάγνωση του PCNSL, γεγονός απαραίτητο πριν από την έναρξη των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Είναι διαδικασία ασφαλής, με νοσηρότητα και θνητότητα <2%. Τα κορτικοστεροειδή έχουν λεμφολυτική δράση και μπορεί να αλλοιώσουν την ιστολογική εικόνα, καθιστώντας τη μη διαγνωστική. Επομένως, η χρήση τους πρέπει να διακόπτεται 7–10 ημέρες νωρίτερα.⁴²

Εξορισμού στο PCNSL δεν παρατηρείται συστηματική νόσος, οπότε θεωρείται ως στάδιο IE κατά Ann Arbor (προσβολή ενός εξωλεμφαδενικού οργάνου). Μετά την ιστολογική διάγνωση της νόσου προτείνονται κατ' ελάχιστο ορισμένες εξετάσεις, όπως:⁴²

- Γενική αίματος, δοκιμασίες νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, επίπεδα ηλεκτρολυτών και της LDH
- Οφθαλμολογική εκτίμηση και εξέταση με σχισμοειδή λυχνία αμφοτέρων των οφθαλμών, καθώς η συνύπαρξη οφθαλμικού λεμφώματος, στο 20% των ασθενών με PCNSL, μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή της νόσου, αν δεν αντιμετωπιστεί
- MRI εγκεφάλου με χορήγηση γαδολινίου
- CT θώρακος και κοιλίας, αμφοτερόπλευρη οστεομυελική βιοψία και υπερηχογράφημα όρχεων, ώστε να αποκλειστεί η παρουσία συστηματικής νόσου (έως 13% των αρχικώς θεωρούμενων PCNSL)
- Έλεγχος για παρουσία HIV λοίμωξης
- Οσφυονωτιαία παρακέντηση, επί απουσίας αντενδείξεων
- Εκτίμηση κατάστασης ικανότητας [Baseline performance status κατά ECOG (Eastern Cooperative

Oncology Group) ή Karnofsky] και νευροψυχολογικά τεστ

- Εκτίμηση και συμβουλευτική σε περίπτωση που ο ασθενής επιθυμεί να τεκνοποιήσει στο μέλλον
- Η χρήση του PET στον αρχικό έλεγχο, για τον αποκλεισμό συστηματικής νόσου, είναι υπό εξέταση.

5. Αρχική θεραπεία του PCNSL

Ο ρόλος της χειρουργικής στην αντιμετώπιση του PCNSL είναι περιορισμένος και αφορά κυρίως δύο ενδείξεις, τη λήψη ιστού για τη διάγνωση της νόσου και την αντιμετώπιση των επιπλοκών. Η χειρουργική, ως μόνη θεραπεία, δεν παρατείνει την επιβίωση, όπως φάνηκε σε μετα-ανάλυση 50 μελετών, ενώ επιπλέον καθυστερεί την οριστική διάγνωση και την άμεση έναρξη της κατάλληλης θεραπείας.⁴³ Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η αφαίρεση όλου του μακροσκοπικά εμφανούς όγκου επιμηκύνει τη συνολική επιβίωση σε σχέση με τη μερική εκτομή του.⁴⁴

Ιστορικά, η ακτινοθεραπεία ήταν η πρώτη θεραπευτική παρέμβαση που οδήγησε σε παράταση της επιβίωσης των ασθενών με PCNSL και μέχρι την εδραίωση της χημειοθεραπείας αποτελούσε την κύρια θεραπευτική αντιμετώπιση. Το PCNSL είναι ακτινοευαίσθητος όγκος, με ανταποκρίσεις που υπερβαίνουν το 80%, μέση επιβίωση 12–18 μήνες και 5-ετή επιβίωση 18–35%.⁴⁵ Όμως, η ακτινοθεραπεία, ως μόνη θεραπεία του PCNSL, είναι ανεπαρκής, καθώς η νόσος υποτροπιάζει σχεδόν πάντα και σε ελάχιστους ασθενείς επιτυγχάνεται παρατεταμένη ύφεση ή ίαση.⁴⁶ Το γεγονός αυτό, ενδεχομένως οφείλεται στο ότι το PCNSL είναι ενδογενώς ακτινοάντοχη μορφή DLBCL, ή κυκλοφορούντα κλωνικά B-κύτταρα επανεμφυτεύονται στο ΚΝΣ. Επιπλέον, η βέλτιστη δόση και το σχήμα της ακτινοθεραπείας δεν έχουν καθοριστεί με ακρίβεια, ενώ οι προσπάθειες να βελτιωθούν τα αποτελέσματά της, όπως επιπλέον boost στον όγκο ή επιταχυνόμενα σχήματα, δεν συνοδεύτηκαν από επιτυχία,⁴⁶ και οι επιπλοκές ήταν σοβαρές, ιδίως σε ασθενείς άνω των 60 ετών. Κατά συνέπεια, η μονοθεραπεία με ακτινοθεραπεία συνιστάται μόνο σε επηρεασμένους ασθενείς, οι οποίοι δεν μπορούν να λάβουν

ούτε μειωμένες δόσεις χημειοθεραπείας. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις, η ακτινοθεραπεία είτε έχει αντικατασταθεί από τη χημειοθεραπεία, είτε χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αυτήν.

Στα τελευταία 25 χρόνια η χημειοθεραπεία καθιερώθηκε ως θεραπεία πρώτης γραμμής για το PCNSL. Πολλοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί, καθώς όμως η νόσος είναι σπάνια, οι περισσότερες μελέτες ήταν φάσης II με μικρό αριθμό ασθενών, με αποτέλεσμα να μην έχει καθιερωθεί κάποιο σχήμα ως ανώτερο άλλων. Η μεθοτρεξάτη (MTX) είναι ένας αναστολέας του φυλλικού οξέος, που δρα αναστέλλοντας την διϋδροφολική συνθετάση (DHFR) και κατά συνέπεια τη σύνθεση του DNA. Καθώς δεν διέρχεται ευχερώς τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, απαιτείται η χορήγηση υψηλών δόσεων, 3,5–8 g/m² (HD-MTX), για την επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων στο πλάσμα, στο ENY και στον οφθαλμό. Θεωρείται απαραίτητη στη θεραπεία του PCNSL, και τα σχήματα που την περιέχουν επικρατούν άλλων θεραπευτικών σχημάτων.⁴⁷ Η μονοθεραπεία με HD-MTX είχε ως αποτέλεσμα, στη μελέτη NABTT (New Approaches to Brain Tumor Therapy, NABTT), συνολική ανταπόκριση (Overall Response, OR) 74%, ελεύθερη προόδου επιβίωση (Progression Free Survival, PFS) 12,8 μήνες και συνολική επιβίωση (Overall Survival, OS) 55,4 μήνες.⁴⁹ Επίσης, η

χορήγηση HD-MTX φαίνεται ότι είναι καλά ανεκτή από ηλικιωμένους ασθενείς. Έχουν δοκιμαστεί πολλά σχήματα με διάφορους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες σε συνδυασμό με HD-MTX σε μικρές σειρές ασθενών (πίν. 1).⁴⁸ Η προσθήκη κυταραβίνης είχε ως αποτέλεσμα, σε μία μελέτη φάσης II με 79 ασθενείς,⁴⁹ την αύξηση του ποσοστού πλήρους ύφεσης (Complete Response, CR) 46% έναντι 18% και της OR, 69% έναντι 40%, αλλά ο συνδυασμός ήταν περισσότερο τοξικός με 92% των ασθενών να έχουν grade 3/4 αιματολογική τοξικότητα έναντι 15%. Άλλες προσεγγίσεις, που έχουν δοκιμαστεί, είναι η θεραπεία συντήρησης με HD-MTX ανά τρίμηνο,⁵⁰ καθώς και η ενδορραχιαία χημειοθεραπεία, η οποία αντιμετωπίζει τα ελεύθερα κύτταρα, αλλά όχι τους όζους άνω των 0,3 cm ή ομάδες κυττάρων που δεν έρχονται σε επαφή με το ENY. Η τοξικότητα είναι σημαντική (κοιλίτις, λοιμώξεις, λευκοεγκεφαλοπάθεια) και τα οφέλη δεν καθορίζονται σαφώς, καθώς τα ευρήματα είναι αντιφατικά σχετικά με την αποτελεσματικότητά της.⁵² Επομένως, η χρήση της εκτός κλινικών μελετών δεν προτείνεται.⁴²

Σε πολλές σειρές ασθενών έχει μελετηθεί η συνδυασμένη χημειοακτινοθεραπεία, τα αποτελέσματά της οποίας συνοψίζονται στον πίνακα 2.⁴⁸ Σε γενικές γραμμές, η συνδυασμένη θεραπεία προσφέρει υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης, όμως η

Πίνακας 1. Μελέτες αρχικής θεραπείας PCNSL με χημειοθεραπεία μόνο⁴⁸

Μελέτη	n	Χημειοθεραπεία	CR+PR (%)	PFS (μήνες)	MS (μήνες)	Νευροτοξικότητα (%)
Neuwelt et al (1991)	17	MTX i.a. (2,5 g), PCB, CTX	81+19	–	44	0
Sandor et al (1998)	14	MTX (8 g/m ²), TTP, VCR, i.t. CT	79+21	16	>40	14
Batchelor et al (2003)	25	MTX i.v. (8 g/m ²)	52+22	12	>23	0
Pels et al (2003)	65	MTX (5 g/m ²), VCR, IFO, CTX, Ara-C, i.t. CT	61+10	21	50	3
Herrlinger et al (2005)	37	MTX (8 g/m ²)	29+5	10	25	20
Omuro et al (2006)	64 (<60 ετών)	MTX (3 g/m ²), CCNU, PCB, με ή χωρίς i.t. CT	52+38	13	>54	9

Ara-C: κυταραβίνη, CR: πλήρης ανταπόκριση, CT: χημειοθεραπεία, CTX: κυκλοφωσφαμίδη, IFO: ιφωσφαμίδη, MS: μέση επιβίωση, PFS: ελεύθερη προόδου επιβίωση, PR: μερική ανταπόκριση, TTP: θειοτέπα, VCR: βινκριστίνη

συνολική επιβίωση είναι παρόμοια με αυτήν της μονοθεραπείας με χημειοθεραπεία, ενώ η νευροτοξικότητα είναι σημαντική, κυρίως σε ασθενείς άνω των 60 ετών. Για παράδειγμα, ο συνδυασμός ενδοφλέβιας και ενδορραχιαίας χορήγησης MTX με ολοκρανιακή ακτινοβολήση (WBRT) είχε ως αποτέλεσμα, σε μία μελέτη, CR 87%, μέση επιβίωση ειδική για τη νόσο 42,5 μήνες και απώτερη νευροτοξικότητα 37%.⁵² Σε άλλη μελέτη, ο συνδυασμός MTX, προκαρβαζίνης και βινκριστίνης και στη συνέχεια WBRT και υψηλές δόσεις κυταραβίνης είχε ως αποτέλεσμα CR 87% και OS 60 μήνες, αλλά σε ασθενείς >60 ετών η επιβίωση ήταν 32 και 33 μήνες σε αυτούς που έλαβαν και δεν έλαβαν WBRT,

αντίστοιχα.⁵³ Παρόμοια αποτελέσματα είχε η πολυκεντρική μελέτη RTOG/SWOG, όπου ο συνδυασμός MTX και WBRT είχε ως αποτέλεσμα μέση επιβίωση 50 έναντι 22 μήνες, σε ασθενείς <60 και >60 ετών, αντίστοιχα.⁵⁴ Τέλος, σε μία από τις ελάχιστες φάσης III τυχαίοποιημένες μελέτες στο PCNSL, η οποία όμως έχει δεχθεί σημαντική κριτική για τη μεθοδολογία της, φάνηκε ότι η χορήγηση WBRT μετά από CR αυξάνει την PFS, αλλά όχι την OS.⁵⁵ Με βάση τα παραπάνω, ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας συνιστάται σε νέους ασθενείς, ενώ σε ασθενείς >60 ετών συνιστάται καθυστέρηση της WBRT, μέχρι την πρόοδο της νόσου μετά από χημειοθεραπεία.

Πίνακας 2. Μελέτες αρχικής θεραπείας PCNSL με συνδυασμένη χημειοακτινοθεραπεία⁴⁸

Μελέτη	n	Χημειοθεραπεία	WBRT+boost	CR+PR (%)	PFS (μήνες)	MS (μήνες)	Νευροτοξικότητα (%)
Gabbai (1989)	13	MTX (3 g/m ²)	30–44 Gy	61+31	–	9+	–
DeAngelis (1992)	31	MTX (1 g/m ²), i.t. CT, Ara-C	40+14 Gy	0+64	–	42	–
Glass (1994)	25	MTX (3,5 g/m ²)	30–55 Gy	52+32	–	33	8
Blay et al (1995)	25	MTX (3 g/m ²), CTX, ADR, VCR Ara-C, i.t. CT	20+30 Gy	56+16	–	>24	–
Glass (1996)	18	MTX (3,5 g/m ²), CHOD	30–60 Gy	61+17	19	25	11
Brada et al (1998)	31	MTX (0,5–2 g/m ²), CTX, ADR, VCR	40–65 Gy	33 (CR)	–	23	10
O'Brien (2000)	46	MTX (1 g/m ²)	45+5 Gy	82+13	17	33	13
Bessel et al (2002)	57	MTX (1,5 g/m ²), Ara-C, BCNU, VCR, CHOD	45 ή 30 Gy	63+10	–	40	12
DeAngelis (2002)	102	MTX (2,5 g/m ²), PCB, VCR, i.t. CT, Ara-C	45 Gy	58+36	24	37	15
Poortmans et al (2003)	52	MTX (3 g/m ²), BCNU, TNP, i.t. CT	40 Gy	32+40	–	46	14
Omuro (2005)	17	MTX (1 g/m ²), PCB, TTP	40 Gy	41+41	18	32	30
Korfel et al (2005)	56	MTX (1,5 g/m ²), BCNU, PCB, με ή χωρίς IDA/IFO με ή χωρίς Ara-C	Με ή χωρίς 45 Gy	61 (CR)	10	11	18
Ferreri (2006)	41	MTX (3,5 g/m ²), Ara-C, IDA, TTP	40 Gy	44+32	13	15	–
Abrey et al (2000)	57	MTX (3,5 g/m ²), PCB, Ara-C, i.t. CT	Με ή χωρίς 45 Gy	56+33	–	51	30
Shah et al (2007)	30	Rituximab, MTX (3,5 g/m ²), PCB, VCR	23,4 ή 45 Gy	78+15	40	>37	–

ADR: δοξορουβικίνη, Ara-C: κυταραβίνη, CHOD: CTX, ADR, VCR και δεξαμεθαζόνη, CR: πλήρης ύφεση, CT: χημειοθεραπεία, CTX: κυκλοφωσφαμίδη, IDA: ιδορουβικίνη, IFO: ιφωσφαμίδη, MS: μέση επιβίωση, MTX: μεθοτρεξάτη, PCB: προκαρβαζίνη, PFS: ελεύθερη νόσου επιβίωση, PR: μερική ύφεση, TNP: τενιποσίδη, TTP: θειοτέπα, VCR: βινκριστίνη, WBRT: ολοκρανιακή ακτινοβολία

Το rituximab είναι χιμαιρικό IgG1 αντι-CD20 αντίσωμα, που χρησιμοποιείται στην πρώτη γραμμή της θεραπείας του συστηματικού DLBCL σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και ασκεί την αντινεοπλασματική του δράση μέσω αντισωματοεξαρτώμενης κυτταροτοξικότητας, επαγόμενης από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητας, και επαγωγής της απόπτωσης. Καθώς είναι μόριο μεγάλου μεγέθους, δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Το PCNSL, όμως, σχετίζεται με ανώμαλη αγγείωση και απώλεια του φραγμού, οφειλόμενη στον αγγειοτροπισμό των νεοπλασματικών κυττάρων και στην απελευθέρωση κυτταροκινών που αυξάνουν τη διαπερατότητα. Κατά συνέπεια, το rituximab ανιχνεύεται στο ENY ασθενών με PCNSL όταν χορηγείται συστηματικά. Σε πρόσφατη μελέτη, χορηγήθηκε ως θεραπεία πρώτης γραμμής, σε 31 ασθενείς, σχήμα εφόδου με HD-MTX, τεμοζολομίδη και rituximab και σε όσους ανταποκρίθηκαν, θεραπεία ενίσχυσης με ετοποσίδη και κυταραβίνη, με 78% PFS στα 2 έτη.⁵⁶ Το rituximab έχει επίσης δοκιμαστεί σε ενδορραχιαία και ενδοκοιλιακή χορήγηση.

Blood-brain barrier disruption (BBBD) είναι η τεχνική με την οποία καταργείται ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός, ώστε η είσοδος των χημειοθεραπευτικών να είναι ευχερέστερη. Χορηγείται ενδοαρτηριακά μαννιτόλη και στη συνέχεια ενδοαρτηριακά χημειοθεραπεία. Ωστόσο, η συγκεκριμένη μέθοδος είναι ακριβή, τεχνικά επίπονη και με πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως επιληπτικές κρίσεις, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και εγκεφαλικό οίδημα. Σε ανάλυση 149 ασθενών, που έλαβαν αυτή τη θεραπεία, η CR ήταν 57,8% και η μέση επιβίωση 3,1 έτη.⁵⁷ Εξαιτίας των προαναφερθέντων λόγων, θα πρέπει να γίνεται στα πλαίσια κλινικών μελετών και μόνο σε κέντρα με εμπειρία.

Η χορήγηση υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας και στη συνέχεια αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, ως διάσωση από τη μυελοτοξικότητα, έχει μελετηθεί ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε μικρές μελέτες. Σε μία από αυτές,⁵⁸ η οποία περιελάμβανε 30 ασθενείς, χορηγήθηκε HD-MTX, κυταραβίνη και θειοτέπα ως έφοδος και θειοτέπα, καρμουςτίνη και WBRT ως σταθεροποίηση, με OR 65% και 3-ετή επιβίω-

ση 87%. Σε άλλη μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκε WBRT μόνο σε όσους δεν πέτυχαν CR, η χορήγηση HD-MTX, κυταραβίνης και ως μυελοαφανιστικό σχήμα θειοτέπα και καρμουςτίνη (διέρχονται ευχερώς τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό), πέτυχαν 77% 3-ετή επιβίωση σε 13 ασθενείς.⁵⁹ Παρά τη σημαντική τοξικότητα, το μικρό όφελος σε σχέση με την καθιερωμένη θεραπεία και την ετερογένεια στα σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν και στα αποτελέσματα, η μέθοδος αυτή ενδεχομένως να λάβει θέση στην αρχική θεραπεία νέων ασθενών.

Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να προκαλέσουν ταχέως υποχώρηση του όγκου μέσω άμεσης λεμφολυτικής δράσης και ελάττωσης του εγκεφαλικού οιδήματος έως και 70% των ασθενών. Η ανταπόκριση αυτή, όμως, είναι παροδική και οι ασθενείς υποτροπιάζουν σύντομα. Επισημαίνεται ότι η χορήγηση των κορτικοστεροειδών αλλοιώνει την ιστοπαθολογία του όγκου και δυσχεραίνει την παθολογοανατομική διάγνωση. Ως εκ τούτου, συνιστάται η καθυστέρηση της χορήγησής τους και η αντιμετώπιση του εγκεφαλικού οιδήματος με μαννιτόλη. Επί μη ανταπόκρισης, χορηγούνται κορτικοειδή, αλλά συνιστάται η διακοπή τους 7–10 ημέρες πριν τη βιοψία. Σε μία μελέτη, η αρχική ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή σχετιζόταν με εξαιρετική επιβίωση σε σχέση με τους μη ανταποκριθέντες.⁶⁰ Η συνήθης δοσολογία είναι per os δεξαμεθαζόνη 4 mg×4. Η τοξικότητα των κορτικοστεροειδών, ωστόσο, είναι σημαντική και πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη. Επίσης, οι ασθενείς με PCNSL έχουν υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν επιληπτικές κρίσεις. Η προληπτική χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων, όμως, δεν ελαττώνει τη συχνότητα των κρίσεων και εκθέτει τον ασθενή σε ανεπιθύμητες ενέργειες και στις αλληλεπιδράσεις τους με τα χημειοθεραπευτικά. Για τον λόγο αυτόν, συνιστώνται μόνο σε ασθενείς με ιστορικό καταγεγραμμένης επιληπτικής κρίσης.⁶¹

6. Θεραπεία ανθεκτικής νόσου ή υποτροπής

Παρά τα υψηλά ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης και την παράταση της ελεύθερης νόσου επιβίωσης, με τα σύγχρονα θεραπευτικά σχήματα, ένας στους τρεις ασθενείς δεν επιτυγχάνει

πλήρη ύφεση, ενώ οι περισσότεροι θα υποτροπιάσουν μετά από την πρώτη γραμμής θεραπεία.⁶² Οι υποτροπές μπορεί να αφορούν σε νόσο: (α) στον εγκέφαλο (άνω του 90%) στην ίδια ή, συχνότερα, σε άλλες θέσεις, (β) στον νωτιαίο μυελό (4%), (γ) συστηματική (7%), (δ) στον οφθαλμό. Λόγω της σπανιότητας της νόσου, οι περισσότερες προσεγγίσεις στη θεραπεία διάσωσης αφορούν σε μικρές σειρές περιστατικών ή και μεμονωμένες περιπτώσεις, οπότε η καθιέρωση κοινά αποδεκτού τρόπου αντιμετώπισης δεν είναι εύκολη, με αποτέλεσμα να συνιστάται, εφόσον είναι δυνατόν, η εγγραφή του ασθενούς σε καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες.

Ασθενείς, οι οποίοι είχαν επιτύχει πλήρη ύφεση με τη χρήση HD-MTX, θα πρέπει να εκτίθενται ξανά στο ίδιο σχήμα, σε περίπτωση υποτροπής της νόσου. Σε μία μελέτη,⁶³ 91% (20/22) πέτυχαν CR στην πρώτη υποτροπή και 4/4 στη δεύτερη, με μέση επιβίωση 61,9 μήνες μετά την πρώτη υποτροπή και 91,9 μήνες συνολικά. Τα παραπάνω ευρήματα υποδηλώνουν ότι το PCNSL διατηρεί τη χημειοευαισθησία του στη μεθοτρεξάτη, η οποία είναι λιγότερο τοξική από τα εντατικοποιημένα σχήματα που συνήθως χρησιμοποιούνται στους ασθενείς αυτούς.

Πολλοί είναι οι συνδυασμοί χημειοθεραπευτικών παραγόντων, που έχουν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ανθεκτικό PCNSL. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται ο συνδυασμός τεμοζολομίδης και rituximab,⁶⁴ ο συνδυασμός rituximab, ετοπσοσίδης και ιφωσφαμίδης,⁶⁵ η τοποτεκάνη,⁶⁶ σχήματα που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ανθεκτικά συστηματικά λεμφώματα τα οποία βασίζονται στην πλατίνη και την κυταραβίνη, σε συνδυασμό με μεθυλπρεδνιζολόνη και ετοπσοσίδη (ESHAP) ή δεξαμεθαζόνη (DHAP), με ή χωρίς rituximab⁶⁷ και ο αντιμεταβολίτης pemetrexed.⁶⁸

Ικανοποιητικά είναι τα αποτελέσματα της μεθόδου με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων σε ασθενείς με υποτροπή, με υψηλά ποσοστά πλήρους ύφεσης, αλλά και με σοβαρή τοξικότητα.⁶⁹

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το PCNSL ανταποκρίνεται καλά στην ακτινοθεραπεία, όμως υποτροπιάζει κατά κανόνα, ενώ επιπλέον η τοξι-

κότητα της WBRT είναι σημαντική. Για τον λόγο αυτόν, η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται, πλέον, ως θεραπεία διάσωσης σε ανθεκτικούς ασθενείς, ώστε να επιτευχθεί επιμήκυνση της επιβίωσης με καθυστέρηση εμφάνισης της σχετιζόμενης με αυτή νευροτοξικότητας. Δύο μελέτες^{70,71} αναφέρουν 74–79% OR και OS 10,9 και 16 μήνες, αντίστοιχα, με την επιβίωση να είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς που πέτυχαν CR. Η τοξικότητα της WBRT ήταν έντονη σε δόσεις >36 Gy, σε ασθενείς >60 ετών και σε μεσοδιάστημα από τη χορήγηση μεθοτρεξάτης <6 μήνες.

Νεότερες προσεγγίσεις στην αντιμετώπιση του PCNSL σε υποτροπή περιλαμβάνουν το συζευγμένο με ύτριο αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα 90Y ibritumomab tiuxetan, τον αναστολέα πρωτεασώματος bortezomib, τον αναστολέα mTOR temsirolimus και την ανοσοχημειοθεραπεία μετά από καταστροφή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, με ποικίλα αποτελέσματα.

7. Τοξικότητα της θεραπείας

Σε ασθενείς με PCNSL, ο 5-ετής κίνδυνος για ανάπτυξη νευροτοξικότητας ήταν 24% σε μία μελέτη, με τον μόνο παράγοντα που προέβλεπε την ανάπτυξη της να είναι η εφαρμογή WBRT,⁷² ενώ όπως έχει ήδη αναφερθεί η πιθανότητα νευροτοξικότητας είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς άνω των 60 ετών. Πρόσφατη εργασία επιβεβαιώνει τα ευρήματα αυτά και τονίζει τον ρόλο της WBRT στην εμφάνιση της νευροτοξικότητας.⁷³ Παθοφυσιολογικά, η οξεία νευροτοξικότητα της ακτινοθεραπείας οφείλεται στην ανάπτυξη εγκεφαλικού οιδήματος, ενώ η όψιμη τοξικότητα σε πολλαπλούς παράγοντες, όπως η αθηροσκλήρυνση μεγάλων αγγείων με αποτέλεσμα ιστική ισχαιμία, η απομυελίνωση, η απώλεια νευρώνων που οφείλεται σε απόπτωση, καθώς και η εκτεταμένη γλοίωση, ενώ φαίνεται ότι και η βλάβη των νευρικών αρχέγονων κυττάρων διαδραματίζει ρόλο. Ο χρόνος εμφάνισης της τοξικότητας εξαρτάται από τη συνολική δόση, την κλασματοποίηση και τη δόση κάθε κλάσματος της ακτινοβολίας. Οι επιπλοκές της ακτινοθεραπείας χωρίζονται σε οξείες, πρώιμες και όψιμες.⁷⁴ Στις οξείες ανήκουν τοπικές επιπλοκές, όπως δερματίτιδα ή αλωπεκία (μπορεί

να είναι μόνιμη) είτε σοβαρότερες καταστάσεις όπως εγκεφαλικό οίδημα ή οξεία εγκεφαλοπάθεια η οποία εμφανίζεται σε δόσεις >3Gy, οφείλεται σε ενδοκράνια υπέρταση και μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο λόγω εγχολεασμού. Στις πρώιμες επιπλοκές ανήκουν το σύνδρομο υπνηλίας (somnolence syndrome), εκδηλούμενο ως σοβαρού βαθμού κόπωση και υπνηλία σε συνδυασμό με σημειολογία ενδοκράνιας υπέρτασης και το οποίο κατά κανόνα υποχωρεί σε 2–3 εβδομάδες. Παροδική εστιακή νευρολογική σημειολογία μπορεί να εμφανιστεί μετά από ακτινοθεραπεία και να απαιτεί διαφορική διάγνωση από πιθανή πρόοδο της νόσου. Τέλος, οι όψιμες επιπλοκές αποτελούν σύνδρομα με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Τυπική κλινική εκδήλωση αποτελεί η μετά από 6-12 μήνες από την ακτινοθεραπεία εμφάνιση υποφλοιώδους άνοιας, με αταξία και ακράτεια, καθώς και ευρήματα στην MRI (αλλοιώσεις λευκής ουσίας, ατροφία φλοιού, διάταση κοιλιών). Όμως τα κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα δεν συμβαδίζουν πάντοτε. Ειδικότερα, μπορεί να παρατηρηθεί λευκοεγκεφαλοπάθεια έως 9 έτη μετά τη θεραπεία, ακτινική νέκρωση κατά τα πρώτα 1–3 έτη ή έκπτωση νοητικών λειτουργιών, η οποία αποτελεί τη συχνότερη όψιμη επιπλοκή της ακτινοθεραπείας και μπορεί να εξελίσσεται ακόμα και δεκαετίες μετά τη θεραπεία. Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας,⁷⁵ οι Correa et al αναλύουν τη νοητική έκπτωση σε ασθενείς με PCNSL που έλαβαν WBRT, WBRT+HD-MTX και WBRT+BBBD, ενώ ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία παρουσίασαν βελτίωση της νοητικής ικανότητας, πιθανότατα λόγω ύφεσης της νόσου. Οι λειτουργίες, οι οποίες επηρεάζονται κυρίως είναι η προσοχή, η εκτέλεση πράξεων, η κατονομαστική ικανότητα και η ψυχοκινητική ταχύτητα.

Οι δόσεις της μεθοτρεξάτης που χρησιμοποιούνται για την επίτευξη CR (3,5–8 mg/m²) συνοδεύονται από σημαντική τοξικότητα: (1) Ναυτία και εμέτους. (2) Ηπατοτοξικότητα με συνήθως ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών. (3) Μυελοτοξικότητα – απαραίτητη η διάσωση με λευκοβορίνη. (4) Νεφροτοξικότητα.⁷⁶ Η ολιγουρική νεφρική ανεπάρκεια συνήθως είναι παροδική, ενώ η εντατική προενυδάτωση και η αλκαλοποίηση των ούρων ελαττώνει την πιθανότητα εμφάνισης στο 2%.

(5) Πνευμονική τοξικότητα. Αφορά συνήθως σε χρόνια λήψη χαμηλών δόσεων (π.χ. στη ρευματοειδή αρθρίτιδα), αν και είναι δυνατόν να εμφανιστεί και με HD-MTX και μπορεί να αφορά σε πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας, κρυπτογενή οργανούμενη πνευμονία, και διάμεση πνευμονική ίνωση. Η διακοπή της θεραπείας και η χορήγηση κορτικοειδών μπορεί να βοηθήσουν. (6) Νευροτοξικότητα.⁷⁵ Μετά την ενδορραχιαία έγχυσή της μπορεί να εμφανιστεί άσηπτη μηνιγγίτιδα (10% των ασθενών) ή εγκάρσια μυελίτιδα. Η χορήγηση HD-MTX μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα οξεία εγκεφαλοπάθεια, με υπνηλία και σπασμούς εντός 24 ωρών και αυτόματη ύφεση, καθώς και λευκοεγκεφαλοπάθεια, η οποία αποτελεί μείζονα επιπλοκή, ιδιαίτερα όταν δίδεται παράλληλα με ακτινοβολία. Πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι η διαταραχή στη σύνθεση της μυελίνης, η εξάντληση του φυλλικού οξέος, η βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα και η διάρρηξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, ενώ συχνότερα εμφανίζεται σε ασθενείς με πολυμορφισμούς στον μεταβολισμό της μεθειονίνης. Τα κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα είναι παρόμοια με αυτά που αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο της ακτινοθεραπείας. Σπανιότερη μορφή νευροτοξικότητας αποτελεί η διάσπαρτη νεκρωτική λευκοεγκεφαλοπάθεια, η οποία είναι ταχέως εξελισσόμενη και θανατηφόρα. (7) Δερματολογική τοξικότητα, η οποία εμφανίζεται στο 5–10% του συνόλου των ασθενών που λαμβάνουν HD-MTX και αφορά σε εξάνθημα (ενδεχομένως και πομφολυγώδες) και αλωπεκία.

Για την πρόληψη της τοξικότητας από HD-MTX απαιτείται προσεκτική εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας, εντατική προενυδάτωση και αλκαλοποίηση των ούρων καθώς και χορήγηση λευκοβορίνης ως διάσωση. Δεδομένου ότι ο μεταβολισμός της μεθοτρεξάτης μπορεί να είναι απρόβλεπτος, όταν αυτή χορηγείται σε υψηλές δόσεις, συνιστάται η τακτική μέτρηση των επιπέδων της και η χορήγηση glucaridase, η οποία τη μεταβολίζει στο DAMPA που έχει μικρή τάση σύνδεσης προς το φυλλικό οξύ, με αποτέλεσμα την άμεση και αποτελεσματική ελάττωση των επιπέδων της μεθοτρεξάτης.⁷⁷

Όπως τονίστηκε σε πρόσφατη εργασία,⁷³ η νευροτοξικότητα που ακολουθεί τη θεραπεία του PCNSL είναι σημαντική και επηρεάζει καθοριστι-

κά την ποιότητα ζωής των ασθενών, με συνέπεια όλοι οι ασθενείς, που έλαβαν WBRT+HD-MTX, να εμφανίζουν έκπτωση νοητικών λειτουργιών και οι περισσότεροι από τους μισούς να είναι ανίκανοι να επιστρέψουν στην εργασία τους. Για τον λόγο αυτόν, απαιτείται στενή παρακολούθηση των ασθενών που έχουν πετύχει CR. Η διεθνής συνεργαζόμενη ομάδα για το PCNSL (International PCNSL Collaborative Group, IPCG) έχει προτείνει μια σειρά ψυχομετρικών δοκιμασιών, οι οποίες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά την εκτίμηση των ασθενών, ιδίως όταν αυτοί συμμετέχουν σε προοπτικές μελέτες, ώστε να εξασφαλίζεται ομοιομορφία στα αποτελέσματα.⁷⁵ Οι δοκιμασίες αυτές θα πρέπει να διεξάγονται πριν από τη θεραπεία, άμεσα με την επίτευξη CR και ακολούθως ανά έξι μήνες έως τη συμπλήρωση δύο ετών και στη συνέχεια ανά έτος, με την έκπτωση να ορίζεται ως απόκλιση $>1,5$ SD από το προσαρμοσμένο μέσο όρο. Οι δοκιμασίες ελέγχουν την προσοχή/εκτέλεση, λεκτική μνήμη, κινητικότητα, ποιότητα ζωής και τη νοημοσύνη. Σημειώνεται ότι οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ελέγχονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ή σε περιπτώσεις μερικής ύφεσης ή εξελισσόμενης νόσου.

8. Πρόγνωση

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω, δεν ωφελούνται όλοι οι ασθενείς από συγκεκριμένες θεραπείες, οι οποίες επιπλέον είναι ιδιαίτερα τοξικές. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να εκτίθενται ασθενείς, που δεν πρόκειται να ανταποκριθούν σε μία θεραπευτική παρέμβαση, σε όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειές της. Επομένως, είναι απαραίτητη η διαπίστωση των χαρακτηριστικών εκείνων, τα οποία θα βοηθήσουν στη διάκριση των ασθενών που ωφελούνται από τις θεραπείες. Ανάλυση 52 ασθενών, που έλαβαν συνδυασμένη χημειοθεραπεία βασιζόμενη στη HD-MTX, επεσήμανε τους ακόλουθους παράγοντες, οι οποίοι σχετίζονται με καλύτερη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία:⁷⁸ (1) Ηλικία <60 έτη. (2) ECOG performance status <2 . (3) Χαμηλού κινδύνου κατά IELSG. (4) P53 θετικοί. (5) Αρνητικοί για έκφραση XBP-1. (6) Αρνητικοί για έκφραση MUM-1. (7) Ομοιογενής πρόσληψη γαδολίνιου στην MRI. Ιδιαίτερα η ομοιογενής πρόσληψη σκιαγραφικού

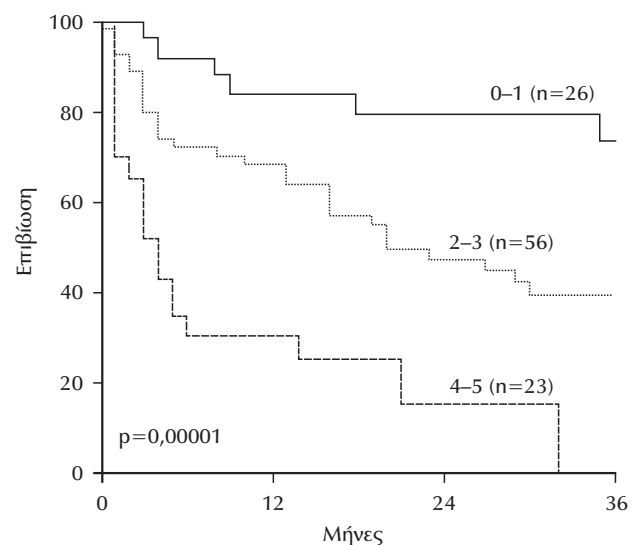
φαίνεται ότι επιπλέον επηρεάζει την ελεύθερη πρόσδο και τη συνολική επιβίωση.

Το IELSG (International Extranodal Lymphoma Study Group) μελέτησε 378 ασθενείς από 23 κέντρα και καθόρισε τους εξής δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες:⁷⁹ (1) Ηλικία >60 έτη. (2) ECOG performance status >1 . (3) Αυξημένη LDH ορού. (4) Αυξημένο λεύκωμα ENY. (5) Συμμετοχή βαθύτερων δομών του εγκεφάλου, όπως περικοιλιακά, βασικά γάγγλια, στέλεχος, παρεγκεφαλίδα. Η διετής συνολική επιβίωση, ανάλογα με πόσους παράγοντες υπήρχαν σε κάθε ασθενή, ήταν: 0–1: 80%, 2–3: 48%, 4–5: 15% (εικ. 2). Η ομάδα του Memorial Sloan Kettering ανέπτυξε ένα ακόμα απλούστερο προγνωστικό σύστημα (MSKCC class), στο οποίο λαμβάνεται υπόψη η ηλικία και το Karnofsky performance score, διακρίνοντας έτσι 3 ομάδες: ≤ 50 ετών (8,5 έτη OS), >50 ετών με ≥ 70 KPS (3,2 έτη OS) και >50 ετών με <70 KPS (1,1 έτος OS).⁸⁰

Οι σημαντικότεροι βιολογικοί και κλινικοί προγνωστικοί παράγοντες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία συνοψίζονται στον πίνακα 3.

9. Σπάνιες κλινικοπαθολογοανατομικές μορφές PCNSL

Κατά κανόνα, το PCNSL αφορά προσβολή δομών του εγκεφάλου από DLBCL λέμφωμα.



Εικόνα 2. Επιβίωση ασθενών με PCNSL, ταξινομημένων σύμφωνα με το προγνωστικό σύστημα IELSG, με 0–1, 2–3 ή 4–5 προγνωστικούς παράγοντες⁷⁹

Πίνακας 3. Προγνωστικοί παράγοντες στο PCNSL*Βιολογικοί προγνωστικοί παράγοντες*

Απουσία εντομής στα νεοπλασματικά κύτταρα

Έκφραση bcl-6

del(6)(q22)

bcl-6 αναδιατάξεις

Επίπεδα YKL-40 και MMP-9 στον ορό

Επίπεδα IL-10 στο ENY

Έκφραση FOXP1

Κλινικοί προγνωστικοί παράγοντες

Ηλικία >60 έτη

ECOG performance status >1

Αυξημένη LDH ορού

Αυξημένο λεύκωμα ENY

Προσβολή εν τω βάθει δομών

Ταχύτητα επίτευξης CR

Ευρήματα σε PET/CT και DW-MRI

YKL-40: Chitinase-3-like protein, MMP-9: Matrix metalloproteinase 9, IL-10: interleukin 10, FOXP1: Forkhead box protein P1, CR: complete remission

Σπάνια, μπορεί να προσβάλλονται άλλες δομές του ΚΝΣ ή το νεόπλασμα να είναι διαφορετικής ιστολογίας. Οι υποτύποι αυτοί του PCNSL αναφέρονται παρακάτω.

9.1. Πρωτοπαθές οφθαλμικό λέμφωμα:

Το πρωτοπαθές λέμφωμα του οφθαλμού (Primary intraocular lymphoma, PIOL) προσβάλλει συνήθως τις οπίσθιες δομές του οφθαλμού, όπως το υαλοειδές σώμα και τον αμφιβληστροειδή, ενώ σε περιπτώσεις οφθαλμικής προσβολής από συστηματικό λέμφωμα συνήθως προσβάλλεται ο ραγοειδής χιτώνας. Πρόκειται για περιοχή που αποτελεί ανοσολογικό καταφύγιο και η οποία στερείται λεμφικού ιστού, με αποτέλεσμα η παθολογία της νόσου να θεωρείται παρόμοια με αυτήν του PCNSL. Εμφανίζεται σε ηλικίες 15 έως 85 ετών, με μέση ηλικία περί τα 60 έτη, ενώ αντίθετα με το PCNSL παρατηρείται επικράτηση των γυναικών έως 3:1 σε σχέση με τους άνδρες.⁸¹ Από τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται με PIOL, το 55–86% θα εμφανίσει PCNSL μήνες ή και έτη αργότερα, ενώ αντίθετα στο 20% των PCNSL παρατηρείται και οφθαλμική προσβολή.⁸² Σε μια σειρά 221 ασθενών με PCNSL και οφθαλμική νόσο κατά τη διάγνωση, τα συμπτώματα ήταν:⁸³

– Οφθαλμικά συμπτώματα: 62% (μεμονωμένα στο 3%)

– Νευροψυχιατρικά συμπτώματα: 27%

– Ημιπάρεση: 14%

– Κεφαλαλγία: 14%

– Αφασία: 11%

– Σπασμοί: 5%

– Αταξία: 4%

– Έκπτωση οπτικών πεδίων: 2%.

Επομένως, το 38% των ασθενών με τεκμηριωμένη οφθαλμική προσβολή δεν έχουν οφθαλμικά συμπτώματα κατά τη διάγνωση, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την οφθαλμολογική εξέταση όλων των νεοδιαγνωσθέντων με PCNSL ασθενών. Τα συνήθη οφθαλμικά συμπτώματα είναι μη ειδικά, όπως θάμβος οράσεως, ελάττωση οπτικής οξύτητας, φωτοφίες και οπτικές ψευδαισθήσεις, συμπτώματα τα οποία παραπέμπουν σε πρόσθια ή οπίσθια ραγοειδίτιδα ή υαλοειδίτιδα, ενώ πολλοί ασθενείς λαμβάνουν κορτικοειδή για την αντιμετώπιση των καταστάσεων αυτών, με πρόσκαιρη μόνο ανταπόκριση και καθυστέρηση της σωστής διάγνωσης.

Κατά την οφθαλμολογική εξέταση αποκαλύπτονται ευρήματα συμβατά με τις προαναφερθείσες καταστάσεις. Πιο ειδικά ευρήματα είναι οι αθροίσεις κυττάρων στο υαλοειδές, τα πολυεστιακά ή διάχυτα διηθήματα του χοριοαμφιβληστροειδούς και τα θεωρούμενα ως παθολογικά πολυεστιακά διηθήματα στο μελάγχρουν επιθήλιο.⁸⁴ Πολλά ευρήματα έχουν περιγραφεί με τη φλουοροαγγειογραφία, αν και στο 14% μπορεί να μην παρατηρείται κανένα από αυτά. Αφού τεθεί η υποψία για πιθανό PIOL με την οφθαλμολογική εξέταση, η τεκμηρίωση της νόσου απαιτεί την κυτταρολογική ή ιστολογική εξέταση της βλάβης. Η υαλοειδεκτομή αποτελεί την αρχική διαγνωστική παρέμβαση, καθώς η μορφολογία των νεοπλασματικών κυττάρων είναι χαρακτηριστική: μεγάλα, πλειόμορφα λεμφοκύτταρα με λίγο πρωτόπλασμα, στρογγυλούς ή ωοειδείς πυρήνες και εμφανές έκκεντρο πυρήνιο. Η ιστολογική εξέταση συνεπικουρείται από άλλες τεχνικές, όπως ανοσοϊστοχημεία, κυτταρομετρία ροής, μέτρηση των επιπέδων IL-10 και IL-6 στο υαλοειδές σώμα (λόγος IL-10/IL-6 μεγαλύτερος του 1,0 είναι ενδεικτικός, όχι όμως αποδεικτικός, PIOL)⁸⁵ και ανάδειξη με PCR κλωνικών IGH αναδιατάξεων: σε μία

σειρά ασθενών, ανευρέθηκαν σε 50/50 ασθενείς που μελετήθηκαν.⁸⁶

Αν και κατά τη χορήγηση συστηματικής χημειοθεραπείας είναι δυνατόν να επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα εντός του οφθαλμού, η προσθήκη εξειδικευμένης θεραπείας αυξάνει την PFS (19 έναντι 15 μήνες), αλλά όχι τη συνολική επιβίωση.⁸⁷ Η βέλτιστη θεραπεία, όμως, δεν έχει καθοριστεί. Η χορήγηση ακτινοθεραπείας 35–40 Gy επιτυγχάνει καλό έλεγχο της νόσου, σχετίζεται όμως με ξηροφθαλμία και την ανάπτυξη καταρράκτη και λιγότερο συχνά με έλκη και τραύμα του αμφιβληστροειδούς.⁸⁸ Εναλλακτική μέθοδος είναι η ενδοϋαλοειδής χορήγηση μεθοτρεξάτης (400 μg/0,1 mL έως 12 εγχύσεις) με 100% CR, αλλά συχνές επιπλοκές, όπως καταρράκτη ή χροσπάθεια.⁸⁹

9.2. Λέμφωμα νωτιαίου μυελού

Πρωτοπαθής προσβολή του νωτιαίου μυελού από λέμφωμα είναι πολύ σπάνια και συμβαίνει σε λιγότερο από 1% του συνόλου των ασθενών με PCNSL. Σε αντίθεση με την προσβολή του νωτιαίου μυελού από συστηματικά λεμφώματα, που αφορούν εξωσκληρίδιους όγκους, το πρωτοπαθές λέμφωμα (Primary Intramedullary Spinal Cord Lymphoma, PISCL) αφορά σαφώς αφορισόμενους ενδομυελικούς όζους. Αναδρομική μελέτη στη Mayo Clinic μεταξύ 1996–2009 αποκάλυψε 14 ασθενείς με PISCL, η μεγαλύτερη σειρά που είναι διαθέσιμη στη βιβλιογραφία.⁹⁰ Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 62,5 έτη, 10 ασθενείς ήταν άνδρες και 2 ασθενείς είχαν προδιαθεσικούς παράγοντες για ανάπτυξη PCNSL (HIV και ανοσοκαταστολή μετά από μεταμόσχευση). Η συμπτωματολογία και σημειολογία προϊούσας μυελοπάθειας ήταν καθολική, ενώ άλλες εκδηλώσεις ήταν συστηματικά «B» συμπτώματα στο 64%, οσφυαλγία στο 64% και ενδείξεις προσβολής του κατώτερου κινητικού νευρώνα στο 43%. Τα ευρήματα στο ENY ήταν μη ειδικά (πλειοκυττάρωση, αυξημένο λευκωμα) με θετική κυτταρολογική εξέταση του ENY σε 3 ασθενείς, ενώ οι υπόλοιποι διεγνώσθησαν με βιοψία εγκεφάλου ή νωτιαίου μυελού. Ο μέσος χρόνος έως τη διάγνωση ήταν 8 μήνες (1–22 μήνες). Τα απεικονιστικά ευρήματα αφορούσαν σε πολλαπλούς όζους με έντονη πρόσληψη σκιαγραφικού στην αυχενική και ανώτερη θωρακική μοίρα κυρί-

ως, αλλά σε 8 περιπτώσεις βρέθηκαν βλάβες στον μυελικό κώνο ή/και στην ιππουρίδα. Μεθοτρεξάτη έλαβαν ενδοφλεβίως 75% των ασθενών. Η πρόγνωση δεν ήταν καλή, 50% περίπου των ασθενών κατηλώθηκαν σε αμαξίδιο εντός 10 μηνών από τη διάγνωση, ενώ η διετής επιβίωση ήταν 36%.

9.3. Πρωτοπαθές λέμφωμα της υπόφυσης

Το πρωτοπαθές λέμφωμα της υπόφυσης (Primary Pituitary Lymphoma, PPL) είναι σπάνια νόσος, με μόλις 29 περιπτώσεις να αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία από το 1993 έως το 2012.⁹¹ Η συμπτωματολογία που προκαλεί το PPL οφείλεται τόσο στη θέση στην οποία αναπτύσσεται, προκαλώντας φαινόμενα μάζας, όσο και στην ορμονική ανεπάρκεια λόγω καταστροφής της υπόφυσης. Ο κλινικός ιατρός οφείλει να διερευνήσει την προαναφερθείσα συμπτωματολογία με κατεύθυνση τόσο την υποφυσιακή λειτουργία, όσο και την απεικόνιση της περιοχής. Η απεικόνιση γίνεται καλύτερα με MRI με χορήγηση γαδολινίου, η οποία σε περιπτώσεις PPL μπορεί να αναδείξει παραεπιπιακές μάζες που προσλαμβάνουν σκιαγραφικό ταυτόχρονα με διάχυτη διόγκωση της υπόφυσης (95%), υπερεπιπιακή βλάβη (45%), επέκταση στο σφραγγώδη κόλπο (35%) και πάχυνση του μίσχου της υπόφυσης (20%).⁹² Στις περισσότερες περιπτώσεις PPL η αρχική προσέγγιση ήταν χειρουργική εξαίρεση της μάζας διασφρηνοειδικά. Η διαπίστωση της φύσης της νόσου οδήγησε σε ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, είτε βασιζόμενη στη μεθοτρεξάτη, όπως στα PCNSL, είτε με σχήματα που χρησιμοποιούνται στα συστηματικά NHL.

9.4. Νευρολεμφωμάτωση

Ο όρος νευρολεμφωμάτωση (neurolymphomatosis, NL) περιλαμβάνει διήθηση του περιφερικού νευρικού συστήματος (περιφερικά νεύρα, ρίζες, πλέγματα, κρανιακά και νωτιαία νεύρα) από νεοπλασματικά κύτταρα του αιμολεμφικού συστήματος. Η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι τα 60 έτη, με μικρή επικράτηση των ανδρών (60%). Στη σειρά του IPCNSLCC (International PCNSL Collaborative Group),⁹³ στο 28% έγινε πρώτα διάγνωση NL, ενώ στους υπόλοιπους η εμφάνισή της ακολούθησε τη διάγνωση συστηματικής νόσου μετά από 10 μήνες. Περιέγραψαν 4 μορφές κλινικής

εμφάνισης της νόσου: επώδυνη διήθηση νευρών ή ριζών, νευροπάθεια κρανιακών νευρών, ανώδυνη πολυνευροπάθεια και ανώδυνη μονονευροπάθεια. Προσβολή των περιφερικών νευρών παρατηρήθηκε στο 60%, των νωτιαίων στο 48%, των κρανιακών στο 46% και των πλεγμάτων στο 40% των περιπτώσεων. Τα συχνότερα συμπτώματα ήταν νευροπαθητικός πόνος και κινητικά και αισθητικά ελλείμματα. Στη μελέτη επισημαίνεται ότι για τη διάγνωση της νόσου απαιτείται υψηλός δείκτης υποψίας, καθώς θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από παρανεοπλασματικές και άλλες νευροπάθειες. Θετική κυτταρολογική εξέταση ENY καταδείχθηκε στο 40% των περιπτώσεων, ενώ τεχνικές όπως η PCR για την ανίχνευση κλωνικών αναδιατάξεων των γονιδίων των βαρέων αλύσων ή η κυτταρομετρία ροής συνέβαλαν στη βελτίωση της ευαισθησίας. Από τις απεικονιστικές μεθόδους, με την MRI αναδείχθηκαν παθολογικά ευρήματα στο 77% των περιπτώσεων. Οι περισσότεροι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με συστηματική χημειοθεραπεία, κατά κανόνα με πρωτόκολλα παρόμοια με αυτά που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του PCNSL, με βάση τη μεθοτρεξάτη σε συνδυασμό με κυταραβίνη. Η μέση επιβίωση ήταν 10 μήνες και η τριετής επιβίωση 24%.

9.5. Λέμφωμα λεπτομηνίγγων

Το πρωτοπαθές λέμφωμα των λεπτομηνίγγων (Primary Leptomeningeal Lymphoma, PLML) είναι σπάνια νόσος, η οποία αποτελεί το 7% του συνόλου των PCNSL⁹⁴ και περιλαμβάνει τη διαπίστωση λεμφωματικής προσβολής των λεπτομηνίγγων, κατά κανόνα από DLBCL, χωρίς να υπάρχει σύγχρονη εγκεφαλική ή συστηματική εστία. Κλινικά, όπως και η δευτεροπαθής προσβολή από PCNSL, εκδηλώνεται με συμπτώματα βασικής μηνιγγίτιδας, όπως κεφαλαλγία, παρέσεις κρανιακών νευρών, σημειολογία μηνιγγισμού (αυχενική δυσκαμψία, θετικά σημεία Kernig και Brudzinski), ενδοκράνια υπέρταση, υδροκέφαλο και σπάνια υποσκληρίδιο αιμάτωμα. Η εξέταση του ENY των ασθενών αυτών αποκαλύπτει λεμφοκυτταρικού τύπου πλειοκυττάρωση με αυξημένο λεύκωμα.

9.6. Λεμφωμάτωση εγκεφάλου

Το PCNSL είναι δυνατό σπανίως, να αναπτύσσεται χωρίς να σχηματίζει μάζα, αλλά να διηθεί

διάχυτα τον εγκέφαλο. Η συγκεκριμένη κατάσταση είναι γνωστή ως λεμφωμάτωση εγκεφάλου (Lymphomatosis Cerebri, LC).⁹⁵ Ιστολογικά, παρατηρείται διάχυτη διήθηση με αγγειοτροπισμό από νεοπλασματικά Β-λεμφοκύτταρα, τα οποία συνοδεύονται από αντιδραστικά λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και αστροκύτταρα, καθιστώντας δύσκολη τη διαφορική διάγνωση από λοιμώδους ή ανοσολογικής αιτιολογίας εγκεφαλίτιδα. Η κλινική και απεικονιστική εικόνα είναι αυτή της ταχέως εξελισσόμενης υποφλοιώδους άνοιας με ευρήματα λευκοεγκεφαλοπάθειας στην MRI, αν και έχει αναφερθεί και προσβολή του στελέχους και των βασικών γαγγλίων. Η ανάδειξη, με τη βοήθεια του PET, εστιών υπερμεταβολισμού μπορεί να συμβάλει στη διαφορική διάγνωση της LC από άλλα αίτια λευκοεγκεφαλοπάθειας, όπως η νόσος Binswanger ή μεταβολικές εγκεφαλοπάθειες.

9.7. PCNSL χαμηλού βαθμού κακοήθειας

Τα χαμηλού βαθμού κακοήθειας PCNSL είναι εξαιρετικά σπάνια νεοπλάσματα. Οι περισσότερες πληροφορίες προέρχονται από μελέτη του IPCG (International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group), μία αναδρομική ανάλυση 40 περιπτώσεων low grade PCNSL, από 18 κέντρα σε 5 χώρες, την περίοδο 1979–2004.⁹⁶ Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 60 έτη και η νόσος ήταν: εγκεφαλική στους 37, πρωτοπαθής λεπτομηνιγγική στους 2 και πρωτοπαθής στο νωτιαίο μυελό στον ένα. Κλινικά, αντίθετα με ό,τι συμβαίνει στα DLBCL PCNSL, οι επιληπτικοί σπασμοί ήταν συχνοί ενώ οι νευροψυχιατρικές διαταραχές σπάνιες. Τα απεικονιστικά ευρήματα παρουσίαζαν ποικιλία εικόνων, όπως ομότιμη, ανομοιογενή, ήπια ή απύουσα πρόσληψη σκιαγραφικού στο 25%, περίπου, των ασθενών, έκαστο. Ιστολογικά, τα νεοπλάσματα ήταν Β-κυτταρικής αρχής στο 80% και Τ στο 20%. Από τα Β-λεμφώματα, τα μισά περίπου (16/40) ήταν από μικρά λεμφοκύτταρα ή μη περαιτέρω καθοριζόμενα και ακολουθούσαν τα λεμφοπλασματοκυτταρικά λεμφώματα. Ο χαρακτηριστικός αγγειοτροπισμός των PCNSL περιγραφόταν και στα χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα. Η επιβίωση μετά από θεραπεία (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή συνδυασμός) ήταν σημαντικά καλύτερη από ότι στα DLBCL PCNSL, με διετή επιβίωση 65% και μέση

ελεύθερη προόδου επιβίωση 61,5 μήνες, ενώ παρατεταμένη επιβίωση παρουσίασαν ακόμα και οι ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία.

9.8. Πρωτοπαθές λέμφωμα Burkitt του ΚΝΣ

Το πρωτοπαθές λέμφωμα Burkitt του ΚΝΣ (Primary Central Nervous System Burkitt Lymphoma, PCNSBL) είναι σπάνια οντότητα και μετά την πρώτη περιγραφή, το 1976, μόνο λίγες περιπτώσεις έχουν προστεθεί στη διεθνή βιβλιογραφία.⁹⁷ Η κλινική πορεία των ασθενών αναφέρεται ως ταχέως εξελισσόμενη, παρόμοια με αυτήν του PCNSL. Οι απεικονιστικές μέθοδοι αποκαλύπτουν μάζες στα ημισφαίρια και στις βαθύτερες δομές και σπάνια εντός των κοιλιών. Η διάγνωση γίνεται με την ιστολογική ταυτοποίηση της χαρακτηριστικής εικόνας έναστρου ουρανού με μονότονη διήθηση από μέσου μεγέθους κύτταρα χωρίς εντομή και υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού, και με την ανάδειξη διαμεταθέσεων του c-myc με φθορίζοντα *in situ* υβριδισμό. Θεραπευτικά, η χρησιμοποίηση των σχημάτων έναντι του PCNSL, τα οποία βασίζονται σε υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης με ή χωρίς ακτινοθεραπεία, φαίνεται ότι δεν επαρκούν για την αντιμετώπιση του PCNSBL, οπότε συνιστώνται τα επιθετικά, παιδιατρικής εμπνεύσεως πρωτόκολλα (HyperCVAD, CODOX-M/IVAC) σε συνδυασμό με rituximab, που είναι σχήματα εκλογής στο συστηματικό λέμφωμα Burkitt, ενδεχομένως και με την προσθήκη ακτινοθεραπείας.

9.9. T-λέμφωμα του ΚΝΣ

Στο κεφάλαιο της ιστοπαθολογίας αναφέρθηκε ότι το T-λέμφωμα (T-PCNSL) είναι ο δεύτερος συχνότερος ιστολογικός τύπος του PCNSL, μετά το DLBCL, με τη συχνότητα επί του συνόλου των PCNSL να κυμαίνεται από 2% στη Δύση έως 16% στην Κορέα.⁹⁸ Το IPCG ανακοίνωσε το 2005 αναδρομική μελέτη 45 περιπτώσεων με T-λέμφωμα, από 12 κέντρα σε 7 χώρες, της περιόδου 1983–2003. Η μέση ηλικία ήταν 59,5 έτη και το 78% των ασθενών ήταν άνδρες, ενώ σε προηγούμενη εργασία δεν παρατηρήθηκε υπεροχή των ανδρών. Ιστολογικά περιγραφόταν αγγειοτροπισμός στο 28% των αναφορών, ενώ οι 12/25 περιπτώσεις συνίσταντο από μικρά και οι 13/25 από μεγάλα λεμφοκύτταρα, αντανακλώντας την πιθανή ετερογένεια της

νόσου. Σημειώνεται ότι λοίμωξη από HTLV-I διεπιστώθη σε ένα μόνον ασθενή. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου ήταν παρόμοια με αυτήν του DLBCL PCNSL, με υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης, μόνης ή σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά, ενώ στο 78% χορηγήθηκε ακτινοθεραπεία. Η διετής επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου ήταν 45% και η μέση επιβίωση 25 μήνες. Παράγοντες οι οποίοι συσχετίστηκαν με ευνοϊκή επιβίωση ήταν η καλή κατάσταση ικανότητας (performance status) και η χορήγηση μεθοτρεξάτης.⁹⁹

9.10. Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα B κύτταρα

Στην βιβλιογραφία περιγράφονται περί τις 20 περιπτώσεις πρωτοπαθούς ALCL (Anaplastic Large Cell Lymphoma) του εγκεφάλου (PCNS-ALCL), κατά κανόνα σε νεαρούς ασθενείς.¹⁰⁰ Τα ιστολογικά, ανοσοϊστοχημικά και μοριακά ευρήματα είναι κοινά με αυτά του συστηματικού ALCL.

9.11. Ενδοαγγειακό λέμφωμα

Το ενδοαγγειακό λέμφωμα (Intravascular Lymphoma, IVL) είναι ένα σπάνιο, συνήθως B-κυτταρικής αρχής λέμφωμα με υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού και χαρακτηριστική ανάπτυξη εντός των αυλών των αγγείων, η οποία οφείλεται στην απώλεια έκφρασης μορίων προσκόλλησης όπως η β-1 ιντεγκρίνη και το ICAM-1 και των μεταλλοπρωτεϊνών του στρώματος MMP-2 και MM-9.¹⁰¹ Εμφανίζει μεγάλη ποικιλία στην κλινική εικόνα, όπως ταχέως εξελισσόμενη νευρολογική σημειολογία, άνοια, συγκοπή, έμφρακτα, πυρετό αγνώστου αιτιολογίας και εξανθήματα, καθιστώντας δύσκολη τη διάγνωση. Μεταξύ 109 ασθενών στην Ιαπωνία, νόσος στο ΚΝΣ υπήρχε κατά τη διάγνωση στο 25%, αν και σε Ευρωπαϊκές σειρές η συμμετοχή του ΚΝΣ είναι συχνότερη, έως 39%.¹⁰² Η διάγνωση γίνεται κατόπιν στερεοτακτικής βιοψίας, αν και τα απεικονιστικά ευρήματα στην MRI μπορεί να κατευθύνουν τη διαγνωστική σκέψη προς το IVL. Θεραπευτικά χρησιμοποιείται το σχήμα Rituximab-CHOP με διετή επιβίωση 66%.

9.12. Πλασματοκύττωμα του εγκεφάλου

Εξαιρετικά σπάνια οντότητα. Η διάγνωση του SIP (Solitary Intracranial Plasmacytoma) προϋπο-

θέτει την ιστολογική απόδειξη διήθησης από πλασματοκύτταρα, την παρουσία στην οστεομυελική βιοψία <5% πλασματοκυττάρων και την απουσία βλάβης οργάνου-στόχου (οστική νόσος, υπερασβεστιαμία, αναιμία, νεφρική ανεπάρκεια), ενώ είναι δυνατόν να παρατηρείται κλάσμα μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης. Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας της περιόδου 1976–2008 αναφέρονται 20 περιπτώσεις SIP,¹⁰³ με μέση ηλικία τα 57 έτη και ίσο αριθμό ανδρών και γυναικών. Συνήθεις θέσεις ανάπτυξης της βλάβης ήταν τόσο υπερεσκηνίδια – μετωπιαία, όσο και στη βάση του κρανίου, οπότε τίθεται θέμα διαφορικής διάγνωσης από χόρδωμα. Η συμπτωματολογία είναι μη ειδική, όπως κεφαλαλγία, παρέςεις κρανιακών νεύρων, οστική καταστροφή ή σπασμοί, ενώ και η νευροαπεικόνιση δεν είναι ειδική για τη νόσο, με ίσης έντασης σήμα στην T1 και ίσης ή αυξημένης στην T2 MRI ακολουθία και ήπια ή μέτρια πρόσληψη σκιαγραφικού. Η διάγνωση γίνεται με βάση τα προαναφερθέντα κριτήρια. Θεραπευτικά, το SIP είναι ακτινοευαίσθητος όγκος, και πολλές περιπτώσεις αντιμετωπίστηκαν με μονοθεραπεία με ακτινοθεραπεία συνολικής δόσης 40–50 Gy. Σε περίπτωση εξέλιξης σε συστηματική νόσο –η οποία είναι λιγότερο πιθανή στα εξωοστικά από τα οστικά πλασματοκυττώματα– χρησιμοποιούνται θεραπευτικά πρωτόκολλα πολλαπλού μυελώματος με πολυχημειοθεραπεία και μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε κατάλληλους ασθενείς. Από την ανασκόπηση των 20 ασθενών, οι 15 ήταν ελεύθεροι εξέλιξης, 1 είχε τοπική υποτροπή και 1 εξελίχθηκε σε πολλαπλούν μυέλωμα, ενώ δεν έγινε γνωστή η τύχη 3 ασθενών.

9.13. Λέμφωμα Hodgkin του ΚΝΣ

Το πρωτοπαθές λέμφωμα Hodgkin του ΚΝΣ (PCNSL-HL) είναι ίσως το σπανιότερο πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ, με ανασκόπηση της βιβλιογραφίας της περιόδου 1946–2000 να εντοπίζει συνολικά 10 περιπτώσεις.¹⁰⁴ Αναδρομική σειρά του IPCG, την περίοδο 1972–2008, από 13 κέντρα σε 6 χώρες, αποκάλυψε συνολικά 16 ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin του ΚΝΣ, εκ των οποίων οι 8 είχαν νόσο στο ΚΝΣ κατά τη διάγνωση και μόνο στους 2 περιοριζόταν στο νευρικό σύστημα (PCNS-HL).¹⁰⁵

9.14. Λεμφωματοειδής κοκκιωμάτωση

Ο όρος λεμφωματοειδής κοκκιωμάτωση (Lymphomatoid Granulomatosis, LyG) αναφέρεται σε λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή Β-κυτταρικής αρχής που παθογενετικά συνδέεται με τον ιό Epstein Barr (EBV). Χαρακτηρίζεται από αγγειοτροπισμό και αγγειακή καταστροφή, και σε ποσοστό που υπερβαίνει το 90% προσβάλλει τον πνεύμονα, με το ΚΝΣ να αποτελεί το τρίτο συχνότερα πάσχον σύστημα μετά το δέρμα, στο 20–30% των περιπτώσεων, αν και ενίοτε η LyG μπορεί να περιορίζεται μόνο στο ΚΝΣ. Η πρωτοπαθής LyG του ΚΝΣ είναι σπάνια οντότητα και μπορεί να εκδηλωθεί με ποικίλη νευρολογική συμπτωματολογία και σημειολογία, αντανακλώντας την πολυεστιακότητα της νόσου. Απεικονιστικά, στην T2 ακολουθία αποκκλύπτονται πολλαπλές βλάβες στη λευκή ουσία, την παρεγκεφαλίδα και το στέλεχος με αυξημένης έντασης σήμα. Στην T1 ακολουθία μετά τη λήψη γαδολινίου παρατηρούνται χαρακτηριστικές, όχι όμως παθογνωμονικές, σημειακές ή γραμμοειδείς προσλήψεις του σκιαγραφικού περιαγγειακά στη λευκή ουσία. Αντίθετα με τις άλλες μορφές LyG, η πρωτοπαθής νόσος του ΚΝΣ φαίνεται ότι δεν σχετίζεται με τον EBV και επιπλέον η πρόγνωσή της είναι καλύτερη από τις περιπτώσεις δευτεροπαθούς προσβολής στα πλαίσια συστηματικής νόσου.¹⁰⁶ Θεραπευτικά έχουν δοκιμαστεί μονοθεραπεία με κορτικοστεροειδή, σχήματα χημειοθεραπείας κατάλληλα για DLBCL, ακτινοθεραπεία και αντική θεραπεία με ποικίλα αποτελέσματα.

10. PCNSL σε ασθενείς με HIV λοίμωξη

10.1. Επιδημιολογία

Η λοίμωξη με HIV προδιαθέτει στην ανάπτυξη νεοπλασμάτων, με τέσσερα εξ αυτών να αποτελούν καθοριστικά του AIDS νοσήματα: το σάρκωμα Kaposi, τα NHL, το διηθητικό καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας και το PCNSL.¹⁰⁷ Το σχετιζόμενο με AIDS PCNSL (AIDS related PCNSL, AR-PCNSL) αποτελεί το 15% περίπου του συνόλου των NHL μεταξύ των ασθενών με AIDS έναντι μόλις 1% μεταξύ των ανοσοεπαρκών ασθενών. Η επίπτωσή του φθάνει το 2–6%, πάνω από 1000 φορές μεγαλύτερη από ότι στον γενικό πληθυσμό. Σε σχέση με το PCNSL στους ανοσοεπαρκείς ασθενείς

νείς, στους πάσχοντες AIDS παρατηρούνται διαφορές ως προς την ηλικιακή κατανομή και τη συχνότητα στα δύο φύλα:¹⁰⁸ Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι 31–37 έτη, περίπου 20 χρόνια νωρίτερα από ότι στους ανοσοεπαρκείς, ενώ η σχέση άνδρες προς γυναίκες είναι 7:1 έναντι 1,5–2:1. Σημαντικός παράγοντας κινδύνου, στους ασθενείς με AIDS, για την ανάπτυξη PCNSL είναι ο αριθμός των CD4-θετικών κυττάρων, με την επίπτωση να είναι 9,7 και 0,15 person year at risk με CD4+ <50/μL και CD4+ >350/μL, αντίστοιχα. Η εισαγωγή της HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) έχει τροποποιήσει σημαντικά τη φυσική ιστορία της HIV λοίμωξης. Όπως φαίνεται σε μία εργασία,¹⁰⁹ η επίπτωση του NHL σε ασθενείς με AIDS ελαττώθηκε από 29,6 ανά 1000 ασθενείς-έτη σε 6,5 ανά 1000 ασθενείς-έτη, ενώ το ποσοστό αυτών που είχαν PCNSL μειώθηκε από 28% σε 17%.

10.2. Βιολογία

Η εμφάνιση PCNSL σε ασθενείς με AIDS είναι απόλυτα συνυφασμένη με τον EBV, ο οποίος ανιχνεύεται στο 100% των περιπτώσεων. Στους ασθενείς με AIDS παρατηρείται σημαντικού βαθμού απορρύθμιση της ανοσίας, με ελάττωση των T-κυττάρων, αν και έχει προταθεί ότι τα ειδικά για τον EBV CD8+ κύτταρα είναι φυσιολογικά σε αριθμό όμως ελαττώνεται η παραγωγή ιντερφερόνης-γ (IFN-γ). Αποτέλεσμα της υπολειπόμενης ανοσολογικής επιτήρησης είναι η διαφυγή των αθανатоποιημένων, προσβεβλημένων από τον EBV, B-λεμφοκυττάρων. Έτσι παρατηρείται η χαρακτηριστική για το PCNSL, σε αντιδιαστολή με τα υπόλοιπα σχετιζόμενα με AIDS/EBV λεμφώματα, λανθάνουσα λοίμωξη από τον EBV τύπου latency III. Η παθογένεια του PCNSL δεν είναι απολύτως ξεκαθαρισμένη. Πιθανώς τα ανεξέλεγκτα πολλαπλασιαζόμενα, αθανатоποιημένα B-κύτταρα σε μία ανατομική θέση, που αποτελεί ανοσολογικό καταφύγιο, όπως ο εγκέφαλος, και σε περιβάλλον διαταραγμένης ανοσοεπιτήρησης οδηγεί σε κλωνική αύξηση και τελικά σε κακοήγη εξαλλαγή.¹¹⁰ Αλληλουχίες του HIV δεν έχουν απομονωθεί από τα νεοπλασματικά κύτταρα, με αποτέλεσμα ο ρόλος του να θεωρείται έμμεσος στην παθογένεια του PCNSL μέσω της ανοσοκαταστολής που προκαλεί.

10.3. Κλινική εικόνα

Το AR-PCNSL μπορεί να εντοπίζεται σε οποιαδήποτε θέση, συνηθέστερα στα ημισφαίρια, στην παρεγκεφαλίδα και στο στέλεχος, ενώ συχνά ο όγκος είναι πολυκεντρικός. Καθώς το AR-PCNSL αποτελεί όψιμη επιπλοκή του AIDS, σχετιζόμενο με πολύ χαμηλά επίπεδα CD4+ κυττάρων, σπάνια αποτελεί αρχική εκδήλωση του AIDS, οπότε συνήθως στην κλινική εικόνα κυριαρχούν ευκαιρικές λοιμώξεις ή άλλα νεοπλάσματα. Εστιακή νευρολογική σημειολογία, όπως ημιπάρεση, αφασία, εστιακές κρίσεις ή μη εστιακή, όπως διαταραχές συμπεριφοράς, πτώση του επιπέδου συνείδησης ή απώλεια μνήμης είναι δυνατόν να συνθέτουν την κλινική εικόνα του AR-PCNSL, σε συνδυασμό με «B» συμπτωματολογία στο 80% των ασθενών.¹¹¹

10.4. Διάγνωση

Σε κάθε ασθενή με AIDS ο οποίος εμφανίζει συμπτωματολογία ενδεικτική ενδοκρανιακής βλάβης απαιτείται ενδελεχής διαγνωστική προσέγγιση, ώστε να διαπιστωθεί η φύση της βλάβης αυτής. Οι συχνότερες βλάβες είναι το PCNSL, η τοξοπλασμική εγκεφαλίτιδα, η προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (Progressive Multifocal Encephalopathy-PML), η HIV εγκεφαλοπάθεια και η CMV εγκεφαλίτιδα. Το PCNSL αφορά περίπου στο ένα τέταρτο των περιπτώσεων ογκόμορφης βλάβης του ΚΝΣ και ενδεχομένως να είναι πολυεστιακό, ενώ είναι δυνατόν ο ίδιος ασθενής να παρουσιάζει δύο διαφορετικής φύσεως βλάβες.¹¹² CT και MRI αποτελούν αρχικές εξετάσεις εκλογής στον αλγόριθμο διαφοροδιάγνωσης της ενδοκρανιακής παθολογίας σε ασθενείς με AIDS. Τα ευρήματα σε περιπτώσεις PCNSL ποικίλουν και διαφέρουν σε σχέση με τους ανοσοεπαρκείς ασθενείς. Τόσο η πυκνότητα στη CT, όσο και η ένταση του σήματος στις ακολουθίες T1 και T2 στη MRI εμφανίζουν ποικιλομορφία, με αποτέλεσμα να μην θεωρείται παθογνωμονική η απεικόνιση. Τα AR-PCNSL προσλαμβάνουν έκδηλα το σκιαγραφικό, συνήθως δακτυλιοειδώς ή ανομοιογενώς, αντανακλώντας το υψηλό ποσοστό νέκρωσης. Μεταξύ των δύο τεχνικών, η MRI έχει υψηλότερη ευαισθησία, είναι όμως δυνατόν να παρατηρηθούν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.¹¹³ Η τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου (Single

Photon Emission Computed Tomography, SPECT) όπου χρησιμοποιείται είτε θάλλιο-201 είτε ⁹⁹Tc sestamibi έχει αποδειχθεί χρήσιμη στη διαγνωστική προσέγγιση του AR-PCNSL. Η ευαισθησία αμφότερων των μεθόδων είναι 100%, με μικρή υπεροχή της δεύτερης ως προς την ειδικότητα (69% έναντι 54%).¹¹⁴ Ο συνήθης έλεγχος του ENY κατά κανόνα αναδεικνύει πλειοκυττάρωση, αυξημένο λεύκωμα και χαμηλή γλυκόζη. Όμως, παρά όμως τη χρήση διαφόρων τεχνικών, όπως κυτταροφυγοκέντρηση, κυτταρομετρία ροής και PCR, οι οποίες περιγράφονται στο κεφάλαιο της διάγνωσης του PCNSL στους ανοσοεπαρκείς ασθενείς, η ευαισθησία της εξέτασης του ENY στη διάγνωση του AR-PCNSL δεν υπερβαίνει το 25%.¹¹⁵ Επίσης, η ανίχνευση του EBV DNA στο ENY ασθενών με AR-PCNSL με ποσοτική PCR έχει πολύ υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της νόσου.¹¹⁶ Τέλος, η στερεοτακτική βιοψία αποτελεί το gold standard στη διάγνωση του AR-PCNSL, οδηγώντας σε διάγνωση σχεδόν στο 90% των ενδοκράνιων βλαβών που προσλαμβάνουν σκιαγραφικό σε ασθενείς με AIDS. Η τεχνική όμως συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα, ιδίως σε ασθενείς με κακή κατάσταση ικανότητας, θρομβοπενία ή πολλαπλές βλάβες.¹¹⁷

Η διαπίστωση ογκόμορφης βλάβης στον εγκέφαλο ασθενούς με AIDS είναι το πρώτο βήμα για τη διάγνωση του PCNSL, καθώς αυτή θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από όλες τις κλινικές οντότητες που αναφέρθηκαν παραπάνω. Στην προσπάθεια αυτή θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τα ακόλουθα στοιχεία:¹¹⁸

- Φαινόμενο μάζας στην απεικόνιση χαρακτηρίζει συνήθως το AR-PCNSL και την τοξοπλάσμωση, και όχι την HIV εγκεφαλοπάθεια, την PML ή τη CMV εγκεφαλίτιδα
- Μεγαλύτερες σε μέγεθος βλάβες συνήθως είναι λεμφώματα
- Το AR-PCNSL σπανίως εντοπίζεται στον οπίσθιο βόθρο
- Κατά τη διερεύνηση ενδοκράνιας παθολογίας σε ασθενή με AIDS πρέπει να ελέγχονται τα αντισώματα για τοξόπλασμα. Η εμπειρική αγωγή πριν από την τεκμηρίωση της φύσης της βλάβης μπορεί να οδηγήσει σε καθυστέρηση της διάγνωσης

- PCR ENY για διάφορα παθογόνα μπορεί να βοηθήσουν διαγνωστικά, όπως σε περιπτώσεις PML (Polyomavirus JC), σε CMV εγκεφαλίτιδα, σε φυματίωση του ΚΝΣ. Η προσέγγιση αυτή δε συμβάλει στη διάγνωση της τοξοπλάσμωσης.

Νεότερες απεικονιστικές τεχνικές, όπως η μαγνητική τομογραφία διάχυσης και διήθησης ή η μαγνητική φασματοσκοπία δεν βοηθούν στη διάκριση του AR-PCNSL από την τοξοπλάσμωση. Υποσχόμενη τεχνική, όμως, φαίνεται να είναι το PET.

10.5. Θεραπεία

Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1980, το AR-PCNSL ήταν συνυφασμένο με απελπιστική πρόγνωση, με μέση επιβίωση μικρότερη των τριών μηνών. Θεραπεία εκλογής ήταν η παρηγορητική ακτινοθεραπεία, καθώς η χημειοθεραπεία επιβάρυνε την ήδη υπάρχουσα σοβαρή ανοσοκαταστολή και δεν προσέφερε όφελος. Μετά την εισαγωγή της HAART όμως, η πρόγνωση των ασθενών αυτών έχει βελτιωθεί, ενώ έχουν τροποποιηθεί οι θεραπευτικοί αλγόριθμοι, σε βαθμό που το NCCN (National Comprehensive Cancer Network) δεν διακρίνει, στις κατευθυντηριές οδηγίες του, τους ασθενείς με βάση την ανοσολογική τους κατάσταση, αλλά σημειώνει ότι σε ασθενείς με AIDS θα πρέπει παράλληλα να χορηγείται και HAART.¹¹⁹ Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του AR-PCNSL είναι παρηγορητικός, οπότε θα πρέπει τα σχήματα να είναι όσο το δυνατόν συντομότερα, καθώς η επιβίωση των ασθενών αυτών είναι βραχεία και ο θάνατος συνήθως οφείλεται σε ευκαιριακές λοιμώξεις. Πολλές μελέτες, έχουν δείξει ότι οι ανταποκρίσεις κυμαίνονται ευρέως, 20–70%, και είναι συχνότερες σε ασθενείς με καλή κατάσταση ικανότητας η οποία τους επιτρέπει να ολοκληρώσουν το σχήμα, ενώ η επιβίωση είναι, συνήθως, μικρότερη των 5 μηνών και το όφελος από τη θεραπεία δεν υπερβαίνει τον ένα με δύο μήνες.¹²⁰ Η χορήγηση χημειοθεραπείας σε ασθενείς που μπορούν να την ανεχθούν φαίνεται ότι βελτιώνει ουσιαστικά την επιβίωση και τείνει να καθιερωθεί ως πρώτης γραμμής θεραπεία. Η HD-MTX, σε μία μελέτη, οδήγησε 7/15 ασθενείς σε CR και πέτυχε μέση επιβίωση 290 ημέρες.¹²¹ Επίσης, η συνδυασμένη χημειοακτινοθεραπεία, έναντι της ακτινοθερα-

πείας ή της ανακουφιστικής φροντίδας έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της επιβίωσης.¹²²

Η εισαγωγή της HAART έχει βελτιώσει δραματικά την επιβίωση των ασθενών με HIV λοίμωξη/AIDS. Η χορήγησή της σε ασθενείς με AR-PCNSL, οι οποίοι δεν ελάμβαναν αντιρετροϊκή αγωγή, αυξάνει την επιβίωση περισσότερο από κάθε άλλη θεραπευτική παρέμβαση. Σε μία σειρά 25 ασθενών, στις 667 ημέρες επιζούσαν οι 6 από τους 7 ασθενείς που έλαβαν HAART έναντι 0/18 που δεν έλαβαν.¹²³ Σε μια αναδρομική ανάλυση 29 ασθενών, με ιστολογικά επιβεβαιωμένο AR-PCNSL, η μέση επιβίωση όσων έλαβαν HAART, ακτινοθεραπεία ή καμία παρέμβαση ήταν 103, 32 και 33 ημέρες, αντίστοιχα.¹²⁴ Λαμβάνοντας όμως υπόψη την πρώιμη χορήγηση της HAART και το γεγονός ότι το AR-PCNSL αποτελεί όψιμη επιπλοκή της νόσου ενώ ο ασθενής έχει ήδη εκτεθεί σε πολλαπλά αντιρετροϊκά φάρμακα, μένει ακόμα να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα της προσέγγισης αυτής στους έντονα προθεραπευμένους ασθενείς.

Καθώς ο EBV θεωρείται ότι έχει κεντρικό παθογενετικό ρόλο στο AR-PCNSL, έχουν δοκιμαστεί θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν στον ιό. Έτσι, ο συνδυασμός ζιδοβουδίνης, γανκυκλοβίρης

και IL-2 δοκιμάστηκε σε 5 ασθενείς, με ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα.¹²⁵ Ο συνδυασμός των φαρμάκων αυτών με HAART σε 6 ασθενείς, σε άλλη εργασία, είχε ως αποτέλεσμα 2 παρατεταμένες, συνεχιζόμενες, πλήρεις υφέσεις 28 και 52 μήνες έως τη στιγμή της δημοσίευσης.¹²⁶

11. Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, οι εξελίξεις στην ιστοπαθολογική ταξινόμηση των λεμφωμάτων, η πρόοδος στην κατανόηση της παθογένειας της νόσου και η ανάπτυξη σύγχρονων διαγνωστικών μεθόδων αποτελούν σημαντικά βήματα για τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με PCNSL. Όμως, η δυσκολία στο σχεδιασμό τυχαιοποιημένων μελετών φάσης III, λόγω της σπανιότητας της νόσου, δυσχεραίνει την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τον καθορισμό της βέλτιστης θεραπευτικής στρατηγικής. Καθώς όμως βελτιώνεται η μακροπρόθεσμη επιβίωση τόσο των ανοσοϊκανών ασθενών με PCNSL, όσο και αυτών με PCNSL στα πλαίσια AIDS, μεγαλύτερο βάρος θα δίδεται στην πρόληψη, ελαχιστοποίηση και πρώιμη διάγνωση, καθώς και στην αντιμετώπιση των επιπλοκών της θεραπείας, και κυρίως της νευροτοξικότητας.

Βιβλιογραφία

- Freeman C, Berg J, Cutler S. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972, 29:252–260
- Henry J, Heffner R, Dillard S et al. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. *Cancer* 1974, 34:1293–1302
- Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985–1999. *Neuro Oncol* 2006, 8:27–37
- Olson JE, Janney CA, Rao RD et al. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system nonHodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer* 2002, 95:1504–1510
- Haldorsen IS, Krossnes BK, Aarseth JH et al. Increasing incidence and continued dismal outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway 1989–2003: time trends in a 15-year national survey. *Cancer* 2007, 110:1803–1814
- Kadan-Lottick NS, Skluzacek MC, Gurney JG. Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2002, 95:193–202
- Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006, 56:106–130
- CBTRUS Supplement Report: Primary Brain Tumors in the United States, 2004, 2008, CBTRUS, Central Brain Tumor Registry of the United States, Hinsdale, IL
- Murray K, Kun L, Cox J. Primary malignant lymphoma of the central nervous system. Results of treatment of 11 cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1986, 65:600–607
- Herrlinger U, Schabet M, Clemens M et al. Clinical presentation and therapeutic outcome in 26 patients with primary CNS lymphoma. *Acta Neurol Scand* 1998, 97:257–264
- Kai Y, Kuratsu J, Ushio Y. Primary malignant lymphoma of the brain in childhood. *Neurol Medico-Chirurgica* 1998, 38:232–237
- van der Sanden GA, Schouten LJ, van Dijk JA et al. Primary central nervous system lymphomas: incidence and survival in the Southern and Eastern Netherlands. *Cancer* 2002, 94:1548–1556
- Makino K, Nakamura H, Kino T et al. Rising incidence of primary central nervous system lymphoma in Kumamoto, Japan. *Surg Neurol* 2006, 66:503–506
- Villano JL, Koshy M, Shaikh H et al. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 2011, 105:1414–1418
- Filopovich A, Heinritz K, Robison L et al. The immunodeficiency cancer registry. A research source. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987, 9:183–184
- Cote T, Manns A, Hardy C et al. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1996, 88:675–679

17. Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J Neuro-oncol* 1999, 43:199–201
18. Dasgupta N, Gelber AC, Racke F et al. Central nervous system lymphoma associated with mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus* 2005, 14:910–913
19. Bhagavathi S, Wilson JD. Primary central nervous system lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2008, 132:1830
20. Camilleri-Broet S, Criniere E, Broet P et al. A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood* 2006, 107:190–196
21. Thompson AR, Ellison DW, Stevenson FK et al. V(H) gene sequences from primary central nervous system lymphomas indicate derivation from highly mutated germinal center B cells with ongoing mutational activity. *Blood* 1999, 94:1738–1746
22. Montesinos M, Siebert R, Deckert M. Primary lymphoma of the central nervous system: just DLBCL or not? *Blood* 2009, 113:7–10
23. Paulus W. Classification, pathogenesis and molecular pathology of primary CNS lymphomas. *J Neurooncol* 1999, 43:203–208
24. Nakamura M, Shimada K, Ishida E et al. Histopathology, pathogenesis and molecular genetics in primary central nervous system lymphomas. *Histol Histopathol* 2004, 19:211–219
25. Camilleri-Broët S, Martin A, Moreau A et al. Primary central nervous system lymphoma in 72 immunocompetent patients: pathologic findings and clinical correlations. Groupe Ouest Est d'étude des Leucemies et Autres Maladies du Sang. *Am J Clin Pathol* 1998, 110:607–612
26. Rickert CH, Dockhorn-Dworniczak B, Simon R et al. Chromosomal imbalances in primary lymphomas of the central nervous system. *Am J Pathol* 1999, 155:1445–1451
27. Montesinos-Rongen M, Van Roost D, Schaller C et al. Primary diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system are targeted by aberrant somatic hypermutation. *Blood* 2004, 103:1869–1875
28. Montesinos-Rongen M, Siebert R, Deckert M. Primary lymphoma of the central nervous system: just DLBCL or not? *Blood* 2009, 113:7–10
29. Rubenstein J, Fridlyand J, Shen A et al. Gene expression and angiotropism in primary CNS lymphoma. *Blood* 2006, 107:3716–3723
30. Montesinos-Rongen M, Brunn A, Bentink S et al. Gene expression profiling suggests primary central nervous system lymphomas to be derived from a late germinal center B-cell. *Leukemia* 2008, 22:400–405
31. Bataille B, Delwail V, Menet E et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000, 92:261
32. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002, 58:1513–1520
33. Deckert M, Paulus W. Malignant lymphomas. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds) *WHO classification of tumours of the central nervous system*. IARC, Lyon 2007:188–192
34. Preusser M, Woehrer A, Koperek O et al. Primary central nervous system lymphoma: a clinicopathological study of 75 cases. *Pathology* 2010, 42:547–552
35. Herrlinger U, Schabet M, Bitzer M et al. Primary central nervous system lymphoma: from clinical presentation to diagnosis. *J Neuro-Oncol* 1999, 43:219–226
36. Fitzsimmons A, Upchurch K, Batchelor T. Clinical features and diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Hematol-Oncol Clin N Am* 2005, 19:689–703
37. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med* 1993, 119:1093–1104
38. Fischer L, Martus P, Weller M et al. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: prospective evaluation of 282 patients. *Neurology* 2008, 71:1102–1108
39. French C, Dorfman D, Shaheen G et al. Diagnosing lymphoproliferative disorders involving the cerebrospinal fluid: increased sensitivity using flow cytometric analysis. *Diagnost Cytopathol* 2000, 23:369–374
40. Baraniskin A, Deckert M, Schulte-Altdorneburg G et al. Current strategies in the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Br J Haematol* 2012, 156:421–432
41. Baraniskin A, Kuhnhen J, Schlegel U et al. Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as marker for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Blood* 2011, 117:3140–3146
42. Ferreri A. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood* 2011, 118:510–522
43. Reni M, Ferreri AJ, Garancini MP et al. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: results of a critical review of the literature. *Ann Oncol* 1997, 8:227–234
44. Weller M, Martus P, Roth P et al. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro Oncol* 2012 Dec, 14:1481–1484
45. Shibamoto Y, Ogino H, Hasegawa M et al. Results of radiation monotherapy for primary central nervous system lymphoma in the 1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 62:809–813
46. Nelson DF. Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *J Neurooncol* 1999, 43:241–247
47. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002, 58:1513–1520
48. Sierra del Rio, Rousseau, Soussain et al. Primary CNS Lymphoma in Immunocompetent Patients. *Oncologist* 2009, 14:526–539
49. Batchelor T, Carson K, O'Neill A et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: A report of NABTT 96–07. *J Clin Oncol* 2003, 21:1044–1049
50. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009, 374:1512–1520
51. Guha-Thakurta N, Damek D, Pollack C et al. Intravenous methotrexate as initial treatment for primary central nervous system lymphoma: response to therapy and quality of life of patients. *J Neurooncol* 1999, 43:259–268
52. Khan RB, Shi W, Thaler HT et al. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol* 2002, 58:175–178
53. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1998, 16:859–863

54. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002, 20:4643-4648
55. Thiel E, Korfel A, Martus P et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, noninferiority trial. *Lancet Oncol* 2010, 11:1036-1047
56. Wieduwilt M, Valles F, Issa S et al. Immunochemotherapy with Intensive Consolidation for Primary CNS Lymphoma: A Pilot Study and Prognostic Assessment by Diffusion-Weighted MRI. *Clin Cancer Res* 2012, 18:1146-1155
57. Angelov L, Doolittle ND, Kraemer DF et al. Blood-brain barrier disruption and intra-arterial methotrexate-based therapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009, 27:3503-3509
58. Illerhaus G, Marks R, Horst G et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006, 24:3865-3870
59. Illerhaus G, Muller F, Feuerhake F et al. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica* 2008, 93:147-148
60. Beela MS, Carson K, Grossman SA. Initial response to glucocorticoids: a potentially important prognostic factor in patients with primary CNS lymphoma. *Cancer* 2006, 383-387
61. Sirven JI, Wingerchuk DM, Drazkowski JF. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2004, 79:1489-1494
62. Schulte-Altendorneburg G, Heuser L, Pels H. MRI patterns in recurrence of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Eur J Radiol* 2012, 81:2380-2385
63. Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res* 2004, 10:5643-5646
64. Wong ET, Tishler R, Barron L, Wu JK. Immunochemotherapy with rituximab and temozolomide for central nervous system lymphomas. *Cancer* 2004, 101:139-145
65. Mappa S, Marturano E, Licata G et al. Salvage chemoimmunotherapy with rituximab, ifosfamide and etoposide (R-IE regimen) in patients with primary CNS lymphoma relapsed or refractory to high-dose methotrexate-based chemotherapy. *Hematol Oncol* 2012 (Epub ahead of print)
66. Voloschin AD, Betensky R, Wen PY et al. Topotecan as salvage therapy for relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 2008 86:211-215
67. del Rio MS, Choquet S, Hoang-Xuan K et al. Platine and cytarabine-based salvage treatment for primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 2011, 105:409-414
68. Raizer JJ, Rademaker A, Evens AM et al. Pemetrexed in the treatment of relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2012, 118:3743-3748
69. Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 2008, 26:2512-2518
70. Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM et al. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005, 23:1507-1513
71. Hottinger AF, DeAngelis LM, Yahalom J et al. Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma. *Neurology* 2007, 69:1178-1182
72. Omuro A, Ben-Porat L, Panageas K et al. Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 2005, 62:1595-1600
73. Correa DD, Shi W, Abrey LE et al. Cognitive functions in primary CNS lymphoma after single or combined modality regimens. *Neuro Oncol* 2012, 14:101-108
74. Schiff D, Kesari S, Wen P. *Cancer Neurology in Clinical Practice*. 2nd ed. Chapter 6.16. Neurologic Complications of Radiation Therapy. *Humana Press*, 2008:259-286
75. Correa DD, Maron L, Harder H et al. Cognitive functions in primary central nervous system lymphoma: literature review and assessment guidelines. *Ann Oncol* 2007, 18:1145-1151
76. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006, 11:694-703
77. Widemann BC, Balis FM, Kim A et al. Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome. *J Clin Oncol* 2010, 28:3979-3986
78. Adachi J, Mishima K, Wakiya K et al. O (6)-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in 45 primary central nervous system lymphomas: quantitative assessment of methylation and response to temozolomide treatment. *J Neurooncol* 2012, 107:147-153
79. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 2003, 21:266-272
80. Abrey L, Ben-Porat L, Pangeas K et al. Primary Central Nervous System Lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Prognostic Model. *J Clin Oncol* 2006, 24:5711-5715
81. Cassoux N, Merle-Beral H, Leblond V et al. Ocular and central nervous system lymphoma: clinical features and diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2000, 8:243-250
82. Singh A, Lewis H, Schachat A et al. Lymphoma of the retina and CNS. In: Singh A (ed) *Clinical Ophthalmic Oncology*. 1st ed. Saunders, 2007:372-376
83. Grimm SA, McCannel CA, Omuro AM et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. *Neurology* 2008, 71:1355-1360
84. Gass JD, Sever RJ, Grizzard WS et al. Multifocal pigment epithelial detachments by reticulum cell sarcoma. A characteristic funduscopic picture. *Retina* 1984, 4:135-143
85. Chan CC, Whitcup SM, Solomon D et al. Interleukin-10 in the vitreous of primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol* 1995, 120:671-673
86. Chan CC. Molecular pathology of primary intraocular lymphoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2003, 101:275-292
87. Grimm SA, McCannel CA, Omuro AM et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. *Neurology* 2008, 71:1355-1360
88. Grimm SA, Yahalom J, Abrey LE, DeAngelis LM. Retinopathy in survivors of primary central nervous system lymphoma. *Neurology* 2006, 67:2060-2062

89. Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ et al. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology* 2002, 109:1709–1716
90. Flanagan EP, O'Neill BP, Porter AB et al. Primary intramedullary spinal cord lymphoma. *Neurology* 2011, 77:784–791
91. Li Y, Zhang Y, Xu J et al. Primary pituitary lymphoma in an immunocompetent patient: a rare clinical entity. *J Neurol* 2012, 259:297–305
92. Fadoukhairet al. Symptomatic hypopituitarism revealing primary suprasellar lymphoma. *BMC Endocrine Disorders* 2010, 10:19
93. Grisariu S, Avni B, Batchelor T et al. Neurolymphomatosis: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood* 2010, 115:5005–5011
94. Matano S, Sakashita Y, Furusho H et al. Primary leptomeningeal lymphoma. *J Neurooncol* 2001, 52:81–83
95. Kitai R, Hashimoto N, Yamate K et al. Lymphomatosis cerebri: clinical characteristics, neuroimaging, and pathological findings. *Brain Tumor Pathol* 2012, 29:47–53
96. Jahnke K, Korfel A, O'Neill BP et al. International study on low-grade primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 2006, 59:755–762
97. Gu Y, Hou YY, Zhang XB et al. Primary central nervous system Burkitt lymphoma as concomitant lesions in the third and the left ventricles: a case study and literature review. *J Neurooncol* 2010, 99:277–281
98. Da Silva A, Lopes M, Schiff D. Rare pathological variants and presentations of primary central nervous system lymphomas. *Neurosurg Focus* 2006, 21:E7
99. Shenkier T, Blay J, O'Neill B et al. Primary CNS Lymphoma of T-Cell Origin: A Descriptive Analysis From the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2005, 23:2233–2239
100. Rupani A, Modi C, Desai S et al. Primary large cell anaplastic cell lymphoma of central nervous system—a case report. *J Postgrad Med* 2006, 51:326–327
101. Awad A, Estephan B, Stuwe O. CNS Intravascular Lymphoma: A Case Report. *Case Rep Neurol Med* 2011, 2011:515182
102. Shimada K, Murasa T, Matsue K et al. Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma: A retrospective analysis of 109 patients. *Cancer Sci* 2010, 101:1480–1486
103. Liu ZY, Qi XQ, Wu XJ et al. Solitary intracranial plasmacytoma located in the sphenoclivar region mimicking chordoma: a case report. *J Int Med Res* 2010, 38:1868–1875
104. Biagi J, MacKenzie RG, Lim MS et al. Primary Hodgkin's disease of the CNS in an immunocompetent patient: a case study and review of the literature. *Neuro Oncol* 2000, 2:239–243
105. Gerstner ER, Abrey LE, Schiff D et al. CNS Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008, 112:1658–1661
106. Bae W, Lee K, Kim P et al. Lymphomatoid granulomatosis with isolated involvement of the brain—case report. *J Korean Med Sci* 1991, 6:255–259
107. CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992, 41:1–19
108. Flinn IW, Ambinder RF. AIDS primary central nervous system lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1996, 8:373–376
109. Diamond C, Taylor TH, Aboumradi T et al. Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy: incidence, presentation, treatment and survival. *Cancer* 2006, 106:128–135
110. Knowles D. Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003, 17:785–820
111. So Y, Beckstead J, Davis R. Primary central nervous system lymphoma in Acquired Immune Deficiency Syndrome: A clinical and pathological study. *Ann Neurol* 1986, 20:566–572
112. Thurnher MM, Thurnher SA, Schindler E. CNS involvement in AIDS: spectrum of CT and MR findings. *Eur Radiol* 1997, 7:1091–1097
113. Kupfer M, Zee C, Colletti P et al. MRI evaluation of AIDS-related encephalopathy: Toxoplasmosis vs lymphoma. *Magn Res Imag* 1990, 8:51–57
114. Naddaf SY, Akisik MF, Aziz M et al. Comparison between 201Tl-chloride and 99Tc(m)-sestamibi SPET brain imaging for differentiating intracranial lymphoma from non-malignant lesions in AIDS patients. *Nucl Med Commun* 1998, 19:47–53
115. Cingolani A, De Luca A, Larocca LM et al. Minimally invasive diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-related primary central nervous system lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90:364–369
116. Corcoran C, Rebe K, van der Plas H et al. The predictive value of cerebrospinal fluid Epstein-Barr viral load as a marker of primary central nervous system lymphoma in HIV-infected persons. *J Clin Virol* 2008, 42:433–436
117. Chappell ET, Guthrie BL, Orenstein J. The role of stereotactic biopsy in the management of HIV-related focal brain lesions. *Neurosurgery* 1992, 30:825–829
118. Kaplan L. *AIDS-related lymphomas: Primary central nervous system lymphoma*. In: Basow D (ed) UpToDate C21.5.0
119. Mrugala M, Bierman P, DeAngelis L. PCNSL Review. In: Brem S et al (eds) *NCCN Guidelines Central Nervous System Cancers*. Version 1.2013
120. Baumgartner J, Rachlin J, Beckstead I et al. Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neurosurg* 1990, 73:206–211
121. Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG et al. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS* 1997, 11:1725–1730
122. Forsyth P, Yahalom J, DeAngelis L. Combined-modality therapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma in AIDS. *Neurology* 1994, 44:1473–1479
123. Skiest DJ, Crosby C. Survival is prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with primary central nervous system lymphoma. *AIDS* 2003, 17:1787–1793
124. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 2001, 15:2119–2127
125. Racz L, Cabral L, Cai JP et al. Treatment of AIDS-related primary central nervous system lymphoma with zidovudine, ganciclovir, and interleukin 2. *AIDS Res Hum Retrovir* 1999, 15:713–719
126. Abouafia DM, Ratner L, Miles SA et al. Antiviral and immunomodulatory treatment for AIDS-related primary central nervous system lymphoma: AIDS Malignancies Consortium pilot study 019. *Clin Lymphom Myelom* 2006, 6:399–402

Βασικές αρχές φαρμακολογικής προσέγγισης του στοματογναθικού πόνου

Χρ. Τεσσερομάτη, Α. Κότσιου

Εργαστήριο Φαρμακολογίας, «Αρεταίειο» Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η δυσάρεστη εμπειρία που ορίζεται ως πόνος σχετίζεται με εγκατεστημένη ή επαπειλούμενη ιστική βλάβη. Ο πολφός αποτελεί άμεση πύλη αλγογόνων ερεθισμάτων μηχανικής, χημικής και μικροβιακής αιτιολογίας. Φωσφολιπίδια, κινίνες, ισταμίνη και σεροτονίνη ενεργοποιούν αλγογόνα ερεθίσματα απελευθερούμενα από νέκρωση/θάνατο κυττάρων, προκαλούν εκπόλωση στους υποδοχείς βλάβης-άλγους και μεταφέρονται μέσω αδ- και c-ινών του τριδύμου στο ΚΝΣ. Η ασπιρίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ιβουπροφένη, ινδομεθακίνη) ενδείκνυνται στον πόνο φλεγμονώδους αιτιολογίας αναστέλλοντας τη σύνθεση προσταγλανδινών στην περιφέρεια και στο ΚΝΣ. Συνιστάται σταδιοποίηση του πόνου. Σε στάδιο 1 η παρακεταμόλη είναι αποτελεσματική. Στα στάδια 2–3 τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη συγχορηγούνται με βοηθητικά (adjutant) αναλγητικά (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αγχολυτικά, αντιεπιληπτικά, τοπικά αναισθητικά) δίδοντας λύση και στον νευροπαθητικό πόνο. Τα τοπικά αναισθητικά που αποκλείουν τους διαύλους Na^+ σταθεροποιούν την κυτταρική μεμβράνη και το δυναμικό ενεργείας, και με μικρές δόσεις κεταμίνης δρουν ικανοποιητικά στην εξαγωγή του 3ου γομφίου. Τα αντικαταθλιπτικά αναστέλλοντας την επανepρόσληψη σεροτονίνης/νοραδρεναλίνης ενισχύουν την κατιούσα ανασταλτική οδό του πόνου. Τα αντιεπιληπτικά αναστέλλουν το δυναμικό

Principles of pharmacological approaches on oral maxillofacial pain

Chr. Tesseromatis, A. Kotsiou

Department of Pharmacology, “Aretaieio” Hospital, Medical School, University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Pain, defined as an unpleasant experience, is associated with established or potential tissue damage. Pulp is a direct portal of nociceptive stimuli of mechanical, chemical, and microbial etiology. Phospholipids, kinins, histamine and serotonin activate nociceptive stimuli released by necrosis/cell death, causing depolarization receptor-injury pain and transported, via Ad-and C-fiber of trigeminal nerve, to the CNS. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen, indomethacin) are indicated for the treatment of pain of inflammatory etiology pain, acting by inhibiting prostaglandin synthesis both in periphery and CNS. Pain must be treated step by step. In step 1 paracetamol is effective. In steps 2 and 3, along with non-steroidal anti-inflammatory drugs, adjuvant analgesics (tricyclic antidepressants, anxiolytics, anticonvulsants, local anesthetics), even in neuropathic pain, may be administered. Local anesthetics blocking Na^+ channels stabilize the cell membrane and action potential. Antidepressants enhance the descending inhibitory pathway of pain by inhibiting the reuptake of serotonin/noradrenaline. The anticonvulsants inhibit the action potential of cells by blocking Na^+ channels. The capsaicin (locally) is indicated for neuropathic pain (shingles). Small doses of ketamine (for third molar extraction) in combination with local anesthetics exert satisfactory analgesic effect. Antihistamine mouth washes

ενεργείας αποκλείοντας τους διαύλους Na^+ . Η καψικαΐνη, τοπικά, ενδείκνυται στον νευροπαθητικό πόνο (ζωστήρα) κενώνοντας τις τελικές προσαγωγές νευρικές απολήξεις από την ουσία P. Τα αντισταμινικά σε τοπικές πλύσεις έχουν τοπική αναισθητική δράση. Η κλονιδίνη ενισχύει τη δράση των οπιούχων. Χορηγείται διαδερμικά, συστηματικά ή νωτιαία.

Λέξεις ευρετηρίου Πόνος, μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη, οπιοειδή, κεταμίνη.

Αλληλογραφία: Χρ. Τεσσερομάτη, Εργαστήριο Φαρμακολογίας, «Αρεταΐειο» Νοσοκομείο, Μ. Ασίας 75, 115 27 Γουδί, Αθήνα
e-mail: ctesser@med.uoa.gr, pharmacy@aretaicio.uoa.gr

have local anesthetic activity. Clonidine administered via transdermal, systemic or spinal route can enhance opioids effect.

Key words Pain, NSAIDs, opioids, ketamine.

Corresponding author: Chr. Tesseromatis, Department of Pharmacology, “Aretaicio” Hospital., 75 M. Asias street, GR-115 27 Goudi, Athens, Greece
e-mail: ctesser@med.uoa.gr, pharmacy@aretaicio.uoa.gr

1. Εισαγωγή

“Sedare dolorem opus divinum est”

Σύμφωνα με τη Διεθνή Ένωση της Μελέτης του Πόνου (1986 IASP International Association for the Study of Pain) ως «πόνος» ορίζεται η δυσάρεστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με εγκατεστημένη ή επαπειλούμενη ιστική βλάβη, ή περιγράφεται σε σχέση με μια τέτοια βλάβη.¹

Οι έλληνες έχοντας πλήρη συνείδηση της δυσάρεστης εμπειρίας του πόνου τον προσωποποίησαν και τον θεώρησαν γιό της Έριδας, αδελφής του Άρη και εγγονό της Νύκτας. Αποτελεί την ποινή-τιμωρία των ανθρώπων για την αποδοχή της κλοπής της φωτιάς από τον Προμηθέα. (Πόνος=ποινή, τιμωρία, κήδος, πένθος, οδύνη, πήμα, πάσχω). Ο Επίκουρος θεωρεί ότι το μόνο απόλυτο αγαθό που επιδιώκουν όλα τα έμψυχα, είναι η ηδονή και το μόνο απόλυτο κακό που αποφεύγουν, ο πόνος (Άφοβον ό θεός, άναίσθητον ό θάνατος, καί τάγαθόν μὲν εὐκκτητον, το δε δεινόν εὐεκακτερητον).²

2. Αρχές φυσιολογίας του στοματογναθικού πόνου

Ο πόνος στην περιοχή του προσώπου προσβάλλει το 29% του πληθυσμού των βιομηχανοποιημένων χωρών. Ο άτυπος προσωπικός

πόνος είναι από πλευράς διάγνωσης η πλέον δύσκολη μορφή πόνου. Συνήθως, απαντά σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Ο άτυπος χρόνιος προσωπικός πόνος μπορεί να έχει συμπτωματολογία πόνου κροταφογναθικής διάρθρωσης, ή οδονταλγίας και μετά ενδοδοντική θεραπεία, ακρορριζεκτομή ή εξαγωγή δοντιού, δεν είναι απαραίτητο να ακολουθεί την πορεία των νεύρων της αντίστοιχης περιοχής του προσώπου.³⁻⁶ Ακόμη μπορεί να εμφανίζει μορφή καυσαλγίας του στοματικού βλεννογόνου (burning mouth syndrome) αλλά και παράλληλα να συνυπάρχει ευερέθιστο κόλον, κεφαλαλγία, δυσπεψία, δυσμηνόρροια, σύνδρομο χρονίας κόπωσης, πόνος αυχένα ή σπονδυλικής στήλης. Η εντόπιση πόνου στην κροταφο-στοματογναθική περιοχή είναι συχνή και το πλείστον των νοσημάτων αποδίδεται εκτός από οδοντικά αίτια, σε προβλήματα από την κροταφογναθική διάρθρωση ή σε εκφυλιστικές βλάβες της V συζυγίας (συμπύεση τριδύμου αγγειακής αιτιολογίας) και προβάλλεται σε απόσταση (ανατομικά) από την παθολογική εστία⁷ (πίν. 1).

Ο ορισμός ως έμμουνο ιδιοπαθούς προσωπικού πόνου (Persistent Idiopathic Facial Pain, PIFP) περιπτώσεων με προβλήματα διαφοροδιάγνωσης αποτελεί πρόσκαιρη διαγνωστική λύση για ομάδα συνδρόμων χρόνιου πόνου. Οι ασθενείς συχνά στερούνται ορθής διάγνωσης ή αποδίδουν

Πίνακας 1. Τα κυριότερα αίτια στοματοπροσωπικού πόνου³

- Λοιμώξη, φλεγμονή, τραύμα οδοντικής προέλευσης (υπερευαισθησία οδοντίνης, πολφίτις, οξύ περιοδοντικό/ακρορριζικό απόστημα) με συμμετοχή του στοματικού βλεννογόνου και του φάρυγγα, τρισμαός ή κακοήθεια
- Δυσλειτουργία της κροταφογναθικής διάρθρωσης
- Οστεοαρθρίτιδα που προσβάλλει και την κροταφογναθική διάρθρωση
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα με προσβολή και άλλων αρθρώσεων, κυρίως στην παιδική ηλικία
- Νόσοι των οστών του προσώπου (διαμαρτίες περί τη διάπλαση, λοιμώξεις, φλεγμονή, τραύμα ή νεόπλασμα)
- Νόσοι των σιαλογόνων αδένων (λοιμώξεις, φλεγμονή, νεόπλασμα)
- Νόσοι των παραρρινίων κοιλιοτήτων
- Νευρικής αιτιολογίας (ανεξάρτητος οδοντογενούς προέλευσης) άτυπη νευραλγία, νευραλγία τριδύμου, γλωσσοφαρυγγικού, διάμεσου, άνω λαρυγγικών, ινιακού, υπερκόγχιου νεύρου και μεθερπητική νευραλγία,^{1,4,5,14} προσωπαλγία
- Αγγειακής αιτιολογίας όπως ημικρανία, κεφαλαλγία τύπου τάσεως, κροταφική αρτηρίτιδα κ.λπ.
- Πόνος εκ προβολής, μη οδοντογενής φλεγμονώδους αιτιολογίας πόνος, αλλεργική ή βακτηριακή παραρρινοκολπίτις, μη οδοντογενής πόνος συστηματικών νόσων (ιδιαίτερα επικίνδυνος), έμφραγμα μυοκαρδίου (ο πόνος προβάλλεται στην περιοχή των προγομφίων στην κάτω γνάθο), έρπης ζωστήρας, δρεπανοκυτταρική αναιμία, νεοπλασία
- Ψυχογενούς αιτιολογίας. Σε ψυχογενή αίτια αποδίδεται ο πόνος που μετά από πλήρη κλινικο-εργαστηριακό έλεγχο ο ασθενής δεν παρουσιάζει θετικά ευρήματα. Σύνδρομο Munchausen^{1,6-8}
- Ανατομικές διαμαρτίες, Σύνδρομο Eagle

* Ο οδοντογενής πόνος μπορεί να προέρχεται από ένα «ύπιοπτο» δόντι ή να εντοπίζεται σε άλλο δόντι

τον πόνο σε οδοντιατρική παρέμβαση ή τραύμα της περιοχής του προσώπου. Συχνά συνυπάρχουν συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους.

Ο πόνος θα μπορούσε να διακριθεί σε οξύ και χρόνιο. Ο δε χρόνιος σε αλγαισθητικό (nociceptive), νευροπαθητικό, φλεγμονώδη και ψυχογενή. Η διεργασία πρόκλησης και αντίληψης του πόνου ορίζεται ως αλγαισθησία (nociception).⁸

Η αλγαισθησία αποτελεί ένα σύνολο αλληλεπιδράσεων δομικών στοιχείων μεταξύ περιφερικού και κεντρικού νευρικού συστήματος. Από τον πολφό, κατεξοχήν όργανο πόνου, προωθείται το ερέθισμα με κεντρομόλες νευρικές ίνες προς το Γασσέριο γάγγλιο και στη συνέχεια με τις οπίσθιες αισθητικές νευρικές ίνες εισέρχεται στους πυρήνες των οπίσθιων κεράτων του νωτιαίου μυελού (ισοϋψώς ή 1–2 μυελοτόμια άνω του σημείου εισόδου των νεύρων).

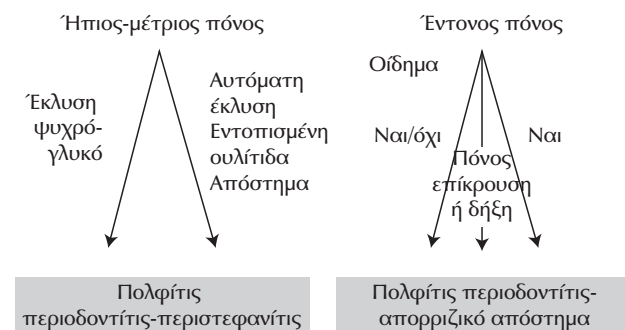
Τα αλγογόνα ερεθίσματα (μηχανικά, θερμικά, χημικά) διεγείρουν τους αλγοϋποδοχείς και μεταφέρονται ως νευρικές ώσεις σε αισθητικούς νευρώνες που προβάλλουν στον νωτιαίο μυελό. Από τον νωτιαίο μυελό και διάμεσου του έσχαιτου και του μέσου εγκεφάλου διέρχονται στον θάλαμο όπου αναλύονται και μέσω των θαλαμοφλοιωδών συνδέσεων, τα ερεθίσματα προωθούνται στις υπεύθυνες περιοχές της αντίληψης του πόνου στον φλοιό.

Η αλγαισθησία περιλαμβάνει τέσσερις φυσιολογικές διαδικασίες: (α) μετατροπή (transduction), (β) μεταβίβαση (transmission), (γ) τροποποίηση (modulation) και (δ) αντίληψη (perception).

Οι υποδοχείς του πόνου είναι νευροεπιθηλιακά κύτταρα περιβαλλόμενα από κάψα ή ελεύθερες νευρικές απολήξεις αμύελες ή με πολύ λεπτό περίβλημα⁹ και εξειδικευμένη ευαισθησία στα αλγογόνα ερεθίσματα.

Ο αλγαισθητικός και ο φλεγμονώδης πόνος αποδίδονται στην ενεργοποίηση των υποδοχέων του πόνου (αλγοϋποδοχέων ή αλγοδεκτικών υποδοχέων-nociceptors) και συνήθως είναι αποτέλεσμα βλάβης ιστών της περιφέρειας.

Οι αλγοϋποδοχείς είναι δύο τύπων: (α) υποδοχείς υψηλού ουδού [με ελεύθερες νευρικές απολήξεις εμμύελων Αδ-ινών ταχείας μεταφοράς της νευρικής διέγερσης (5–30 m/sec) που προκαλούν τον καλούμενο «πρώτο» ή «ταχύ» πόνο], και (β) πολυπαραγοντικοί υποδοχείς (με ελεύθερες νευρικές απολήξεις αμύελων C-ινών) που μεταφέρουν τη νευρική ώση βραδέως (1–2 m/sec) και η διέγερσή τους προκαλεί τον κα-



Εικόνα 1. Σχηματική παράσταση αιτίων οδοντικού πόνου

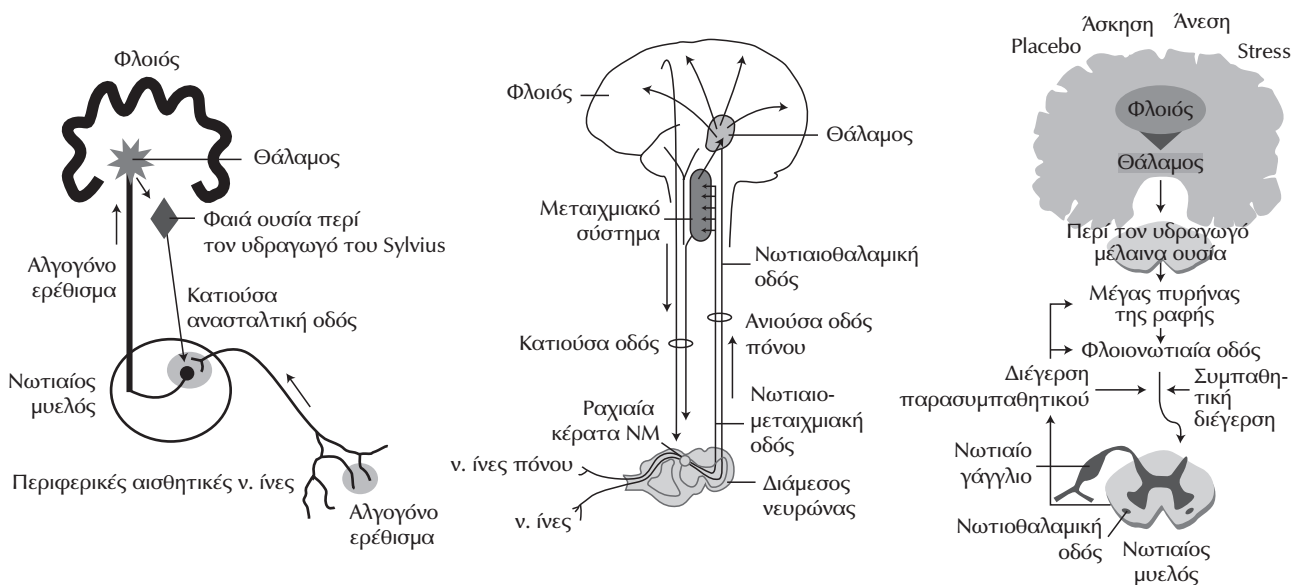
λούμενο «δεύτερο» ή «βραδύ» πόνο, βραδύτερο στην έναρξη, βύθιο, διάχυτο, παρατεταμένο και όχι καλά εντοπισμένο.⁹ Οι αισθητικές ίνες Αδ και C που καταλήγουν ως ελεύθερες νευρικές απολήξεις στην περιφέρεια είναι αλγοδεκτικές, αποτελούν τους αλγούποδοχείς και ανευρίσκονται στο δέρμα, τα σπλάγχνα, τις αρθρώσεις, τους μυς κ.ά.

Ο χρόνιος πόνος γενικά αποδίδεται σε βλάβη ιστών (πόνος βλάβης) ή σε βλάβη νεύρων (νευροπαθητικός πόνος) ή και σε συνδυασμό των δύο. Οι νευρωνικοί οδοί που συμβάλλουν στη μεταβίβαση είναι: οι πρωτογενείς αισθητικοί νευρώνες, οι ανιούσες οδοί και οι θαλαμοφλοιώδεις προβολές (εικ. 2).^{4-6,9,10}

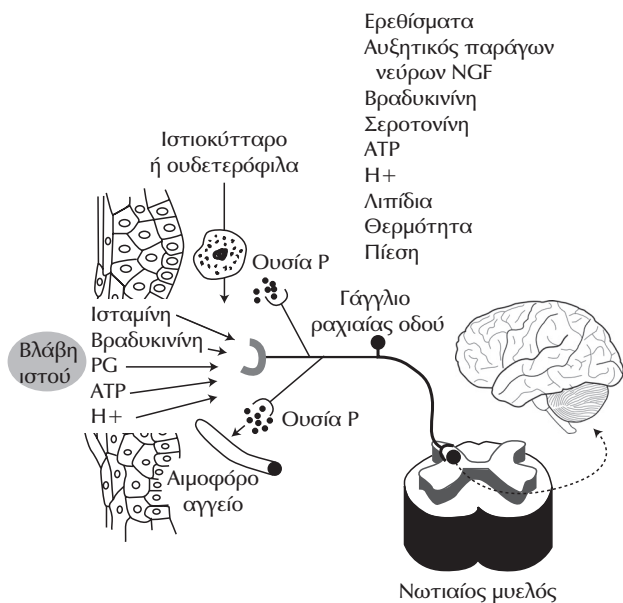
Οι σπουδαιότεροι διεγερτικοί χημικοί διαβιβαστές των αλγοδεκτικών νευρώνων είναι το γλουταμικό οξύ και τα διεγερτικά νευροπεπτιδία: ουσία P, νευροκινίνες A και B, το πεπτιδίο γονιδίου της καλτσιτονίνης (CGRP), μεσολαβητικές ουσίες, βραδυκίνη, προσταγλανδίνες, ισταμίνη, αυξητικός παράγων νεύρων (NGF), ATP, ιόντα H+, λιπίδια, θερμότητα, άσκηση πίεσης κ.ά., που προκαλούν διέγερση δηλαδή εκπόλωση του μετασυναπτικού νευρώνα (εικόνες 3, 4). Διαμέσου των μεμβρανοϋποδοχέων τύπου AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) και NMDA (N-methyl-D-aspartate) του

γλουταμικού οξέος, προκαλείται γένεση ταχέων μετασυναπτικών δυναμικών στις τελικές αλγοδεκτικές οδούς, και στους διάμεσους ανασταλτικούς νευρώνες. Παρόμοια ηλεκτρικά δυναμικά μεγαλύτερης όμως διάρκειας προκαλούν τα νευροδραστικά πεπτιδία, ιδιαίτερα η ουσία P. Η ηλεκτρική διέγερση των αμύελων νευρικών τύπου C προκαλεί την απελευθέρωση της ουσίας P στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η αναστολή της ουσίας P φαίνεται να είναι υπεύθυνη για την αναλγησία.

Η απελευθέρωση της ουσίας P από τους αισθητικούς νευρώνες (οπίσθια κέρατα του ΝΜ) αναστέλλεται από οπιοειδείς αγωνιστές (των μ,κ,δ υποδοχέων). Αύξηση της απελευθέρωσης ουσίας P και της νευροκινίνης A παρατηρείται και σε φλεγμονή της περιφέρειας. Στη μεταβίβαση του πόνου μέσω της νωτιαίας οδού συμμετέχουν ενδογενή οπιοειδή και άλλες ουσίες. Παράλληλα με τη διεγερτική δράση των αμινοξέων (γλουταμικού, ασπαρτικού) στη μεταβίβαση του πόνου (ερεθίσματος βλάβης) συμμετέχει και ομάδα πεπτιδίων της ταχυκινίνης. Σημαντικό ρόλο παίζουν επίσης, το πεπτιδίο του γονιδίου της καλσιτονίνης (CGRP), η σωματοστατίνη, αγγειοδραστικά πεπτιδία του εντέρου (vasoactive intestinal peptide), η γαλανίνη, η βομβεσίνη και η νευροτενσίνη.¹¹



Εικόνα 2. Σχηματική παράσταση ανατομικών στοιχείων οδών πόνου



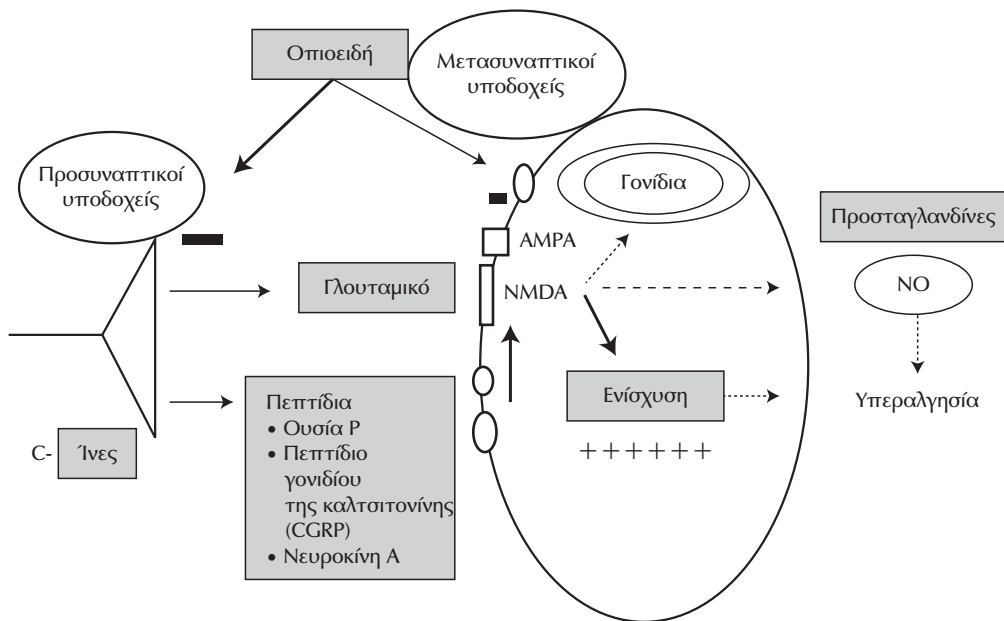
Εικόνα 3. Αλγογόνα ερεθίσματα

Περιοχές εντόπισης οπιοειδών υποδοχέων που σχετίζονται με τον γναθοπροσωπικό πόνο είναι πυρήνες των εγκεφαλικών συζυγίων V, VII, IX. Οι τρεις κλάδοι του τριδύμου εκκινούν από το Γασσέριο γάγγλιο στο ΚΝΣ, συνεχίζουν την πορεία τους προς το στέλεχος και εισέρχονται στη γέφυρα. Το στέλεχος παίζει ρόλο ηθμού δεδομέ-

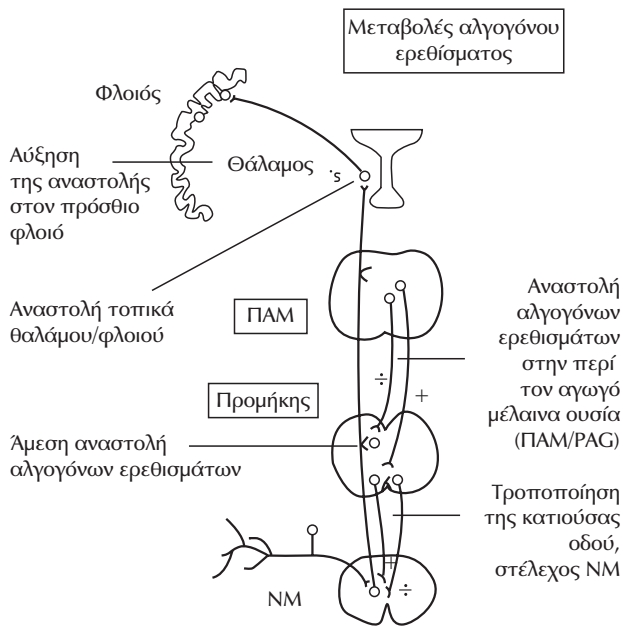
νου ότι μέσω αυτού διέρχονται οι πληροφορίες πριν φθάσουν στον εγκεφαλικό φλοιό όπου προβάλλεται η αίσθηση από ερεθίσματα του προσωπικού κρανίου. Η διέγερση (αλγογόνα ερεθίσματα) των νευρώνων των οπίσθιων κεράτων αναστέλλεται από τα οπιοειδή, τα οποία και εξασθενούν τη μετασυναπτική αθροιστική διέγερση στο επίπεδο των οπίσθιων κεράτων. Τα οπιοειδή ελαττώνουν τη μετάδοση του ερεθίσματος μέσω Αδ ινών και αποκλείουν τη μετάδοση μέσω C ινών^{12,13} (εικ. 5)

3. Απάντηση στα αλγογόνα ερεθίσματα

Όταν η πληροφορία του πόνου μεταφερθεί μέσω νωτιοθαλαμικής οδού (από το στέλεχος στον θάλαμο) ενεργοποιείται η μέλαινα ουσία περί τον υδραγωγό και τον πυρήνα της ραφής, εκλύονται ενδορφίνες και εγκεφαλίνες οι οποίες συνδέονται με τους οπιοειδείς υποδοχείς. Συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές ίνες εντός του νωτιαίου μυελού (NM) διευκολύνουν την αδρανοποίηση των ανασταλτικών οδών του πόνου. Ως επί το πλείστον, οι υποδοχείς εγκεφαλίνης (70%) εντοπίζονται προσυναπτικά και επομένως επώδυνα ερεθίσματα εξασθενούν πριν να φθάσει η πληροφορία στα οπίσθια κέρατα.



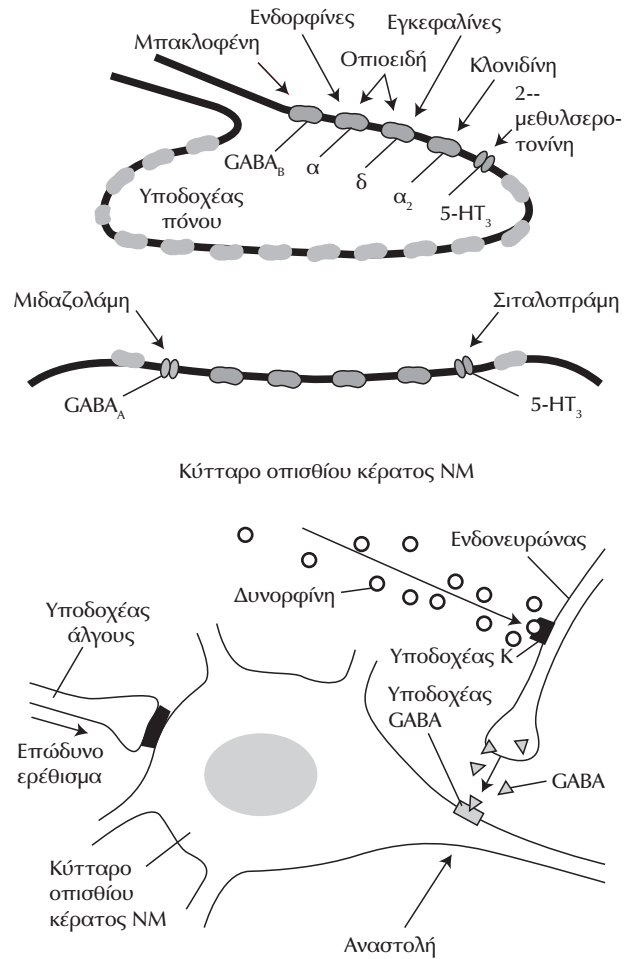
Εικόνα 4. C-ίνες και διεγερτικοί χημικοί διαβιβαστές των αλγοδεκτικών νευρώνων



Εικόνα 5. Μηχανισμός αναλγητικής δράσης της μορφίνης στο ΚΝΣ

Παρόμοια σήματα μπορεί να εξασθενήσουν από τη δράση άλλου ενδογενούς οπιοειδούς της δυνορφίνης (μέσω εγκεφαλίνης) στο επίπεδο του ΝΜ. Η εγκεφαλίνη προσδένεται στους υποδοχείς δ-τύπου που εντοπίζονται στους νευρώνες και μεταφέρουν ενεργά αλγογόνα ερεθίσματα. Επιπλέον, οι υποδοχείς αυτοί στα προσυναπτικά κυστίδια, που περιέχουν νευρομεταβιβαστές, ενσωματώνονται στις προσυναπτικές μεμβράνες με τη βοήθεια πρωτεϊνών που εκλύουν. Οι ενεργοποιημένοι υποδοχείς άλγους, λόγω της πρωτεϊνικής αυτής σύνδεσης, είναι πλέον ευαίσθητοι στα ενδογενή οπιοειδή απ' ό,τι οι μη ενεργοποιημένοι. Έτσι εξηγείται η δράση των οπιοειδών στον συνεχή (χρόνιο) πόνο, ωστόσο αυτά αδυνατούν να δράσουν προληπτικά σε νέο βλαπτικό ερέθισμα (εικ. 6).

Σε περίπτωση βλάβης ιστών (τραύμα νεύρου) ή φλεγμονής αυξάνεται η έκκριση νευροτροφικού παράγοντα, διεγείρονται οι TRPV1 υποδοχείς (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1) και επέρχεται αλλοδυνία ή υπεραλγησία. Οι υποδοχείς TRPV1 γνωστοί και ως υποδοχείς καψικάϊνης ή βανιλινοϋποδοχείς



Εικόνα 6. Δράση αναλγητικών

που ευρίσκονται στην επιφάνεια των ελευθέρων απολήξεων (Transient Receptor Potential Cation channel subfamily Vanilloid, member 1) είναι πρωτεϊνικοί σχηματισμοί που δημιουργούν μη εκλεκτικό δίαυλο κατιόντων και συμβάλλουν στη μετάδοση των ερεθισμάτων άλγους.¹⁶

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΡΙΡΡ περιλαμβάνει αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά, παράγοντες που κενώνουν τις αισθητικές νευρικές απολήξεις από την ουσία Ρ, τοπικά αναισθητικά ανταγωνιστές του Ν-μεθυλο-D-ασπαρτικού ΝΜDA, αγωνιστές των κανναβινοειδών υποδοχέων (Tetrahydrocannabinol THC/cannabidiol CBD) και οπιούχα. Φαίνεται ότι πλέον αποτελεσματικά είναι τα αντιεπιληπτικά και τα αντικαταθλι-

πτικά. Ο νευροπαθητικός πόνος ανταποκρίνεται καλύτερα στα αντιεπιληπτικά.¹⁷⁻²⁰

Ο αλγόριθμος της αντιμετώπισης του πόνου συνιστά τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών ή παρακεταμόλης για ήπιο και μέσης βαρύτητας πόνο. Αν το αποτέλεσμα δεν είναι ικανοποιητικό προστίθενται αντικαταθλιπτικά με αναλγητική δράση. Όταν τα συμπτώματα υποδεικνύουν νευροπαθητικό πόνο συνιστάται η αντιμετώπιση με αντιεπιληπτικά, τα οποία αν δεν αποδώσουν η προσθήκη οπιοειδών θεωρείται απαραίτητη.²¹

4. Αναλγητικά

4.1. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs)

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs) ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση αναστέλλοντας τα ένζυμα που συνθέτουν τις προσταγλανδίνες (PG). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ αναλγητικής και αντιφλεγμονώδους δράσης, αν και παλαιότερα εθεωρείτο ότι η αναλγητική δράση είναι επακόλουθη της αντιφλεγμονώδους. Τα NSAIDs δρουν αναλγητικά και στην περιφέρεια και στο ΚΝΣ. Η σύνθεση των PG αρχίζει από τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης, που αποτελούν τη πρόδρομη ουσία του αραχιδονικού οξέος. Τα NSAIDs αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση COX. Διακρίνονται δύο μορφές του ενζύμου COX-1 και COX-2. Η COX-1 στα φυσιολογικά κύτταρα σχετίζεται με τη σύνθεση PG, την κυτταροπροστασία του γαστρικού βλεννογόνου και την αιματική ροή στους νεφρούς, ενώ η COX-2 εκφράζεται στα φλεγμαίνοντα κύτταρα. Στην αναστολή της COX-2 ενδεχομένως αποδίδεται η αναλγητική δράση των NSAIDs. Κλινικά ωστόσο δεν παρατηρούνται διαφορές στην αναλγησία των NSAIDs που παρουσιάζουν εκλεκτικότητα είτε προς την COX-1 ή την COX-2. Επισκληρίδιος έγχυση ιβουπροφένης ή ακετυλοσαλικυλικού οξέος καταστέλλουν υπεραλγησία προκληθείσα από N-μεθύλ-D-ασπαρτικό(NMDA) και ουσία P. Τα NSAIDs ελαττώνουν τη δραστηριότητα του θαλάμου από ηλεκτρική διέγερση των προσαγωγών ινών που μεταφέρουν ερέθισμα βλάβης. Συστηματική χορήγηση NSAIDs ελαττώ-

νει την απελευθέρωση PG2 στον νωτιαίο μυελό. Προφανώς η αναλγησία μέσω NSAIDs είναι πολυπαραγοντική.

4.1.1. Συμβατικά NSAIDs και εκλεκτικοί COX-2 αναστολείς. Οι αναστολείς COX-2 (κοξίβες) σχεδιάστηκαν με στόχο την ελάττωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό (ΓΕΣ). Πρόσφατες μελέτες συσχετίζουν τεκμηριωμένα τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων (έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλική αιμορραγία) με τη χορήγηση COX-2. Οι COX-2 αναστέλλουν τη σύνθεση προστακυκλίνης και δευτερογενώς της θρομβοξάνης A₂, αναστολέα της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.

4.1.2. Γενικές οδηγίες. Σε χρόνια πόνο η χορήγηση αντιφλεγμονώδους μακράς διάρκειας άπαξ ή δις ημερησίως έχει σαφή θετικά αποτελέσματα. Ωστόσο οι ασθενείς 3ης ηλικίας παρουσιάζουν προδιάθεση για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών με κύρια τη δοσοεξαρτώμενη αιμορραγία από το γαστρεντερικό (ΓΕΣ). Ως εκ τούτου, συνιστώνται οι μικρότερες δυνατών δόσεις. Επιπλέον, πρέπει να ελέγχεται η κάθαρση κρεατινίνης προ και κατά τη διάρκεια της αγωγής και να παρακολουθείται στενά ο ασθενής σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι κύριες ανεπιθύμητες εκδηλώσεις από το ΓΕΣ είναι δυσπεψία με αυξημένο κίνδυνο γαστρικού/δωδεκαδακτυλικού έλκους και θάνατο. Αυτό οφείλεται στην ελάττωση των προσταγλανδινών I₂ και E₂ οι οποίες αυξάνουν την αιματική ροή του βλεννογόνου και προάγουν την παραγωγή κυτταροπροστατευτικής βλέννας. Ο αποικισμός του ΓΕΣ από *Helicobacter pylori* αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση έλκους, αλλά η χορήγηση NSAIDs αυξάνει τον κίνδυνο περαιτέρω. Η συγχορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων κρίνεται απαραίτητη. Μελέτες μετα-ανάλυσης καθιστούν τη ναμπουμετόνη και την ιβουπροφένη σχετικά ασφαλή μόρια ως προς τη δράση τους στο ΓΕΣ^{22,23} (πίν. 2).

Οι εκλεκτικοί COX-2 δεν παρέχουν ιδιαίτερη προστασία στη νεφρική λειτουργία. Η αναστολή της COX-1 σχετίζεται με ελάττωση της θρομβοξάνης των αιμοπεταλίων και ουσιαστική παρά-

Πίνακας 2. Χορήγηση NSAIDs και παράγοντες ανεπιθυμητών ενεργειών από το ΓΕΣ*Τεκμηριωμένοι παράγοντες κινδύνου*

Ηλικία >70 έτη
 Ιστορικό έλκους
 Δυσπεψία
 Συγχορήγηση στεροειδών
 Υψηλές δόσεις, χορήγηση άνω του ενός NSAIDs
 Συγχορήγηση αντιπηκτικών
 Συστηματική νόσος

Πιθανοί παράγοντες κινδύνου

Λοίμωξη με *Helicobacter pylori*
 Κάπνισμα
 Κατανάλωση οινόπνευματος

ταση του χρόνου πήξης, η οποία ενισχύεται σε συγχορήγηση με αντι-αιμοπεταλιακά (κλοπιδογρέλη) και αντιπηκτικά. Τα εκλεκτικώς δρώντα δεν μεταβάλλουν τον χρόνο πήξης και η ναμπου-μετόνη ασκεί αμελητέα δράση. Αντίθετα, η ινδο-μεθακίνη και η σαδινλάκη επηρεάζουν έντονα τον χρόνο πήξης.

Επιπλέον όσον αφορά στη δράση των NSAIDs στο καρδιαγγειακό, οι COX-2 αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, ενώ τα μη εκλεκτικά παράγωγα αυξάνουν την αρτηριακή πίεση (τη συστολική κατά 3–7 και τη διαστολική κατά 1–3 mmHg) σε ποσοστό 7–16%. Γενικά όλα τα NSAIDs αναστέλλουν την αντιυπερτασική δράση φαρμάκων που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, β-αναστολέων, αναστολέων υποδοχέων αγγειοτενσίνης II. Οι αναστολείς των διαύλων Ca^{++} επηρεάζονται λιγότερο. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται παρουσία NSAIDs.^{24,25}

4.2. Παρακεταμόλη

Η παρακεταμόλη έχει ικανοποιητική αναλγητική και αντιπυρετική δράση, παρόμοια με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Στερείται αντιφλεγμονώδους δράσης. Είναι ασθενής αναστολέας της σύνθεσης PG στους περιφερικούς ιστούς αλλά ασκεί αναλγητική δράση αναστέλλοντας εκλεκτικά τη σύνθεση PG στον εγκέφαλο. Υπάρχουν ενδείξεις ότι στην αναλγητική δράση της παρακεταμόλης συμμετέχει και σεροτονεργικός μηχανισμός του ΚΝΣ.^{26,27}

Η παρακεταμόλη απορροφάται ταχέως από το ΓΕΣ και αποκτά μέγιστη τιμή εντός 30–60 min και έχει $t_{1/2}$ 2–3 h. Συνδέεται ελάχιστα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Σε δόσεις 500–1000 mg ανά 4–6 h από του στόματος ή από το ορθό είναι καλώς ανεκτή και ασφαλής. Παρουσιάζει ηπατοτοξικότητα, ιδιαίτερα σε κατανάλωση οινόπνευματος ή συνυπάρχουσα ηπατική νόσο. Οξεία υπέρβαση δόσης μπορεί να αποβεί μοιραία. Η ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4000 mg και η χρόνια χρήση πρέπει να περιορίζεται στα 2500 mg/ημέρα.²⁸

4.3. Αντιεπιληπτικά

Ορισμένα αντιεπιληπτικά ασκούν αναλγητική δράση στον νευροπαθητικό πόνο, προφανώς λόγω ελάττωσης της νευρονικής δραστηριότητας. Αναστέλλουν τη διεγερσιμότητα των νευρώνων και τη μετάδοση του ερεθίσματος. Δρουν άμεσα στους διαύλους ιόντων (Na^+ , Ca^{++}) και αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς των νευρομεταβιβαστικών ουσιών, μεταβάλλοντας τη συγκέντρωσή τους. Οι φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, οξυκαρβαμαζεπίνη και λαμοτριγίνη δρουν κυρίως στους διαύλους Na^+ , ενώ το βαλπροϊκό και η τοπιραμάτη εκτός του Na^+ δρουν και σε άλλους στόχους. Η γκαμπαπεντίνη και η πρεγκαμπαλίνη αναστέλλουν τους διαύλους Ca^{++} ιδιαίτερα την υποομάδα $\alpha_2\delta$.

Οι υποδοχείς GABA_A (εξειδικευμένη θέση σύνδεσης των βενζοδιαζεπινών) αποτελούν τον στόχο δράσης των αγωνιστών των βενζοδιαζεπινών π.χ. διαζεπάμης, κλοναζεπάμης αυξάνοντας τη συχνότητα μέσω GABA διάνοξης των διαύλων Cl⁻, προκαλούν υπερπόλωση και αναστέλλουν τη διεγερσιμότητα των κυττάρων.

Πολλά αντιεπιληπτικά όπως το βαλπροϊκό αναστέλλουν την GABA-τρανσαμινάση, ένζυμο που αποδομεί το GABA ενώ αυξάνουν τη δραστηριότητα της γλουταμικής δεκαρβοξυλάσης, ενζύμου που συμμετέχει στη σύνθεση GABA. Η γκαμπαπεντίνη δρά στους διαύλους Ca^{++} και στη δεκαρβοξυλάση.

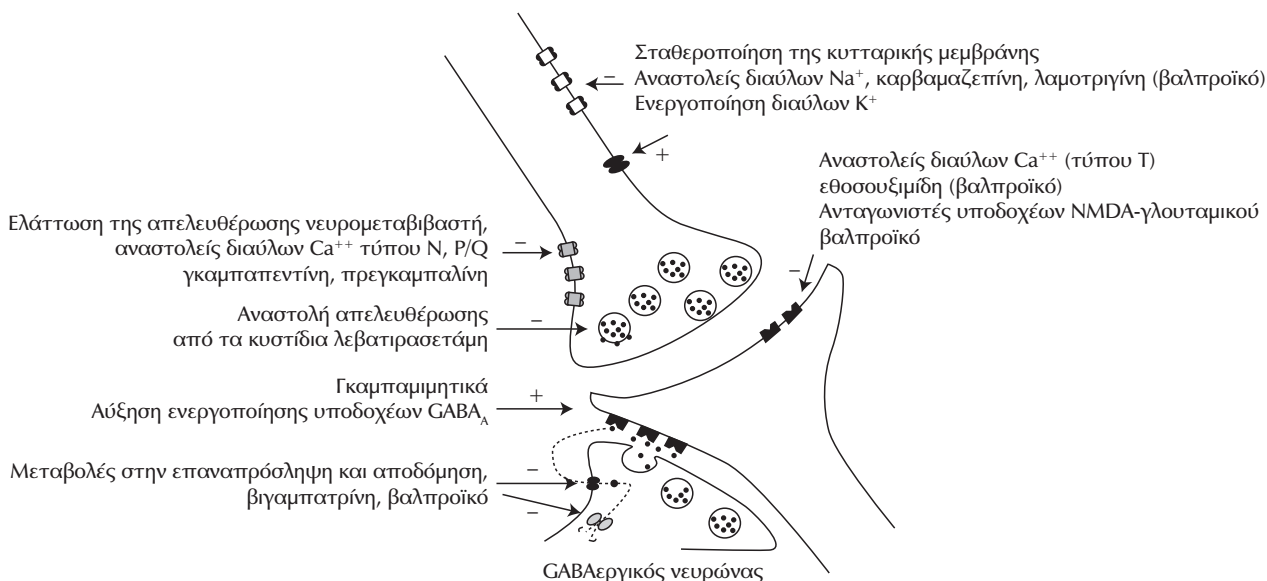
Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν τη δράση των αντιεπιληπτικών στην πρωτεΐνη των κυστιδίων SV2A έτσι ώστε να αυξάνεται η απελευθέρωση GABA και γλυκίνης (εικ. 7).

Στη νευραλγία του τριδύμου συνιστάται κυρίως η καρβαμαζεπίνη (Tegretol), αρχικά σε δόση 100 mg ημερησίως, αυξανόμενης ανά 100 mg καθημερινά μέχρι καταστολής του πόνου. Η συνήθης δόση συντήρησης, στο 70% των περιπτώσεων, είναι 600–800 mg ημερησίως που σε ακραίες περιπτώσεις μπορεί να φθάσει και 2000 mg ημερησίως. Η αύξηση των δόσεων πρέπει να είναι σταδιακή, 100–200 mg ανά 8 h ή 12 h. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ζάλη και αίσθημα κόπωσης, οι οποίες συνήθως απέρχονται σύντομα. Η αγωγή με καρβαμαζεπίνη συνοδεύεται από διαταραχές της αιμοποίησης, πτώση λευκών ή απλαστική αναιμία που φαίνεται να είναι αντίδραση ιδιοσυγκρασίας. Απαιτείται εβδομαδιαίος έλεγχος με γενική αίματος. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί μη δοσοεξαρτώμενη αντίδραση ιδιοσυγκρασίας με πυρετό, εξάνθημα, διόγκωση λεμφαδένων και ηπατίτιδα.

Η μη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με καρβαμαζεπίνη ή η εμφάνιση αντίδρασης ιδιοσυγκρασίας απαιτεί διακοπή του φαρμάκου και αλ-

λαγή του θεραπευτικού σχήματος με χορήγηση άλλων αντιεπιληπτικών ή αντικαταθλιπτικών. Η χορήγηση μπακλοφένης αγωνιστή των GABA_B υποδοχέων που αναστέλλει την προσυναπτική απελευθέρωση διεγερτικών νευρομεταβιβαστών, ελαττώνει τη διέγερση των κινητικών νευρώνων στον νωτιαίο μυελό και δρα συνεργικά στην αντιμετώπιση του πόνου. Παρόλ' αυτά, εκτός από τη νευραλγία του τριδύμου που απαντά εν μέρει στην καρβαμαζεπίνη, η αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου είναι συνήθως μη αποτελεσματική. Οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και συχνά ο πόνος δεν είναι ευαίσθητος στα οπιοειδή ή παρατηρείται ανοχή.²⁸

Η οξυκαρβαμαζεπίνη (Trileptal) είναι κετοανάλογο της καρβαμαζεπίνης που απορροφάται ταχέως και μεταβολίζεται σε ενεργό 10-υδροξυ μεταβολίτη MHD [10,11-διυδρο-10-υδροξυ-5H-διβενζο(b,f)αζεπίνη-5-καρβοξαμίδη]. Τόσο η οξυκαρβαμαζεπίνη όσο και ο μεταβολίτης της αναστέλλουν τους διαύλους Na⁺. Επιπλέον ο μεταβολίτης αναστέλλει τους διαύλους K⁺. Κλινικές μελέτες επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στη νευραλγία τριδύμου και στη μεθερπητική νευραλγία, ενώ στον καρκινικό νευ-

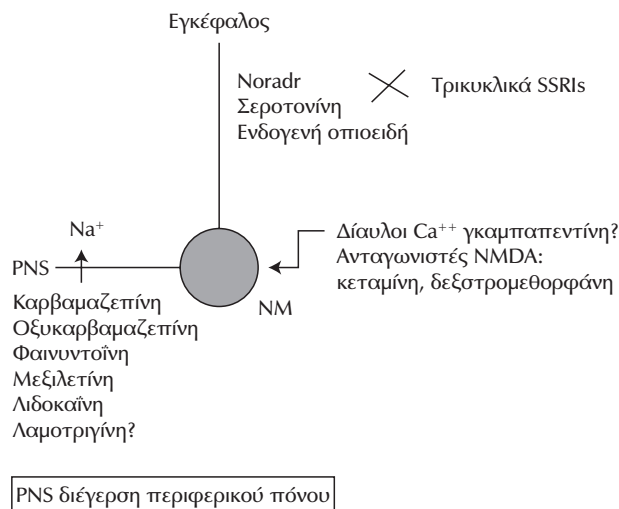


Εικόνα 7. Μηχανισμός δράσης αντιεπιληπτικών στην αντιμετώπιση του πόνου

ροπαθητικό πόνο έχει παρόμοια δράση με την αμιτριπτυλίνη.

Η γκαμπαπεντίνη (Neurontin) χρησιμοποιείται ευρέως στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου και της επιληψίας. Είναι δομικό ανάλογο του GABA αλλά δεν συνδέεται με το GABA ούτε αναστέλλει την επαναπρόσληψή του. Αναστέλλει τους διαύλους Ca^{++} . Η μεθερπητική νευραλγία, η διαβητική νευροπάθεια και μορφές νευροπαθητικού πόνου ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στην γκαμπαπεντίνη. Είναι καλώς ανεκτή και έχουν παρατηρηθεί μόνο ήπια/μέτρια ζάλη, υπνηλία, σύγχυση. Το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα είναι 300 mg ημερησίως με αύξηση κατά 300 mg ανά πενήνθερο. Κλινικές μελέτες αναφέρουν και δόσεις από 1800–3600 mg ημερησίως. Συνδυασμός γκαμπαπεντίνης με άλλα φάρμακα (π.χ. αναλγητικά, αμιτριπτυλίνη) έχει καλύτερα αποτελέσματα από κάθε φάρμακο μόνο του και ιδιαίτερα με τα οπιούχα.

Η πρεγκαμπαλίνη (Lyrica) είναι ανάλογο του GABA και αλληλεπιδρά με τους GABAA/B υποδοχείς κυρίως με την πρωτεΐνη $\alpha 2-\delta$ υποομάδα των διαύλων Ca^{++} και ρυθμίζει την απελευθέρωση προσυναπτικών διεγερτικών νευρομεταβιβαστών. Γενικά, είναι καλώς ανεκτή, έχει αναλγητική δράση σε δόση 150–600 mg ημερησίως. Αποβάλλεται από τους νεφρούς (98%) ακόμη και σε περιορισμένη νεφρική λειτουργία.



PNS διέγερση περιφερικού πόνου

Εικόνα 8. Σχηματική προσέγγιση δράσης αναλγητικών ουσιών

Η λαμοτριγίνη (Lamictal), αναστολέας των διαύλων Na^+ , δρα αποτελεσματικά σε σύγκριση με placebo, στη νευραλγία τριδύμου σε δόση 300 mg ημερησίως και στη διαβητική νευροπάθεια σε δοσολογικά σχήματα 200 mg, 300 mg και 400 mg ημερησίως.^{28–34}

4.4. Μπακλοφένη

Η νευραλγία του τριδύμου δεν απαντά στη θεραπευτική αγωγή, όπως ο συνήθης νευροπαθητικός πόνος. Σε μη ανταπόκριση με την καρβαμαζεπίνη ή άλλο αντιεπιληπτικό μπορεί να προστεθεί μπακλοφένη. Η μπακλοφένη δεν προκαλεί απλαστική αναιμία, ηπατίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson ή ερυθρηματώδη λύκο. Είναι εκλεκτικός αγωνιστής των GABA-B προσυναπτικών και μετασυναπτικών υποδοχέων με αποτέλεσμα αναστολή της μετάδοσης διεγερτικών δυναμικών. Κλινικές μελέτες αναφέρουν αναλγητική δράση σε νευραλγία γλωσσοφαρυγγικού ή οξέος πόνου και αλλοδυνίας σε ασθενείς με οφθαλμική μεθερπητική νευραλγία. Χορηγείται σε δόση 5–10 mg ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι ανάταξης του πόνου ή εμφάνισης ανεπιθυμητών ενεργειών. Η δόση συντήρησης ανέρχεται στα 50–60 mg ημερησίως, διηρημένη σε δοσολογικά σχήματα ανά 3–4 h λόγω του μικρού $t_{1/2}$. Η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να διακόπτεται σταδιακά εφόσον ο ασθενής είναι ελεύθερος συμπτωμάτων για αρκετές εβδομάδες. Απότομη διακοπή μπορεί να εμφανίσει επιληπτικούς σπασμούς. Οι πιο κοινές ανεπιθυμητες ενέργειες είναι ζάλη, υπνηλία, διαταραχές του ΓΕΣ. Σπανίως μπορεί να εμφανιστούν συγχυτικά φαινόμενα. Βασικά ο συνδυασμός καρβαμαζεπίνης και μπακλοφένης είναι αποτελεσματικότερος από τη μονοθεραπεία στη νευραλγία του τριδύμου, διότι απαιτούνται μικρότερες δόσεις από κάθε φάρμακο.^{35–37}

4.5. Αντικαταθλιπτικά

Τα αντικαταθλιπτικά στον νευροπαθητικό πόνο συχνά αποδεικνύονται αποτελεσματικά. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης φαίνεται να είναι αποτελεσματικότερα. Η

χορήγηση των αντικαταθλιπτικών πρέπει να γίνεται σταδιακά αυξανόμενη. Η δράση τους συνήθως επέρχεται μετά από 4–6 εβδομάδες.

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά αναστέλλουν την επαναπρόσληψη νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης επιδρώντας στη μεταβίβαση του πόνου στον νωτιαίο μυελό παρεμβαίνοντας έτσι στην κατιούσα οδό. Ακόμη, τα αντισταμινικά H1 (σε συνδυασμό με καταστολή ΚΝΣ) μπορεί να δρουν συνεργιστικά με την αναλγητική δράση των αντικαταθλιπτικών. Η αμιτριπτυλίνη ασκεί αναλγητική δράση.³⁸

Οι δευτεροταγείς και τριτοταγείς αμίνες των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, όπως η νορτριπτυλίνη και η δεσιπραμίνη αναστέλλουν την επαναπρόσληψη νοραδρεναλίνης. Οι τριτοταγείς αμίνες όπως η αμιτριπτυλίνη και η ιμιπραμίνη αναστέλλουν την επαναπρόσληψη νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης, ενώ παρουσιάζουν έντονη ατροπινική δράση, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα θόλωση της όρασης. Σε συνδυασμό με αντιεπιληπτικά μπορεί να εμφανιστεί ζάλη, υπνηλία και διαταραχή στη βιάδισι.^{39–42}

4.6. Τραμαδόλη

Έχει ασθενή δράση αγωνιστή των μ-οπιοειδών υποδοχέων και επιπλέον αναστέλλει την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης. Η διπλή αυτή δράση (οπιοειδούς και αντικαταθλιπτικού) περιορίζει τη μετάδοση των επώδυνων σημάτων στην ανιούσα και κατιούσα οδό του πόνου. Δεν έχει αντιφλεγμονώδη δράση και δεν επιδρά δυσμενώς στο καρδιαγγειακό. Χρειάζεται προσοχή στη δοσολογία όταν χορηγείται σε συνδυασμό με αντικαταθλιπτικά, λόγω του κινδύνου πρόκλησης σεροτονινεργικού συνδρόμου. Είναι εξίσου δραστική με την πεθιδίνη και ισχυρότερη της κωδεΐνης και της προποξυφαΐνης σε σχέση δε με τη μορφίνη είναι 1:10. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ζάλη, υπνηλία, πονοκέφαλος, ξηροστομία, κνησμός, διάρροια/δυσκοιλιότητα. Στις συνήθεις δόσεις δεν παρατηρείται καταστολή της αναπνοής, ενώ κατακράτηση ούρων και δυσκοιλιότητα είναι σπάνια. Χορηγείται σε δόση 50–100 mg κάθε 4–6 h μέχρι 400 mg ημερησίως. Κυκλοφορεί

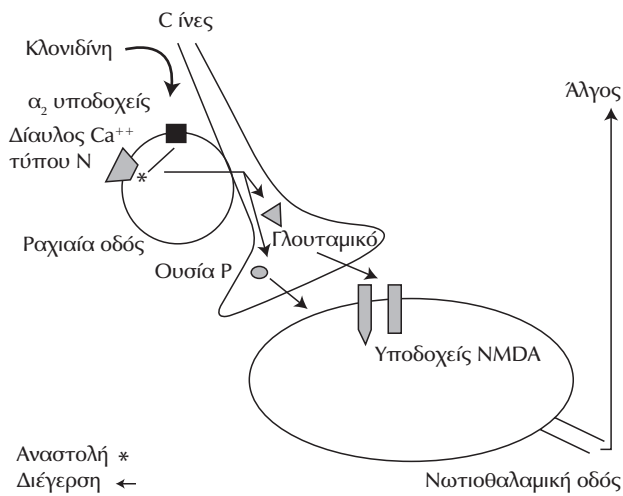
είτε σε συνδυασμό με παρακεταμόλη (Zaldiar: τραμανδόλη 37,5 mg+παρακεταμόλη 325 mg) είτε μόνη της (Tramal: τραμανδόλη 50 mg). Η καρβαμαζεπίνη και η ριφαμπικίνη επιταχύνουν τον μεταβολισμό της τραμανδόλης. Οι ουσίες κινιδίνη, παροξετίνη, φλουοξετίνη, αμιτριπτυλίνη, ερυθρομυκίνη, κετοκοναζόλη ελαττώνουν την κάθαρση της τραμανδόλης και μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Συνδυασμός τραμαδόλης και αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ), αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης, υπερικού του διάτρητου (St. John's wort), μπορεί να προκαλέσει επιληπτικούς σπασμούς ή σύνδρομο σεροτονίνης.^{43–44}

4.7. Άλλη φαρμακολογική προσέγγιση του πόνου

4.7.1. Τοπικά αναισθητικά. Η μετάδοση του δυναμικού ενεργείας μέσω των διαύλων Na^+ παριστά το κλειδί της μεταβίβασης των ερεθισμάτων από την περιφέρεια στον ΝΜ. Τα τοπικά αναισθητικά αποτέλεσαν ενδιαφέρουσα πρακτική στην αντιμετώπιση του πόνου. Κλινικές μελέτες έδειξαν την αποτελεσματικότητα της τοκαϊνίδης στη νευραλγία του τριδύμου. Η ενδοφλέβια χορήγηση λιδοκαΐνης (2–5 mg/kg) σε συνδυασμό με μεξιλετίνη ήταν αποτελεσματική στον χρόνιο πόνο όχι όμως και στον οξύ.⁴⁵

4.7.2. Κλονιδίνη. Οι α_2 αδρενεργικοί υποδοχείς συνδέονται με τις διαμεμβρανικές G-πρωτεΐνες (G-proteins coupled receptors). Η διέγερση αυτών των υποδοχέων προκαλεί διάνοϊξη, μετασυναπτικά, των διαύλων K^+ και αναστολή, προσυναπτικά, των διαύλων Ca^{++} . Έτσι διεγερόμενοι οι α_2 ελαττώνουν την απελευθέρωση νευρομεταβιβαστών και αναστέλλουν τη μετασυναπτική μετάδοση του ερεθίσματος, με αποτέλεσμα ανασταλτική δράση επί του αδρενεργικού συστήματος (εικ. 9). Η κλονιδίνη (Capres) ως α_2 αγωνιστής έχει δειχθεί ότι διαθέτει αναλγητική δράση. Δρα και στην αλλοδυνία και στον οξύ πόνο.

Σε κλινικές συγκριτικές μελέτες παρατηρήθηκε ίσης κλίμακας αναλγησία σε ενδοραχιαία χορήγηση κλονιδίνης ή λιδοκαΐνης για τη αντιμετώπιση νευροπαθητικού πόνου και ισχυαλγίας. Επιπλέον



Εικόνα 9. Η κλονιδίνη (α₂ αδρενεργικός αγωνιστής) προκαλεί αναστολή, προσυναπτικά, των διαύλων Ca⁺⁺, ελαττώνει την απελευθέρωση νευρομεταβιβαστών και αναστέλλει τη μετασυναπτική μετάδοση του ερεθίσματος (ερεθίσματος βλάβης)

η κλονιδίνη ασκεί αναλγητική δράση χορηγούμενη ενδοφλέβια, επισκληρίδια αλλά και διαδερμικά. Η κλονιδίνη προκαλεί καταστολή, υπόταση και βραδυκαρδία ανεξαρτήτου της οδού χορήγησής.⁴⁶

4.7.3. Τοπικά αναλγητικά. Επιπλέον νευροτροφικοί παράγοντες (αποκαλούμενοι και «αυξητικοί παράγοντες»), μόρια που συμβάλλουν στην ενδυνάμωση και καθοδήγηση της ανάπτυξης των νευρικών ινών ενθαρρύνουν την ανάπτυξη κατεστραμμένων περιοχών του νωτιαίου μυελού, προκαλώντας αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων TrkA (tropomyosin-receptor-kinase). Το αλκαλοειδές καψαϊκίνη 8-μεθυλο-N-βανιλυνο-6-εννεααμίδιο, (CH₃)₂CHCH=CH(CH₂)₄CONHCH₂C₆H₃₋₄-(OH)₋₃-(OCH₃), είναι το δραστικό συστατικό του περιβλήματος των σπερμάτων της καυστικής πιπεριάς του γένους Καψικόν (*Capsicum L.*) της οικογένειας στρυχνοειδών (*Solanaceae*). Ανταγωνίζεται την ουσία P στο επίπεδο των κεντρομόλων αισθητικών οδών, μειώνοντας έτσι την αίσθηση του πόνου.⁶ Χορήγηση καψαϊκίνης (8% κβ) οδηγεί σε παροδική δυσλειτουργία του νευρικού κυττάρου διαμέσου των TRPV1 και ελάττωση του νευροτροφικού παράγοντα, εισροή ιόντων Ca⁺⁺, βλάβη των μιτοχονδρίων, αδυναμία μετάδοσης ερεθισμάτων του πόνου.⁴⁷⁻⁴⁸

4.7.4. Κεταμίνη. Η υδροχλωρική κεταμίνη είναι παράγωγο της κυκλοεξανόνης, μη συναγωνιστικό

ανταγωνιστή των υποδοχέων NMDA. Αποτρέπει τη διάνοιξη των διαύλων Na⁺, Ca⁺⁺ και K⁺. Χρησιμοποιείται ως υπναγωγό στην αναισθησία και προκαλεί αναλγησία, καταληψία (απουσία οποιασδήποτε εκούσιας κίνησης) και αμνησία. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι άγχος, διέγερση, αλλοίωση της αντίληψης. Υπό τη δράση κεταμίνης, ο ασθενής μπορεί να εκτεθεί σε κίνδυνο αυτοτραυματισμού. Η κεταμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ισχαιμική καρδιοπάθεια και πρέπει να αποφεύγεται σε υπέρταση ή εγκεφαλική αιμορραγία. Μετά την εισαγωγή νεότερων παραγόντων βραχείας διάρκειας δράσης αναισθητικών, όπως η ετομιδάτη και η προποφόλη, η χρήση της έχει περιοριστεί. Μικρές δόσεις κεταμίνης στην εξαγωγή 3ου γομφίου σε συνδυασμό με τοπικά αναισθητικά έχουν ικανοποιητικό αναλγητικό αποτέλεσμα και ελαττώνεται η δόση των τοπικών αναισθητικών.^{49,50}

Οι εναλλακτικές θεραπείες μπορεί να δώσουν κάποιο θετικό αποτέλεσμα αν και οι κλινικές μελέτες δεν παρέχουν ικανοποιητική ένδειξη. Η ψυχιατρική υποστήριξη είναι απαραίτητη σε ασθενείς με χρόνιο πόνο.

5. Συμπέρασμα

Ιδιαίτερη σημασία έχουν τα χαρακτηριστικά του πόνου όπως η έναρξη (αιφνίδιος ή σταδιακά ενισχυόμενος), η εντόπιση, η διάρκεια και η συχνότητα εμφάνισης, η κirkάδιος κατανομή του, η ακριβής περιγραφή του (διαξιφιστικός, καύσος, συνεχής ή παροξυσμικός) τα συνοδά συμπτώματα (ναυτία, έμετος, πυρετός), τα εκκλυτικά αίτια (στρες, κόπωση, είδη τροφής), οι παράγοντες που τον βελτιώνουν (φάρμακα, ύπνος, ηρεμία), η προβολή του πόνου σε άλλες ανατομικές θέσεις, καθώς και η επίδραση του πόνου στις καθημερινές δραστηριότητες του πάσχοντα. Η αντιμετώπιση του πόνου πρέπει να προσεγγίσει την αντίληψη και τη μετάδοσή του, αλλά και τη φύση του ερεθίσματος (μηχανικό, θερμικό, χημικό). Η αντιμετώπιση του πόνου φαρμακευτικά γίνεται με αναλγητικά περιφερικής δράσης, αναλγητικά κεντρικής δράσης, επικουρικά αναλγητικά φάρμακα, ηρεμιστικά και αγχολυτικά φάρμακα.

Βιβλιογραφία

1. Field A, Longman L. *Tyldesley's Oral Medicine*. 5th ed. Oxford University Press, Oxford, 2004
2. Φιλόδημος Κείμενο της Τετραφάρμακου από τη Βίλα των Παπύρων του Ερκόλανο Philodemus. *Herculaneum Papyrus* 1005:9–14
3. Woolf CJ, Decosterd I. Implications of recent advances in the understanding of pain pathophysiology for the assessment of pain in patients. *Pain* 1999, (Suppl 6):141–147
4. Woolf CJ, Max MB. Mechanism based pain diagnosis: Issues for analgesic drug development. *Anesthesiology* 2001, 95:241–249
5. Griffin RS, Woolf CJ. Pharmacology of analgesia. In: Golan DE (ed) *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005:229–243
6. Wall PD. Introduction to the edition after this one. In: Wall PD, Melzack R (eds) *The Textbook of Pain*, 3. Churchill Livingstone, London, 1994:1–7
7. Quail G. Atypical facial pain—a diagnostic challenge. *Aust Fam Physician*, 2005, 34:641–645
8. Wall PD. Introduction to the edition after this one. In: Wall PD, Melzack R (eds) *The Textbook of Pain*, 3. Churchill Livingstone, London, 1994:1–7
9. Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: Syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin J Pain* 2002, 18:343–349
10. Madland GC, Feinmann. Chronic facial pain: a multidisciplinary problem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, 71:716–719
11. Galeotti F, Truini A, Cruccu G. Neurophysiological assessment of craniofacial pain. *J Headache Pain* 2006, 7:61–69
12. Gilron I, Bailey JM, Tu D et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005, 352:1324–1334
13. Παπαδοπούλου-Νταϊφώτη Ζ. Νευροφυσιολογικό υπόστρωμα του πόνου: Νεώτερες θεραπευτικές προσεγγίσεις www.ethnopharmacology.gr/images/stories/.../ponos_papadopoulou.pdf
14. Khalatbari M, Amirjamshidi A. Trigeminal neuralgia as the initial manifestation of temporal glioma: Report of three cases and a review of the literature. *Surg Neurol Int* 2011, 2:114
15. Szallasi A. Vanilloid receptor ligands: hopes and realities for the future. *Drug Ag* 2001, 18:561–573
16. Pascual J, Colas R, Castillo J. Epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001, 5:529–536
17. Backonja M. Neuromodulating drugs for the symptomatic treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2004, 8:212–216
18. Berde CB. *New and old anticonvulsants for management of pain*. IASP Newsletter Technical Corner January/February, 1997:3–5
19. Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med* 2004, 10:685–692
20. Jovey RD, Ennis J, Gardner-Nix J et al. Canadian Pain Society. Use of opioid analgesics for the treatment of chronic non-cancer pain – A consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society, 2002. *Pain Res Manage* 2003, 8(Suppl A):3A–28A
21. Malmberg AB, Yaksh TL. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, 263:136–146
22. Yaksh TL, Dirig DM, Malmberg AB. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Invest* 1998, 16:509–527
23. Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001, 345:433–442
24. Graham DJ, Campen D, Hui R. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: Nested case-control study. *Lancet* 2005, 365:475–481
25. Pelissier T, Alloui A, Caussade F et al. Paracetamol exerts a spinal antinociceptive effect involving an indirect interaction with 5-hydroxytryptamine₃ receptors: *In vivo* and *in vitro* evidence. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, 278:8–14
26. Bonnefont J, Courade JP, Alloui A et al. Antinociceptive mechanism of action of paracetamol. *Drugs* 2003, 63:1–4
27. Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997, 73:123–139
28. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 2000, 60:1029–1052
29. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE et al. *Gabapentin for acute and chronic pain*. Cochrane Database Syst Rev. 2005(3): CD005452
30. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA et al. *Carbamazepine for acute and chronic pain in adults* (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 1. Art. No.: CD005451. DOI: 10.1002/14651858.CD005451
31. Baidya D, Agarwal A, Khanna P et al. Pregabalin in acute and chronic pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011, 27:307–314
32. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ et al. *Pregabalin for acute and chronic pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev. 2009(3): CD007076
33. Gronseth, G. Cruccu, G. Alksne et al. The diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review). *Neurology* 2008, 71:1183–1190
34. Fromm GH. Baclofen as an adjuvant analgesic. *J Pain Symptom Manag* 1994, 9:500–509
35. Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: A double blind study and long-term follow-up. *Ann Neurol* 1984, 15:240–244
36. Watson CPN. Management issues of neuropathic trigeminal pain from a medical perspective. *J Orofac Pain* 2004, 18:366–373
37. Bryson HM, Wilde MI. Amitriptyline. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. *Drug Ag* 1996, 8:459–476
38. Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am Fam Physician* 2005, 71:483–490
39. Cardenas DD, Warms CA, Turner JA et al. Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: Results of a randomized controlled trial. *Pain* 2002, 96:365–373

40. Eschaliier A, Ardid D, Dubray C. Tricyclic and other antidepressants as analgesics. In: Sawnyok J, Cowan A (eds) *Novel Aspects of Pain Management: Opioids and Beyond*. Wiley, New York, 1999:303–320
 41. Lynch M, Watson P. The pharmacotherapy of chronic pain: A review. *Pain Res Manag* 2006, 11:11–38
 42. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. *Tramadol for neuropathic pain*. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19, 3:CD003726
 43. Pergolizzi J, van de Laar M, Langford R et al. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination in the treatment of moderate to severe pain. *J Pain Res* 2012, 5: 327–346
 44. Attal N, Rouaud J, Brasseur L et al. Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. *Neurology* 2004, 62:218–225
 45. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. Alpha 2-adrenergic agonists for regional anesthesia: A clinical review of clonidine (1984–1995). *Anesthesiology* 1996, 85:655–674
 46. Toda S, Sakai A, Ikeda Y et al. A local anesthetic, ropivacaine, suppresses activated microglia via a nerve growth factor-dependent mechanism and astrocytes via a nerve growth factor-independent mechanism in neuropathic pain. *Molecular Pain* 2011, 7:2 doi:10.1186/1744-8069-7-2
 47. Derry S, Lloyd R, Moore RA et al. *Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7, 4:CD007393. doi: 10.1002/14651858.CD007393.pub2
 48. Kaviani N, Khademi A, Ebtehaj I et al. The effect of orally administered ketamine on requirement for anesthetics and postoperative pain in mandibular molar teeth with irreversible pulpitis. *J Oral Sci* 2011, 53:461–465
 49. Rabben T, Skjelbred P, Øye I. Prolonged Analgesic Effect of Ketamine, an N-Methyl-DAspartate Receptor Inhibitor, in Patients with Chronic Pain. *J Pharmacol Experim Ther* 1999, 289:1060–1066
-

Διαχείριση των επικίνδυνων ιατρικών αποβλήτων στα νοσοκομεία του νομού Αιτωλοακαρνανίας

Α.Χ. Ντάτσης,¹ Β. Πόλκα,² Γ. Ζέρβας³

¹Χειρουργική Κλινική, ΓΝ Μεσολογγίου «Χατζηκόστα», ²Επιτροπή Διαχείρισης Επικίνδυνων Ιατρικών Αποβλήτων, ΓΝ Μεσολογγίου, Μεσολόγγι, ³Τομέας Υγειονομικής Μηχανικής και Υγιεινής Περιβάλλοντος, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ Η καταγραφή της υπάρχουσας κατάστασης αναφορικά με τη διαχείριση των επικίνδυνων ιατρικών αποβλήτων (ΕΙΑ) στα νοσοκομεία του νομού Αιτωλοακαρνανίας.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Μελετήθηκαν 25 στάδια απαραίτητα για τη σωστή διαχείριση των ΕΙΑ. Οι πληροφορίες συλλέχθηκαν με επιτόπια έρευνα καθώς και με χρήση δεδομένων των νοσοκομείων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Η συνολική ποσότητα των ΕΙΑ (2009) ήταν 20.194 kg και 44.470 kg και το συνολικό κόστος μεταφοράς/τελικής επεξεργασίας περίπου 50.000 ευρώ και 126.000 ευρώ για τα νοσοκομεία Μεσολογγίου και Αγρινίου αντιστοίχως. Όσον αφορά στα 25 στάδια ελέγχου, διαπιστώθηκε η μη ύπαρξη ενεργού ομάδας εκπαιδευμένων ατόμων για τη διαχείριση των ΕΙΑ, έλλειψη σχεδίου αντιμετώπισης πιθανής ρύπανσης από τη διαφυγή ΕΙΑ στο περιβάλλον, απόρριψη ΕΙΑ στους κάδους κοινών απορριμμάτων, προβλήματα στην πυρασφάλεια, στον ευχερή καθαρισμό και απολύμανση του ειδικού χώρου προσωρινής αποθήκευσης των ΕΙΑ καθώς και ελλιπής σήμανση στα κουτιά συλλογής των ΕΙΑ. Επιπλέον προβλήματα είναι η ανύπαρκτη εκπαίδευση του προσωπικού και η σχετική αδιαφορία προς τη σωστή εφαρμογή της νομοθεσίας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Για τη βελτίωση της διαχείρισης των ΕΙΑ απαιτείται αρχικά γνώση της σχετικής νομοθεσίας και ενεργής ομάδα ειδικά εκπαιδευ-

Management of hazardous medical waste in the hospitals of Aitoloakarnania prefecture

A.C. Datsis,¹ V. Polka,² G. Zervas³

¹Surgical Clinic, General Hospital of Messolonghi, ²Hazardous Medical Waste Management Committee, General Hospital of Messolonghi, Messolonghi, ³Department of Hygiene Engineering and Environmental Health, National School of Public Health, Athens, Greece

AIM To analyze the current status of hazardous medical waste (HMW) management in the hospitals of the prefecture of Aitoloakarnania.

MATERIAL-METHODS We studied 25 check points regarding all stages of the in-hospital medical waste management. Information collected using site inspection and hospital data.

RESULTS The total amount of HMW (2009) and the cost for transportation/final treatment were 20,194 kg/50,000 euros and 44,470 kg/126,000 euros for the Messolonghi General Hospital and Agrinion General Hospital respectively. Regarding the 25 check points we found a lack of an active group of personnel with special training in HMW management, a lack of an action plan in the case of environmental pollution of HMW leakage, disposal of HMW in the municipal garbage bins, problems regarding the fire protection, cleaning and disinfection of the temporary collection site of HMW and imperfect marking on the collection boxes of HMW. Additional problems are pertained mainly to the lack of awareness and inexistence of relevant education of the involved personnel.

CONCLUSIONS The knowledge of the relevant legislation and an active team of specially trained personnel to coordinate the process, are essential to improve the management of the HMW. Other important issues are the continuous training of hospital workers, the improvement of the temporary storage sites and the

μένων ατόμων υπεύθυνων για τον συντονισμό των ενεργειών. Σημαντική είναι η συνεχής εκπαίδευση των εργαζομένων. Απαιτείται βελτίωση των χώρων προσωρινής αποθήκευσης EIA και προστασία των ατόμων που ασχολούνται με τη συλλογή και μεταφορά τους. Επίσης ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στην αντιμετώπιση πιθανής διασποράς EIA στο περιβάλλον.

Λέξεις ευρετηρίου Επικίνδυνα ιατρικά απόβλητα, διαχείριση επικίνδυνων ιατρικών αποβλήτων, νομοθεσία διαχείρισης επικίνδυνων ιατρικών αποβλήτων.

Αλληλογραφία: Α.Χ. Ντάτσης, Οδός Ναυπάκτου, 302 00 Μεσολόγγι
e-mail: adatsis@gmail.com

protection of the involved personnel. Particular attention will also be given to the implementation of those conditions that are necessary to address potential accidents from environmental dispersion.

Key words Medical waste, management, medical waste management regulation.

Corresponding author: A.C. Datsis, Nafpaktou street, GR-302 00 Messolonghi, Greece
e-mail: adatsis@gmail.com

Εισαγωγή

Το πρόβλημα της διαχείρισης των επικίνδυνων ιατρικών αποβλήτων (EIA) έχει προσλάβει μεγάλες διαστάσεις τα τελευταία χρόνια τόσο στη χώρα μας όσο και διεθνώς. Οι ΗΠΑ θεωρούνται πρωτοπόρες στην εφαρμογή τεχνολογιών επεξεργασίας και τελικής διάθεσης των EIA, αποτέλεσμα που προέκυψε μετά από αυστηρή εφαρμογή της νομοθεσίας.¹

Ιατρικά απόβλητα θεωρούνται όλα τα απορρίμματα που δημιουργούνται από τις κάθε είδους υγειονομικές μονάδες, ερευνητικές μονάδες και εργαστήρια αλλά και από την κατ' οίκον νοσηλεία (π.χ. ινσουλινοθεραπεία). Τα EIA κατατάσσονται σε επικίνδυνα ιατρικά απόβλητα αμιγώς μολυσματικού χαρακτήρα (EIA-MX), επικίνδυνα ιατρικά απόβλητα με ταυτόχρονα μολυσματικό και τοξικό χαρακτήρα (EIA-MTX), επικίνδυνα ιατρικά απόβλητα αμιγώς τοξικού χαρακτήρα (EIA-TX) και τέλος σε άλλα ιατρικά απόβλητα (AIA). Η πίεση για ασφαλή και αποτελεσματικότερη διάθεσή τους είχε ως αποτέλεσμα την υιοθέτηση εκ μέρους της Ευρωπαϊκής Ένωσης μιας ενιαίας νομοθεσίας σχετικά με τη διαχείριση των EIA (υπουργική απόφαση 37591/2031/2003).

Στην Ελλάδα ανά τακτά χρονικά διαστήματα βλέπουμε δημοσιεύματα του τύπου περί της μη σωστής διάθεσης των EIA. Σύμφωνα με εκτιμήσεις, λιγότερα από τα μισά EIA της χώρας οδηγούνται σε κατάλληλο αποτεφρωτήρα για ολοκληρωμένη διαχείριση. Πέρα από τους κινδύνους που δημιουργεί η ανεξέλεγκτη διάθεση των EIA στους εργατές (π.χ τραυματισμοί από βελόνες) δεν πρέπει να ξεχνάμε και την δυσμενή επίδραση στο περιβάλλον λόγω της πιθανότητας μόλυνσης των υδάτων, του αέρα και του εδάφους.² Θα πρέπει να αναφερθεί χαρακτηριστικά ότι μόνο τα αιχμηρά αντικείμενα και ειδικότερα οι σύριγγες που απορρίπτονται ανεξέλεγκτα θεωρήθηκαν το 2000 υπεύθυνες για την πρόκληση του 32% των κρουσμάτων ηπατίτιδας Β και του 40% των κρουσμάτων ηπατίτιδας C που παρατηρήθηκαν σε παγκόσμιο επίπεδο (World Health Organization, http://www.healthcarewaste.org/fileadmin/user_upload/resources/WHO-HCWM-policy-paper-2004.pdf). Οι δερματικοί τραυματισμοί από μολυσμένα αιχμηρά αντικείμενα και βελόνες (οι οποίες προκαλούν το 62–91% αυτών των τραυματισμών) ευθύνονται για το 66–95% των επαγγελματικών μολύνσεων από αιματογενώς μεταδιδόμενα παθογόνα.^{3,4}

Η μέση ημερήσια ποσότητα νοσοκομειακών απορριμμάτων που παράγεται στα νοσηλευτικά ιδρύματα της Ελλάδας είναι περίπου 2 kg/κλίνη, εκ των οποίων τα 0,3 kg/κλίνη αντιστοιχούν στα μολυσματικά και τα υπόλοιπα 1,7 kg/κλίνη στα οικιακού τύπου απορρίμματα.⁷ Η ετήσια παραγόμενη ποσότητα, στην ελληνική επικράτεια, προσδιορίζεται σε 14.000 τόνους, εκ των οποίων το 14% παράγεται στην ευρύτερη περιοχή της Θεσσαλονίκης και το 53% στην περιοχή της Αττικής.⁵

Σκοπός της μελέτης μας ήταν να καταγράψουμε την υφιστάμενη κατάσταση σχετικά με την αλυσίδα διαχείρισης των ΕΙΑ στα δύο νοσοκομεία του νομού Αιτωλοακαρνανίας.

Υλικό και μέθοδος

Η συλλογή των δεδομένων έγινε με επιτόπια έρευνα και με χρήση επισήμων εγγράφων και πάντα με τη σύμφωνη γνώμη των υπευθύνων, από τον Ιανουάριο έως τον Αύγουστο του 2010. Σε κάθε νοσοκομείο καταγράψαμε τη συμμόρφωση ή μη σε κάθε ένα από 25 σημεία ελέγχου.

Καταγράφηκαν επίσης η κίνηση των ασθενών στα δύο νοσοκομεία (έτους 2009) και η συνολική ποσότητα επικίνδυνων ιατρικών αποβλήτων που απεστάλησαν για τελική επεξεργασία.

Ακολούθησε επεξεργασία των στοιχείων που συγκεντρώσαμε και καταγραφή των ευρημάτων μας σε μορφή πινάκων.

Αποτελέσματα

Ο πληθυσμός του νομού Αιτωλοακαρνανίας το 2011 ήταν 209.500 (104.910 άνδρες και 104.590 γυναίκες). Εξυπηρετείται από 2 γενικά νοσοκομεία (Αγρινίου και Μεσολογγίου), 10 κέντρα υγείας και πολλά περιφερειακά ιατρεία.

Το Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Μεσολογγίου έχει 130 αναπτυγμένες κλίνες. Το Γενικό Νοσοκομείο Αγρινίου περιλαμβάνει 166 αναπτυγμένες κλίνες (με τη μονάδα αιμοκάθαρσης). Στον πίνακα 1 φαίνεται η νοσηλευτική κίνηση των δύο νοσοκομείων για το έτος 2009.

Στον πίνακα 2 αναφέρονται οι ποσότητες ΕΙΑ των δύο νοσοκομείων το 2009 καθώς και το συνολικό κόστος για την τελική επεξεργασία τους.

Πίνακας 1. Νοσηλευτική κίνηση νοσοκομείων, έτους 2009

	ΓΝ Μεσολογγίου	ΓΝ Αγρινίου
Οργανικές κλίνες	157*	166**
Αναπτυγμένες κλίνες	130	166
Εισαγωγές	10.781	13.581
Σύνολο ημερών νοσηλείας	32.935	34.894
Μέση διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	3	2,6
Μέση πληρότητα	57,5%	66,4%

* Συμπεριλαμβάνονται η μονάδα αιμοκάθαρσης και οι κλίνες της μονάδας ψυχικής υγείας «Ψυχαργός»

** Συμπεριλαμβάνεται η μονάδα αιμοκάθαρσης

Πίνακας 2. Παραγόμενες ποσότητες ΕΙΑ και κόστος επεξεργασίας (έτους 2009)

	Νοσοκομείο Μεσολογγίου	Νοσοκομείο Αγρινίου
Συνολική ποσότητα ΕΙΑ	20.194 kg	44.470 kg
Ποσότητα ΕΙΑ-MX προς αποστείρωση	11.194 kg	-
Ποσότητα ΕΙΑ-MX και ΕΙΑ-MTX προς αποστέρωση	9000 kg	44.470 kg
Ημερήσια παραγόμενη ποσότητα ΕΙΑ	0,85 kg/ασθενή/ημέρα	1,1 kg/ασθενή/ημέρα
Συνολικό κόστος μεταφοράς και τελικής επεξεργασίας σε Ευρώ	Περίπου 50.000	126.000

Η συμμόρφωση των δύο νοσοκομείων σε κάθε ένα από τα 25 σημεία ελέγχου αναφέρεται στον πίνακα 3. Όσον αφορά στο νοσοκομείο Μεσολογγίου παρατηρήσαμε προβλήματα σε 10 από τα 25 σημεία ελέγχου. Στο νοσοκομείο Αγρινίου παρατηρήσαμε προβλήματα σε 8, κοινά με το νοσοκομείο Μεσολογγίου, σημεία ελέγχου.

Συζήτηση

Η κατάσταση που επικρατεί στα νοσοκομεία του νομού Αιτωλοακαρνανίας σχετικά με τη διαχείριση των ΕΙΑ δεν είναι ιδανική αλλά γίνεται προσπάθεια προς τη σωστή κατεύθυνση. Τα προβλήματα σχετίζονται κυρίως με την ελλιπή ευαισθητοποίηση και την ανυπαρξία εκπαίδευσης του προσωπικού και με την έλλειψη συντονισμού των διοικητικών υπηρεσιών. Πρόβλημα επίσης αποτελεί και η έλλειψη οργανωμένου σχεδίου και εκπαιδευμένου προσωπικού που να μπορεί να αντιμετωπίσει έκτακτα περιστατικά διαφυγής ΕΙΑ στο περιβάλλον. Η απόρριψη ΕΙΑ στους κάδους των οικιακών απορριμμάτων παρατηρήθη-

Πίνακας 3. Συμμόρφωση ανά σημείο ελέγχου στη διαχείριση των ΕΙΑ

	Σημείο ελέγχου	ΓΝ Μεσολογγίου	ΓΝ Αγρινίου
1	Ύπαρξη εσωτερικού κανονισμού (ΕΚ) διαχείρισης ΕΙΑ	Ναι (απλώς τυπικός)	Ναι (απλώς τυπικός)
2	Ενημερωμένη κατάσταση των ατόμων που είναι υπεύθυνα για την τήρηση	Όχι	Όχι
3	Έχουν τα προηγούμενα άτομα εξειδικευμένες γνώσεις και εμπειρία στη διαχείριση ΕΙΑ;	Όχι	Όχι
4	Τοποθετούνται τα προς αποστείρωση ΕΙΑ σε κίτρινες συσκευασίες;	Όχι πάντα	Γίνεται αποκλειστικά αποτέφρωση
5	Τοποθετούνται τα προς αποτέφρωση ΕΙΑ σε κόκκινες συσκευασίες;	Όχι πάντα	Ναι
6	Οδηγούνται τα κόκκινα σε αποτεφρωτήρα ελάχιστης θερμοκρασίας 1100 βαθμών;	Ναι	Ναι
7	Τα αιχμηρά και κοφτερά απόβλητα συλλέγονται σε άκαμπτη, ανθεκτική συσκευασία μιας χρήσης;	Ναι	Ναι
8	Μη χρήση PVC για τους υποδοχείς των προς αποτέφρωση ΕΙΑ (κόκκινες συσκευασίες)	Ναι	Ναι
9	Αναγράφεται στη συσκευασία «Επικίνδυνα Ιατρικά Απόβλητα»+σήμα βιολογικού κινδύνου;	Ναι (μόνο στα χαρτοκιβώτια περισυλλογής)	Ναι (μόνο στα χαρτοκιβώτια περισυλλογής)
10	Υπάρχει ετικέτα με ημερομηνία και προέλευση των αποβλήτων;	Όχι	Όχι
11	Συλλέγονται τα ΕΙΑ κοντά στον τόπο παραγωγής ώστε να αποκλείονται διαδικασίες εκκένωσης και επαναλαμβανόμενης πλήρωσης του υποδοχέα;	Ναι	Ναι
12	Αναφέρονται στον ΕΚ* μέτρα αποφυγής σκόνης, αερίων εκπομπών, σταγονιδίων και μετάδοσης παθογόνων μικροβίων;	Ναι	Ναι
13	Υπάρχει δεύτερη εξωτερική σκληρή συσκευασία του ίδιου χρώματος που αναγράφει «Επικίνδυνα Ιατρικά Απόβλητα» που ενδεχομένως θα μπορούσε να ξαναχρησιμοποιηθεί μετά τη δέουσα απολύμανση;	Όχι	Όχι
14	Οι προηγούμενες σκληρές συσκευασίες να είναι ανθεκτικές στις κρούσεις και καταπονήσεις και να έχουν χρώμα κίτρινο, κόκκινο ή πράσινο;	Όχι	Όχι
15	Γίνεται η μεταφορά των ΕΙΑ εντός της υγειονομικής μονάδας με ειδικά μέσα που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά για τον σκοπό αυτόν; Κατά τη χρήση των μέσων μεταφοράς τηρούνται οι κανόνες υγιεινής και ασφάλειας και τα μέτρα προστασίας που προβλέπονται από τον εσωτερικό κανονισμό;	Ναι	Ναι
16	Υπάρχει ειδικός χώρος προσωρινής αποθήκευσης, επαρκούς χωρητικότητας με σήμανση «ΕΙΑ» και το διεθνές σύμβολο;	Ναι	Ναι
17	Βρίσκεται ο χώρος προσωρινής αποθήκευσης σε σημείο όπου υπάρχει δυνατότητα ευχερούς διακίνησης των οχημάτων συλλογής και μεταφοράς των ΕΙΑ;	Ναι	Ναι
18	Ο ειδικός χώρος προσωρινής αποθήκευσης των ΕΙΑ, επιδέχεται ευχερή καθαρισμό και απολύμανση; Οι αγωγοί απορροής καταλήγουν στο δίκτυο αποχέτευσης της υγειονομικής μονάδας ή σε επαρκούς χωρητικότητας στεγανή δεξαμενή;	Όχι	Όχι
19	Ο ειδικός χώρος προσωρινής αποθήκευσης των ΕΙΑ να μην επιτρέπει την έκθεση του κοινού ή την είσοδο σε μη εξουσιοδοτημένο προσωπικό.	Ναι	Ναι
20	Ο ειδικός χώρος προσωρινής αποθήκευσης των ΕΙΑ, διαθέτει προληπτικά μέτρα πυρασφάλειας;	Όχι	Όχι
21	Για τα ΕΙΑ-MX και ΕΙΑ-MTX η παραμονή/προσωρινή αποθήκευση γίνεται σε θερμοκρασία ≤ 5 °C εντός της υγειονομικής μονάδας και για χρονικό διάστημα όχι μεγαλύτερο των 5 ημερών.	Ναι	Ναι
22	Για ποσότητες ≤ 500 L η προσωρινή αποθήκευση μπορεί να γίνει μέχρι 30 ημέρες σε $T \leq 0$ °C	Ναι	Ναι
23	Για τα ΕΙΑ αμιγώς τοξικού χαρακτήρα, η προσωρινή αποθήκευση γίνεται εντός της εγκατάστασης της υγειονομικής μονάδας και για χρονικό διάστημα όχι μεγαλύτερο των 2 ετών	Ναι	Ναι
24	Κατά την προσωρινή αποθήκευση των ΕΙΑ αμιγώς τοξικού χαρακτήρα, τηρούνται τα μέτρα ασφαλείας που προβλέπονται από την κείμενη νομοθεσία για τα επικίνδυνα απόβλητα;	Ναι	Ναι
25	Στον χώρο προσωρινής αποθήκευσης τα ΕΙΑ πρέπει να είναι τοποθετημένα σε δεύτερο υποδοχέα του ίδιου χρώματος με τον αρχικό, πλήρους στεγανότητας για αποτροπή διαφυγών υγρών	Ναι	Ναι

* Εσωτερικός Κανονισμός

κε σε μικρό ποσοστό και οφείλεται στη μη ευαισθητοποίηση και εκπαίδευση του προσωπικού.

Από την προσιτή σε μας βιβλιογραφία δεν μπορέσαμε να βρούμε πληροφορίες για τη διαχείριση των ΕΙΑ σε νοσοκομεία της επαρχίας. Κάποια συμπεράσματα μπορούν να εξαχθούν μόνο από τη μελέτη δημοσιευμάτων του τύπου αλλά και από τον παραλληλισμό με την κατάσταση που παρατηρείται σε μεγάλα νοσοκομεία του κέντρου. Σε σχετικό έλεγχο σε 36 νοσοκομεία διαπιστώθηκαν τα εξής: (α) Δεν γίνονταν ο απαιτούμενος διαχωρισμός των ΕΙΑ-ΜΧ με αποτέλεσμα τα ΕΙΑ-ΜΤΧ να διατίθενται για επεξεργασία μαζί με τα ΕΙΑ-ΜΧ. Δεν υπήρχε σχέδιο διαχείρισης των ΕΙΑ-ΤΧ και τα υγρά απόβλητα των εργαστηρίων σε πολλές περιπτώσεις απορρίπτονταν στο κοινό αποχετευτικό δίκτυο χωρίς ειδική επεξεργασία, (β) Δεν αναγράφονταν η ημερομηνία παραγωγής και η προέλευση των ΕΙΑ ούτε η ποσότητα σε τεμάχια και σε κιλά όπως επίσης δεν συμπληρώνονταν τα προβλεπόμενα συνοδευτικά έγγραφα. Δεν είχε συνταχθεί ο προβλεπόμενος «Εσωτερικός Κανονισμός διαχείρισης ΕΙΑ» και δεν είχε εκδοθεί η Άδεια «συλλογής-μεταφοράς προσωρινής αποθήκευσης», για τη μεταφορά εκτός των υγειονομικών μονάδων των ΕΙΑ καθώς και των ΕΙΑ-ΜΧ που είχαν υποστεί την επεξεργασία της αποστείρωσης (www.edye.gr/27-27-06-08/iatrika_apoblhta.pdf).

Σε πρόσφατη μελέτη διαχείρισης των ΕΙΑ στο ΓΝΠ «Τζάνειο» προέκυψαν τα κάτωθι. Υπήρχαν σε διάφορους χώρους του νοσοκομείου οδηγίες για τη διαχείριση των ΕΙΑ. Χρησιμοποιούνταν κόκκινου χρώματος περιέκτες αλλά δεν γίνονταν διαχωρισμός των ΕΙΑ-ΤΧ. Αντίθετα όμως με την πρακτική που επικρατεί στα 2 νοσοκομεία της μελέτης μας αλλά και με τα ευρήματα του προαναφερθέντος ελέγχου σε 36 νοσοκομεία, στα χάρτινα κιβώτια αποκομιδής των ΕΙΑ αναγράφονταν η ημερομηνία και η προέλευση των μολυσματικών αποβλήτων. Ο χώρος προσωρινής αποθήκευσης των ΕΙΑ ήταν σχετικά απόμερος χωρίς περιφράξη και στέγη και κατά συνέπεια «ευάλωτος» στην επίσκεψη οποιουδήποτε περιέργου επισκέπτη ή αδέσποτων ζώων, εντόμων, μυγών

κ.λπ. (Νικολοπούλου Σ. Διαχείριση ιατρικών αποβλήτων στο ΓΝΠ «Τζάνειο». Διπλωματική εργασία. Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, 2008, αδημοσίευτα αποτελέσματα). Παρόμοια εικόνα καταγράψαμε και εμείς στο νοσοκομείο Μεσολογγίου, όπου ο ψυκτικός θάλαμος είναι μεν κλειδωμένος, αλλά προσβάσιμος στο κοινό και ειδικά σε μικρά παιδιά αφού βρίσκεται σε απόσταση 5–6 m από την είσοδο του εξωτερικού παιδιατρικού ιατρείου. Άλλο ένα πρόβλημα το οποίο είναι κοινό τόσο στο ΓΝΠ «Τζάνειο» όσο και στα νοσοκομεία του νομού Αιτωλοακαρνανίας είναι ότι δεν διαθέτουν συστήματα καθαριότητας (νιπτήρας, σύστημα απορροής υδάτων, απορρυπαντικά, απολυμαντικά κ.λπ.) κοντά στον χώρο προσωρινής αποθήκευσης.

Όσον αφορά στο κόστος διαχείρισης των ΕΙΑ στο ΓΝΠ «Τζάνειο» το 2007 ήταν 181.929 €. Η ημερήσια παραγωγή ΕΙΑ ήταν περίπου 0,75 kg/νοσηλευόμενο ασθενή/ημέρα, ποσότητα μικρότερη από τα 0,85–1,1 kg/ασθενή/ημέρα στα νοσοκομεία της μελέτης μας. Η διαφορά αυτή ερμηνεύεται εν μέρει από το γεγονός ότι εμείς έχουμε συνυπολογίσει και κάποια ποσότητα που προέρχεται από τα κέντρα υγείας ευθύνης των νοσοκομείων. Δεν υπάρχει ασφαλής τρόπος ακριβούς υπολογισμού των ποσοτήτων αφού δεν καταγράφεται το βάρος των παραγόμενων ΕΙΑ στον τύπο παραγωγής και συλλογής τους.

Παρόμοια μελέτη του 2002 αφορούσε σε 5 δημόσια νοσοκομεία και μια ιδιωτική κλινική στην Αθήνα (Σοφός Ν. Διπλωματική Εργασία. Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, 2003, αδημοσίευτα αποτελέσματα). Σε κανένα από τα νοσοκομεία του δείγματος δεν υπήρχε αναλυτικό σύστημα καταγραφής των ποσοτήτων ή και του τύπου των απορριμμάτων που παράγονταν από κάθε τμήμα ή εργαστήριο. Προβλήματα παρατηρήθηκαν και στην προσωρινή αποθήκευση των ΕΙΑ. Στο νοσοκομείο ΚΑΤ ο χώρος προσωρινής αποθήκευσης των ΕΙΑ ήταν άμεσα προσβάσιμος. Δεν υπήρχε σύστημα πυρασφάλειας εντός του χώρου, παρά μόνο μία παροχή νερού σε μια κοινή βρύση. Στο Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς» ο ψυκτικός θάλαμος για

την προσωρινή αποθήκευση των ΕΙΑ είναι σε μη προσβάσιμο για το κοινό σημείο, αλλά δεν διαθέτει σύστημα πυρασφάλειας. Στο νοσοκομείο «Ελπίς» υπάρχει ψυκτικός θάλαμος στον χώρο του προαυλίου μέσα σε ένα κτισμένο δωμάτιο, χωρίς σύστημα πυρασφάλειας και η πόρτα που οδηγεί στο εσωτερικό του παραμένει συνεχώς ανοικτή. Στο «Αρεταίειον» νοσοκομείο υπάρχει κτισμένος χώρος 20 τ.μ. περίπου στο πίσω μέρος του νοσοκομείου όπου τοποθετείται ο κάδος των ΕΙΑ, αλλά δεν υπάρχει σύστημα ψύξης ούτε πυρασφάλεια ενώ η πόρτα του παραμένει συνεχώς ανοικτή (Σοφός Ν. Διπλωματική Εργασία. Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, 2003, αδημοσίευτα αποτελέσματα). Όσον αφορά στην ποσότητα των ΕΙΑ ο ερευνητής κατέγραψε τα εξής: νοσοκομείο ΝΙΜΤΣ (400 κλινών) 170 kg ΕΙΑ-MX/ημέρα, νοσοκομείο ΚΑΤ (620 κλινών) 879 kg ΕΙΑ-MX/ημέρα, ΓΚΝ Αθηνών «Γ. Γεννηματάς» (641 κλινών) 1000 kg ΕΙΑ-MX/ημέρα, νοσοκομείο «Ελπίς» (250 κλινών) 35–50 kg ΕΙΑ-MX/ημέρα, νοσοκομείο «Αρεταίειον» (200 κλινών) 14,28 kg ΕΙΑ-MX/ημέρα και τέλος στην ιδιωτική κλινική «Γενική Κλινική Καλλιθέας» (107 κλινών) 18 kg ΕΙΑ-MX/ημέρα. Λόγω του ότι δεν παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τον αριθμό των νοσηλευόμενων ασθενών στην αντίστοιχη της μελέτης χρονική περίοδο, είναι δυσχερής η σύγκριση των παραγόμενων ποσοτήτων. Παρόλ' αυτά οι παρατηρούμενες διαφορές είναι τεράστιες (π.χ σύγκριση Αρεταϊείου και ΓΚΝ Αθηνών). Στη δική μας μελέτη οι αντίστοιχες ποσότητες για τα νοσοκομεία Μεσολογγίου (130 κλινών) και Αγρινίου (166 κλινών) είναι 55,3 kg ΕΙΑ-MX/ημέρα και 121,8 kg ΕΙΑ-MX/ημέρα αντιστοίχως (συμπεριλαμβανομένων και των ΕΙΑ-MX που προέρχονται από τα συνοδά κέντρα υγείας). Αποτέλεσμα αυτών των μεγάλων αποκλίσεων είναι να υιοθετήσουμε και εμείς την ερώτηση του ανωτέρω ερευνητή «μήπως αυτές οι μεγάλες διαφορές σημαίνουν κακό διαχωρισμό στην πηγή της παραγωγής; Μήπως σημαίνει ότι πολλά μολυσματικού τύπου απορρίμματα πετιούνται με τα οικιακού τύπου; Ή μήπως το αντίθετο ότι πολλά οικιακού τύπου απορρίμματα πετιούνται με τα μολυσματικού τύπου (αύξησης του κόστους διαχείρισης);».

Σε μελέτη διαχείρισης των ΕΙΑ στο ογκολογικό νοσοκομείο «Θεαγένειο» φάνηκε η θετική επίπτωση του σωστού διαχωρισμού των ΕΙΑ. Παρατηρήθηκε μείωση της ποσότητάς των από το 2001 ως το 2007 κατά 31.809 kg ετησίως. Η μείωση ήταν αποτέλεσμα της καλής λειτουργίας της Επιτροπής ΕΙΑ και της συνεχούς ενημέρωσης του προσωπικού. Επίσης η Νοσηλεύτρια Επιτήρησης Λοιμώξεων σε συνεργασία με τους προϊστάμενους των τμημάτων έλεγχε σχεδόν σε καθημερινή βάση την τήρηση των κανόνων διαχωρισμού αποβλήτων. Έτσι παρά την αύξηση των εισαγωγών κατά τα έτη 2001–2007, παρατηρήθηκε μείωση περίπου στο 50% της ποσότητας ΕΙΑ-MX/ασθενή (Πετράκη Ζ, Διαχείριση ιατρικών αποβλήτων. Περίπτωση ΑΝΘ «Θεαγένειο», Διπλωματική εργασία. Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, 2008, αδημοσίευτα αποτελέσματα).

Σε πρόσφατη μελέτη σε επαρχιακό νοσοκομείο 450 κλινών, η παραγόμενη ποσότητα ΕΙΑ υπολογίστηκε σε 1,4 kg/κλίνη/ημέρα.⁶ Οι ερευνητές συμπεράναν ότι το κύριο πρόβλημα ήταν η ανεπαρκής εκπαίδευση του προσωπικού τόσο σε θέματα διαχείρισης όσο και σε θέματα αναγνώρισης των κινδύνων που μπορεί να προκύψουν από τον ακατάλληλο χειρισμό των ΕΙΑ.⁶

Τα προβλήματα στην διαχείριση των ΕΙΑ αποτελούν παγκόσμιο φαινόμενο. Μια μελέτη του 2006, ασχολήθηκε με την διαχείριση των ΕΙΑ σε 259 δημόσιες και ιδιωτικές υγειονομικές μονάδες στην Ινδία.⁷ Η μελέτη πραγματοποιήθηκε μετά από παρατηρήσεις του παγκόσμιου οργανισμού υγείας σύμφωνα με τις οποίες στις αναπτυσσόμενες χώρες οι τραυματισμοί από μολυσμένες βελόνες που δεν τοποθετούνται σε κατάλληλα ανθεκτικά δοχεία μετά τη χρήση τους, ευθύνονται για το 32% των νέων περιπτώσεων ηπατίτιδας Β, το 40% των νέων περιπτώσεων ηπατίτιδας C και το 5% των νέων περιπτώσεων HIV λοιμώξεων. Συγκεκριμένα στην Ινδία σε ένα έτος, 2.000.000 νέες περιπτώσεις Ηπατίτιδας Β, 400.000 νέες περιπτώσεις ηπατίτιδας C και 30.000 νέοι φορείς HIV οφείλονται σε τραυματισμούς από βελόνες. Η μελέτη έλεγξε την γνώση και το επίπεδο εκπαίδευσης του προσωπικού, αλλά και την εφαρμογή

της πλέον πρόσφατης νομοθεσίας. Το 84% των εργαζόμενων σε δημόσια νοσοκομεία ανέφερε ότι τόσο αυτοί όσο και η υπηρεσίες των ιδρυμάτων ήταν ενήμεροι για την ισχύουσα νομοθεσία και η ενημέρωση αυτή προέρχονταν από τη διοίκηση του νοσηλευτικού ιδρύματος. Εντυπωσιακό ήταν το γεγονός ότι το 74% των εργαζομένων σε δημόσια νοσηλευτικά ιδρύματα, ανέφερε ότι είχε εκπαιδευτεί στη διαχείριση των ΕΙΑ. Η εκπαίδευση αφορούσε κυρίως στο ιατρικό προσωπικό ενώ τα ποσοστά εκπαίδευσης ήταν 60% για το νοσηλευτικό και 40% για το υπόλοιπο βοηθητικό προσωπικό. Παρόλ' αυτά μόνο τα 7 στα 10 νοσοκομεία εφαρμόζαν κάποιου είδους διαχωρισμό των ιατρικών αποβλήτων σύμφωνα με τη νομοθεσία. Όσον αφορά δε στην τελική διάθεση, μόνο το 35% περίπου των δημόσιων νοσηλευτικών ιδρυμάτων χρησιμοποιούσε τις υπάρχουσες εγκαταστάσεις της περιοχής του. Το 30% περίπου χρησιμοποιούσε κάποια θέση στην ύπαιθρο για την ταφή των αποβλήτων του, ενώ το υπόλοιπο 22% τα τοποθετούσε στους κοινόχρηστους κάδους σκουπιδιών ή στο πεζοδρόμιο.⁷

Η κατάσταση που επικρατεί σχετικά με τη διαχείριση των ΕΙΑ σε 192 νοσοκομεία της Κωνσταντινούπολης, περιγράφεται στην πρόσφατη μελέτη των Birpinar et al.⁸ Η μέθοδος τελικής επεξεργασίας ήταν η αποτέφρωση σε θερμοκρασία 900–1200 °C. Στην Κωνσταντινούπολη έχει παρατηρηθεί σταθερή αύξηση της ποσότητας των ΕΙΑ από το 1995 έως το 2005, που αποδόθηκε αφενός μεν στην έναρξη λειτουργίας του αποτεφρωτήρα και αφετέρου στην εκπαίδευση του προσωπικού. Η παραγόμενη ποσότητα ΕΙΑ υπολογίστηκε σε 0,63 kg/νοσηλεύόμενο ασθενή/ημέρα. Η ποσότητα αυτή είναι μικρότερη από τις αντίστοιχες στα δικά μας νοσοκομεία, αλλά οι συγγραφείς πιστεύουν ότι είναι πλασματική γιατί οι διοικήσεις των νοσοκομείων, με σκοπό να μειώσουν το κόστος μεταφοράς-επεξεργασίας των ΕΙΑ, τα αναμείγνυαν με τα οικιακού τύπου απορρίμματα. Όσον αφορά στον διαχωρισμό των ΕΙΑ, το 25% περίπου των νοσοκομείων χρησιμοποιούσαν ακατάλληλα δοχεία συλλογής. Όσον αφορούσε στον χώρο της προσωρινής αποθήκευσης, σε αντίθεση με τα δικά μας νοσοκομεία, έχουν

κατασκευαστεί κλειστά συστήματα αποχέτευσης με σκοπό τη συλλογή των υδάτων απορροής σε ειδικές στεγανές δεξαμενές. Σημαντική είναι η προσπάθεια που καταβάλλεται στη γειτονική μας χώρα για την εκπαίδευση του προσωπικού. Το 98% των νοσοκομείων διοργανώνουν σεμινάρια για ιατρούς/νοσηλευτές και για το προσωπικό που συλλέγει τα ΕΙΑ. Το 63% των νοσοκομείων διοργανώνουν ένα σεμινάριο κάθε μήνα και το 31% τουλάχιστον δύο κάθε χρόνο.⁸

Μεγάλη αύξηση στην ποσότητα των ΕΙΑ έχει παρατηρηθεί και σε άλλα κράτη, όπως η Κορέα (από 13.520 τόνους το 1996 σε 33.981 τόνους το 2002).⁹ Η αύξηση έχει αποδοθεί αφενός μεν στην αυστηρή νομοθεσία που εφαρμόστηκε από το 1999, αφετέρου δε στην ευρεία διάδοση των υλικών μιας χρήσεως. Ο εκτιμώμενος ρυθμός παραγωγής στα γενικά νοσοκομεία της χώρας είναι 0,48 kg/νοσηλεύόμενο ασθενή/ημέρα, δηλαδή η μισή περίπου ποσότητα από αυτή που καταγράφεται στα δικά μας νοσοκομεία. Ο διαχωρισμός γίνεται με τον ίδιο τρόπο όπως και στη χώρα μας και η κύρια μέθοδος επεξεργασίας που έχει υιοθετηθεί είναι η αποτέφρωση. Σε αντίθεση με την Ελλάδα, στην Κορέα ήδη από το 2002 έχει εφαρμοστεί σύστημα ηλεκτρονικής καταγραφής των ΕΙΑ, μέσω του οποίου καταγράφεται σε πραγματικό χρόνο η διαδρομή τους από το σημείο συλλογής έως και την τελική επεξεργασία. Η εφαρμογή του οδήγησε σε οικονομία ενέργειας, χρημάτων και χρόνου.⁹ Σε πρόσφατη μελέτη από την Ιορδανία, όπου η σχετική νομοθεσία είναι αδύναμη, καταγράφηκαν τα πολλαπλά προβλήματα της χώρας στο θέμα της διαχείρισης των ΕΙΑ.¹⁰ Σχεδόν όλες οι υγειονομικές μονάδες στην περιοχή της μελέτης εμφάνιζαν προβληματική διαχείριση των ΕΙΑ τα οποία εν πολλοίς αναμιγνύονταν με τα οικιακού τύπου απορρίμματα ενώ προβλήματα υπήρχαν και στα μέτρα προστασίας του προσωπικού όπως επίσης και στην προσωρινή αποθήκευση. Καμία υγειονομική μονάδα δεν είχε στοιχεία για την ποσότητα και το είδος των ΕΙΑ που παρήγαγε, ενώ σημαντικά προβλήματα παρατηρήθηκαν στην ταξινόμηση και διαχωρισμό των ΕΙΑ. Δεν λαμβάνονταν μέτρα προστασίας του προσωπικού και των ασθενών από πιθανή

επιμόλυνση και φυσικά δεν υπήρχε καμία εκπαίδευση του προσωπικού. Οι χώροι της προσωρινής αποθήκευσης ήταν σε άσχημη κατάσταση, σε ακατάλληλη θέση (κοντά στον κύριο δρόμο ή ακόμα και μέσα στον χώρο του νοσοκομείου) και επιπλέον ήταν ανοιχτοί και ως εκ τούτου εύκολα προσβάσιμοι από το κοινό. Μόνο ένα νοσοκομείο είχε δικό του αποτεφρωτήριο (εκτός προδιαγραφών ασφαλείας), ενώ τα υπόλοιπα οδηγούσαν τα ΕΙΑ για ενταφιασμό χωρίς κάποια προηγούμενη επεξεργασία.¹⁰ Η κατάσταση ήταν αρκετά καλύτερη στην πρωτεύουσα της χώρας και ειδικά στο νοσοκομείο "King Hussein" όπου υπήρχε επταμελής επιτροπή για τη διαχείριση των ΕΙΑ και κατάλληλος σχεδιασμός και εφαρμογή ενός εσωτερικού κανονισμού. Οι ελλείψεις αφορούσαν κυρίως στην αδυναμία εκτίμησης των παραγόμενων ποσοτήτων, την απουσία συλλεκτών με διαφορετικά χρώματα και την απουσία εκπαίδευσης του προσωπικού.¹¹

Η ευθύνη για τη διαχείριση των ΕΙΑ στη Βραζιλία επιβαρύνει τους παραγωγούς. Η νομοθεσία καθορίζει ότι τα ΕΙΑ-ΜΧ πρέπει, πριν την τελική διάθεση, να υπόκειται σε επαρκή επεξεργασία με σκοπό την ελαχιστοποίηση των παθογόνων χαρακτηριστικών.¹² Στην ανωτέρω εργασία περιγράφεται η διαχείριση των ΕΙΑ σε 21 νοσοκομεία με συνολικά 1579 κλίνες, 48 δημόσια κέντρα υγείας, 22 ιδιωτικά εργαστήρια και 780 οδοντιατρεία. Μεγάλο ποσοστό των υγειονομικών δομών δεν είχαν συμμορφωθεί με τη σχετική νομοθεσία, σύμφωνα με την οποία θα έπρεπε να είχαν συστήσει μια επιτροπή διαχείρισης ΕΙΑ (όπου τουλάχιστον ένα μέλος να έχει ειδική ακαδημαϊκή μόρφωση στο αντικείμενο), έναν εσωτερικό κανονισμό-πλάνο διαχείρισης των ΕΙΑ και ένα εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τους εργαζόμενους στον τομέα των ΕΙΑ. Επιτροπή διαχείρισης και εσωτερικός κανονισμός διαχείρισης ΕΙΑ υπήρχε μόνο στο 28,6% των νοσοκομείων, 13,6% των ιδιωτικών εργαστηρίων και σε κανένα από τα δημόσια κέντρα υγείας. Εκπαιδευτικό πρόγραμμα υπήρχε στο 33,3% των νοσοκομείων, 10,4% των κέντρων υγείας και 13,6% των ιδιωτικών εργαστηρίων. Οι ερευνητές απέδωσαν τις ανωτέρω ελλείψεις αφενός στην απουσία ευαισθητοποίησης εκ μέρους της

διεύθυνσης και αφετέρου στην απουσία κεντρικής πολιτικής υγείας οφειλομένης στα οικονομικά προβλήματα της χώρας.¹² Θα λέγαμε μια εικόνα που προσομοιάζει με αυτή που επικρατεί στη χώρα μας και φυσικά θυμίζει τα ευρήματα της δικής μας έρευνας. Σε καλό επίπεδο ήταν η συλλογή των αιχηρών αποβλήτων στα γνωστά σκληρά πλαστικά κουτιά (συμμόρφωση 100%, 98% και 95% σε νοσοκομεία, κέντρα υγείας και εργαστήρια, αντίστοιχα). Το πρόβλημα ήταν η ανεπαρκής διαχείριση των υπολοίπων ΕΙΑ αφού κατάλληλη συλλογή και διαχωρισμός παρατηρήθηκε μόνο στο 57%, 42% και 14% των νοσοκομείων, κέντρων υγείας και ιδιωτικών εργαστηρίων, αντίστοιχα. Οι ποσότητες των παραγομένων ΕΙΑ στα νοσοκομεία της μελέτης ήταν 0,57 κιλά/κλίνη/ημέρα. Οι υπεύθυνοι για τη συλλογή και μεταφορά των ΕΙΑ εντός του νοσοκομείου δεν χρησιμοποιούσαν επαρκή προστατευτικό ρουχισμό. Κατάλληλους χώρους για την προσωρινή αποθήκευση των ΕΙΑ πριν την τελική επεξεργασία (αποτέφρωση) είχαν περίπου το 75–80% των νοσοκομείων και το 40–50% των κέντρων υγείας και ιδιωτικών εργαστηρίων.¹²

Σε παρόμοια μελέτη από την Αίγυπτο, το 60% των μονάδων εντατικής θεραπείας, το 33,3% των μονάδων αιμοκάθαρσης και το 40% των χειρουργείων, εργαστηρίων και κέντρων υγείας χαρακτηρίστηκαν ως υψηλού κινδύνου αφού δεν γίνονταν κανενός είδους διαχωρισμός των ΕΙΑ.¹³ Σωστός πλήρης διαχωρισμός και συλλογή όλων των κατηγοριών των ΕΙΑ γίνονταν στο 60% των χειρουργείων, χειρουργικών και παθολογικών κλινικών, στο 40% των μονάδων εντατικής θεραπείας, στο 60% των εργαστηρίων και στο 33,3% των μονάδων αιμοκάθαρσης. Όσον αφορά στο προσωπικό που ήταν υπεύθυνο για τη συλλογή και μεταφορά, δεν είχαν κατάλληλη ενημέρωση-εκπαίδευση, δεν χρησιμοποιούσαν κατάλληλους μεταφορείς και επιπλέον δεν χρησιμοποιούσαν ειδικά προστατευτικά μέτρα. Επίσης σε καμιά από τις υγειονομικές δομές δεν υπήρχε εσωτερικός κανονισμός για τη διαχείριση των ΕΙΑ ούτε συγκεκριμένο πρόγραμμα εκπαίδευσης για τα άτομα που ήταν υπεύθυνα για τη διαχείριση, διαχωρισμό, συλλογή και μεταφορά.¹³

Ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες τα προβλήματα εμφανίζονται ήδη από τα αρχικά στάδια της συλλογής και διαχωρισμού των ΕΙΑ, στις ανεπτυγμένες χώρες ο προβληματισμός είναι κυρίως προσανατολισμένος προς την τελική επεξεργασία με απώτερο στόχο τη μείωση του κόστους και την όσο το δυνατόν μεγαλύτερη προστασία του περιβάλλοντος.¹⁴⁻¹⁷ Στα ενδονοσοκομειακά στάδια της διαχείρισης των ΕΙΑ καταβάλλεται προσπάθεια για τον όσο το δυνατόν καλύτερο καθορισμό και ακολούθως διαχωρισμό των ΕΙΑ-ΜΧ. Ο ακριβής διαχωρισμός των ΕΙΑ από τα υπόλοιπα νοσοκομειακά απόβλητα, όπως εφαρμόστηκε σε νοσοκομεία της Βαρκελώνης, οδήγησε σε κέρδος 200.000–290.000 ευρώ ετησίως.¹⁷ Όσον αφορά στην τελική επεξεργασία, η χρήση υψηλής ποιότητας φίλτρων θα μπορούσε να προστατεύσει το περιβάλλον από τις διοξίνες που παράγονται κατά την καύση των ΕΙΑ.¹⁸

Συμπερασματικά η ύπαρξη της σχετικής νομοθεσίας δεν είναι από μόνη της αρκετή για την επίλυση των προβλημάτων της διαχείρισης των ΕΙΑ. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η γνώση της νομοθεσίας. Στα νοσοκομεία που μελετήσαμε δεν υπήρχε ενεργή ομάδα ατόμων υπεύθυνων για τον συντονισμό των ενεργειών. Συνήθως, μόνο ένα άτομο ασχολείται με τη διαχείριση των ΕΙΑ και αυτό δεν έχει επίσημη εκπαίδευση στο αντικείμενο. Οι εργαζόμενοι στα νοσοκομεία δεν έχουν απολύτως καμία σχετική εκπαίδευση. Ως εκ τούτου θεωρούμε σημαντική τη συνεχή εκπαίδευση των

εργαζομένων, σε θέματα που αφορούν στις επιπτώσεις τόσο στο περιβάλλον όσο και στην υγεία αυτών και του γενικού πληθυσμού, της πλημμελούς διαχείρισης των ΕΙΑ. Σημασία θα πρέπει να δοθεί στον χαρακτηρισμό και κατηγοριοποίηση του κάθε είδους ιατρικού αποβλήτου, στην ανάγκη διαλογής και διαχωρισμού των ΕΙΑ από τα οικιακού τύπου απόβλητα όπως επίσης και στη γνώση των διαφόρων τρόπων επεξεργασίας τους με τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματά τους. Πρέπει να δοθεί περισσότερη προσοχή εκ μέρους των διοικήσεων σε τεχνικά θέματα σχετικά με τους χώρους της προσωρινής αποθήκευσης, με την προστασία των ατόμων που ασχολούνται με τη συλλογή και μεταφορά και στην εφαρμογή μέτρων για την αντιμετώπιση πιθανού ατυχήματος από τη διασπορά ΕΙΑ στο περιβάλλον.

Η κύρια μέθοδος τελικής επεξεργασίας στα νοσοκομεία που μελετήσαμε είναι η αποτέφρωση. Το ίδιο ισχύει και για όλη την Ελλάδα όπου το 90% περίπου των ΕΙΑ αποτεφρώνονται. Παρόλο που η αποτέφρωση είναι κατάλληλη για τους περισσότερους τύπους ΕΙΑ και έχει αρκετά πλεονεκτήματα (κυρίως μείωση του όγκου των και καταστροφή παθογόνων) είναι εντούτοις ακριβή και μπορεί να μολύνει το περιβάλλον με την εκπομπή αερίων ρύπων (διοξίνες, φουράνια). Ενδεχομένως, κάποια ποσότητα ΕΙΑ θα μπορούσε να υποβληθεί σε άλλου είδους επεξεργασία πιο φιλική προς το περιβάλλον. Επίσης κάποια θα μπορούσε να ανακυκλωθούν.

Βιβλιογραφία

1. Bakopoulou S, Kungolos A, Aravossis K. *Regional planning for medical waste management as an assessment tool for future investments: the Thessaly region case study*. 2nd Int Conf on Sustainable Planning & Development. Proceedings, Vol 1. Bologna, 2005:565–573
2. Diaz FL, Savage MG, Eggerth LL. Alternatives for the treatment and disposal of healthcare wastes in developing countries. *Waste Manag* 2005, 25:626–637
3. Puro V, De Carli G, Petrosillo N et al. Risk of exposure to blood-borne infection for Italian healthcare workers, by job category and work area. *Studio Italiano Rischio Occupazionale da HIV Group, Infect. Control Hosp Epidemiol* 2001, 22:206–210
4. Romea S, Alkiza ME, Ramon JM et al. Risk of occupational transmission of HIV infection among healthcare workers, study in a Spanish hospital. *Eur J Epidemiol* 1995, 11:225–229
5. Γκέκας Β, Φραντζεσκάκη Ν, Κατσιβελα Ε. *Τεχνολογίες επεξεργασίας τοξικών-επικίνδυνων αποβλήτων*. 1η έκδοση. Εκδόσεις Τζιόλα, Θεσσαλονίκη, 2002:85
6. Tsakona M, Anagnostopoulou E, Gidarakos E. Hospital waste management and toxicity evaluation: A case study. *Waste Manag* 2007, 27:912–920
7. Hanumantha Rao P. Report: Hospital waste management-awareness and practices: a study of three states in India. *Waste Manag Res* 2008, 26:297–303
8. Birpınar ME, Bilgili MS, Erdoğan T. Medical waste management in Turkey: A case study of Istanbul. *Waste Manag* 2009, 29:445–448
9. Yong-Chul J, Cargro L, Oh-Sub Y et al. Medical waste management in Korea. *J Environ Manag* 2006, 80:107–115

10. Bdour A, Altrabsheh B, Hadadin N et al. Assessment of medical wastes management practice: a case study of the northern part of Jordan. *Waste Manag* 2007, 27:746–759
 11. Oweis R, Al-Widyan M, Al-Limoon O. Medical waste management in Jordan: a study at the King Hussein Medical Center. *Waste Manag* 2005, 25:622–6255
 12. Da Silva CE, Hoppe AE, Ravanello MM et al. Medical wastes management in the south of Brazil. *Waste Manag* 2005, 25:600–605
 13. Soliman SM, Ahmed AI. Overview of biomedical waste management in selected Governorates in Egypt: A pilot study. *Waste Manag* 2007, 27:1920–1923
 14. Tudor LT, Nooman LC, Jenkin TEL. Health-care waste management: a case study from the national Health Service in Cornwall, United Kingdom. *Waste Manag* 2005, 25:606–615
 15. Miyazaki M, Une H. Infectious waste management in Japan: A revised regulation and management process in medical institutions. *Waste Manag* 2005, 25:616–621
 16. Klangsin P, Harding KA. Medical waste treatment and disposal methods used by hospitals in Oregon, Washington and Idaho. *Air Waste Managem Assoc* 1996;48:516–526
 17. Muhlich M, Scherrer M, Dascher DF. Comparison of infectious waste management in European hospitals. *J Hosp Infection* 2003, 55:260–268
 18. Buekens A, Stieglitz L, Huang H et al. Formation of dioxin in industrial combustors and pyrometallurgical plants. *Environ Engng Sci* 1998, 15:29–36
-

Ο Pierre Fauchard (1678–1761), ο πατέρας της σύγχρονης οδοντιατρικής

Γρ. Τσουκαλάς, Μ. Καραμάνου, Γ. Γκνεεράλης,
Φ. Μαρινέλη, Γ. Ανδρούτσος

Εργαστήριο Ιστορίας της Ιατρικής, Ιατρική Σχολή,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η ανάπτυξη της σύγχρονης Οδοντιατρικής οφείλεται στο έργο και τα επιτεύγματα του Pierre Fauchard, ενός πρωτοπόρου Γάλλου οδοντιάτρου, ο οποίος έζησε το πρώτο μισό του 18ου αιώνα. Ο Fauchard εισήγαγε πλήθος καινοτομιών στην οδοντιατρική, όπως τον Οδοντιατρικό τροχό. Σε αντίθεση με την τακτική των επιστημόνων της εποχής, μοιράστηκε τις γνώσεις του με τους συναδέλφους και τις δημοσίευσε στο σύγγραμμά του “Le chirurgien dentiste”. Ο Fauchard πέθανε στο Παρίσι, μαχόμενος την απάτη των τσαρλατάνων της οδοντιατρικής και την εκμετάλλευση των ασθενών.

Λέξεις ευρετηρίου: Fauchard, οδοντιατρική χειρουργική, οδοντιατρικός τροχός, ούρα, τερηδόνα.

1. Εισαγωγή

Ο Pierre Fauchard (1678 –1761) (εικ. 1) θεωρείται ο θεμελιωτής της σύγχρονης Οδοντιατρικής.¹ Στο σύγγραμμά του “Le chirurgien dentiste” που δημοσιεύτηκε το 1728 περιγράφονται η βασική ανατομική της στοματικής κοιλότητας, η συμπτωματολογία της στοματοπαθολογίας, οι διάφορες χειρουργικές μέθοδοι για την αφαίρεση και ανακατασκευή των οδόντων, οι περιοδοντικές ασθένειες,

Pierre Fauchard (1678–1761), the father of the modern dentistry

G. Tsoucalas, M. Karamanou, G. Generalis,
F. Marineli, G. Androutsos

History of Medicine Department, Medical School,
National and Kapodistrian University of Athens, Athens,
Greece

ABSTRACT The development of the modern practice of dentistry can be traced back to the work and life of Pierre Fauchard, a French pioneer dentist who lived in the first half of the eighteenth century. Fauchard, introduced a variety of innovations in dentistry, including dentist’s drill. In a significant break with the tradition of the time, he shared his knowledge and techniques with his colleagues publishing them in the first comprehensive dental textbook “Le Chirurgien Dentiste”. He died in Paris, fighting the quackery and fraud of dental charlatans and their exploitation of patients.

Key words: Fauchard, dental surgery, dentist’s drill, urine, dental decay.

και η ορθοδοντική, αλλά και οι μεταμοσχεύσεις οδόντων. Το έργο του θεωρήθηκε απαραίτητο για κάθε ιατρό του 18ου αιώνα, που επιθυμούσε να διευρύνει τη γνώση του στην Οδοντιατρική.²

2. Το Βιογραφικό και το έργο του Fauchard

Ο Fauchard γεννήθηκε σε ένα φτωχικό σπίτι της Βρετανίας. Το 1693 και σε ηλικία μόλις 15 ετών εντάχθηκε στο Γαλλικό Βασιλικό Ναυτικό

και τέθηκε υπό την επιρροή του διαπρεπούς στρατιωτικού χειρουργού Alexandre Poteleret, που είχε εμβαθύνει στη μελέτη των οδοντικών νοσημάτων και των νοσημάτων της στοματικής κοιλότητας. Ο Fauchard παρατήρησε ότι οι ναυτικοί έπασχαν από διάφορες οδοντιατρικές παθήσεις και ειδικότερα από σκορβούτο ενώ ο Poteleret τον ενθάρρυνε να μελετήσει διεξοδικά τα νοσήματα της στοματικής κοιλότητας αλλά και τις αντιλήψεις της εποχής για την οδοντιατρική. Σύντομα έγινε ο αγαπημένος μαθητής του Poteleret και ξεκίνησε την καριέρα του ως στρατιωτικός ιατρός.³⁻⁴

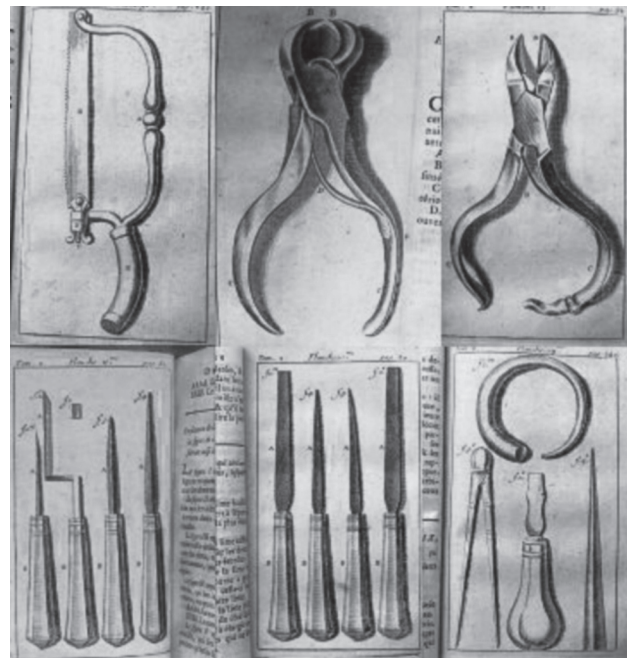
Αργότερα ο Fauchard εγκατέλειψε το ναυτικό, και εγκαταστάθηκε στην πόλη Angers, όπου άσκησε την ιατρική και την οδοντιατρική στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο. Έτσι ξεκίνησε το μεγάλο μέρος της επαναστατικής του εργασίας που γνωρίζουμε σήμερα και που τον κατέστησε πρωτοπόρο της στοματικής και γναθοπροσωπικής χειρουργικής. Ο Fauchard αποκαλούσε τον

εαυτό του στις επιστημονικές συναντήσεις «χειρουργό οδοντίατρο», έναν όρο που πολύ σπάνια χρησιμοποιούσαν οι οδοντίατροι κατά τον 17ο αιώνα, καθώς η οδοντιατρική περιορίζονταν κυρίως στην αφαίρεση χαλασμένων δοντιών, παρά στη θεραπεία τους. Παρά τους επαγγελματικούς περιορισμούς και τα πρωτόγονα χειρουργικά εργαλεία κατά τη διάρκεια του 17ου αιώνα και των αρχών του 18ου, ο Fauchard θεωρήθηκε από τους συναδέλφους του στο πανεπιστήμιο ως εξειδικευμένος χειρουργός των οδοντικών νοσημάτων.⁴

Ο Fauchard προχώρησε σε αξιόλογους και πρωτοπόρους αυτοσχεδιασμούς των οδοντιατρικών πράξεων, στην προσαρμογή συχνά εργαλείων από κατασκευαστές ρολογιών, κοσμημάτων, ακόμα και από κουρείς μιας και πίστευε ότι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην οδοντιατρική (εικ. 2). Εισήγαγε το σφράγισμα των δοντιών ως θεραπεία για τις τερηδονισμένες οδοντικές κοιλότητες. Ήταν ο πρώτος που υποστήριξε ότι η ζάχαρη που περιέχει οξέα, όπως τα παράγωγα του τρυγικού οξέος, ήταν υπεύθυνη για την τερηδόνα. Σημείωσε επίσης

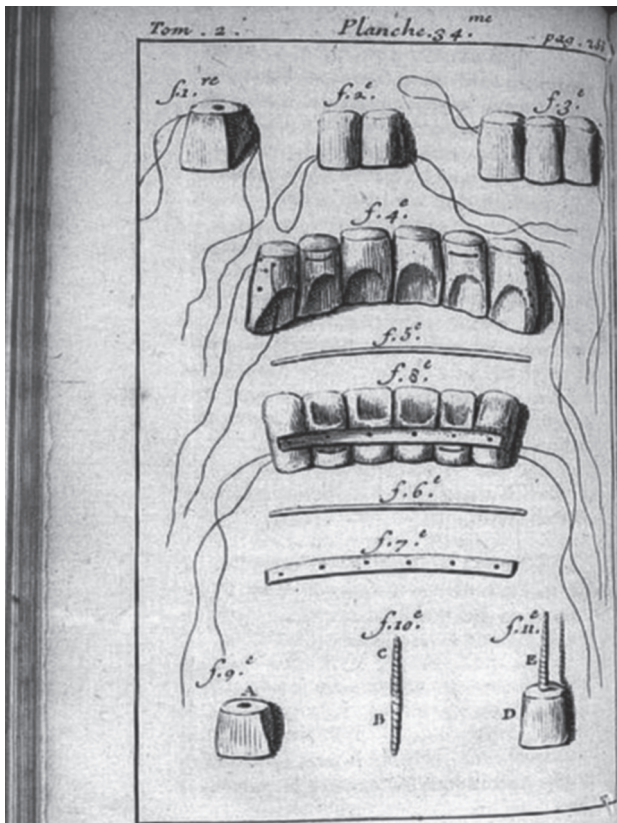


Εικόνα 1. Ο Pierre Fauchard, πορτραίτο του 18ου αιώνα, από το ζωγράφο J. Le Bel, Μουσείο Οδοντιατρικής Τέχνης, Παρίσι



Εικόνα 2. Συλλογή οδοντιατρικών εργαλείων του Pierre Fauchard, βιβλίο "Le Chirurgien Dentiste", Μουσείο Οδοντιατρικής Τέχνης, Παρίσι

ότι οι «όγκοι» που περιβάλλουν τα δόντια και τα ούλα εμφανίζονται στα τελευταία στάδια της φθοράς των δοντιών.⁵ Υπήρξε πρωτοπόρος των οδοντικών προθέσεων εισάγοντας καινοτόμες μεθόδους για την αντικατάσταση των χαμένων δοντιών. Πρότεινε ότι τα τεχνητά δόντια θα μπορούσαν να κατασκευαστούν από λαξευμένα τεμάχια ελεφαντόδοντου ή οστού, ώστε να είναι χρήσιμα και λειτουργικά όπως τα φυσικά. Ως μία από τις μεθόδους εισαγωγής τεχνητών δοντιών πρότεινε το δέσιμό τους με τα υπόλοιπα στερεά δόντια με άξονες από κερωμένο ή χρυσό σύρμα (εικ. 3). Εισήγαγε επίσης τις «οδοντιατρικές τιράντες», τα γνωστά μας σιδεράκια, οι οποίες ήταν αρχικά φτιαγμένες από χρυσό, καθώς ανακάλυψε ότι η θέση των δοντιών θα μπορούσε με αυτόν τον τρόπο να διορθωθεί μιας και τα δόντια ακολουθούν το μοτίβο των καλωδίων. Για να στηρίξει τις «οδοντιατρικές τιράντες» χρησιμοποίησε λινό ή μετάξι.⁶⁻⁷



Εικόνα 3. Εισαγωγή τεχνητών δοντιών με νήμα, βιβλίο “Le Chirurgien Dentiste”, Μουσείο Οδοντιατρικής Τέχνης, Παρίσι

Την περίοδο 1716–1718, ο Fauchard είχε πλέον αποκτήσει μεγάλο κύρος και αποφάσισε να ταξιδέψει σε όλη τη Γαλλία, ώστε να γνωρίσει άλλους χειρουργούς και να μελετήσει τις μεθόδους τους. Το 1718 εγκαταστάθηκε στο Παρίσι και συνειδητοποίησε ότι οι ιατρικές βιβλιοθήκες στερούνταν οδοντιατρικών εγχειριδίων. Αποφάσισε λοιπόν να συγγράψει μία πραγματεία για τον επαγγελματία οδοντίατρο, που θα προέρχονταν από την ιατρική εμπειρία του.⁴

Τελικά το 1723, σε ηλικία 45 ετών, ολοκλήρωσε τη συγγραφή του βιβλίου του με τίτλο: “Le chirurgien dentiste” (ο χειρουργός οδοντίατρος). Το σύγγραμμα που ήταν επιστημονικά άρτιο, δημοσιεύτηκε το 1728 σε δύο τόμους και έτυχε ενθουσιώδους υποδοχής από την ευρωπαϊκή ιατρική κοινότητα. Μια διευρυμένη έκδοσή του στη γαλλική γλώσσα δημοσιεύτηκε το 1746 και μια γερμανική μετάφραση κυκλοφόρησε το 1773.⁸

3. Η «Χειρουργική Οδοντιατρική», το σπουδαίο σύγγραμμα του Fauchard

Το πόνημα του Fauchard αποτελείται από δύο τόμους. Ο πρώτος τόμος περιελάμβανε 38 κεφάλαια και ο δεύτερος 26. Και οι δύο τόμοι περιείχαν 42 λιθογραφίες που απεικόνιζαν χειρουργικά εργαλεία και μηχανήματα. Πολλές από τις ιδέες που εισήγαγε στο βιβλίο ήταν καινοτόμες για την οδοντιατρική της εποχής.⁹ Στο σύγγραμμά του σημείωσε ότι η γερμανική άποψη περί της ύπαρξης σκουληκιού στα τερηδονισμένα δόντια ήταν απολύτως λανθασμένη. Οι παρατηρήσεις του κατέδειξαν ότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να φανερώσουν την ύπαρξή του. Κατέγραψε ότι η αιτία της τερηδόνας ήταν η ζάχαρη, και ότι οι άνθρωποι θα έπρεπε να περιορίσουν την καθημερινή κατανάλωσή της. Κατέρριψε τις θεωρίες της αυθόρμητης γένεσης των δοντιών, με το επιχείρημα ότι τα πρώτα δόντια, τα νεογιλά, διαχωρίζονται από τις ρίζες τους, ενώ οι οδοντίατροι της εποχής πίστευαν ότι τα δόντια δεν έχουν ρίζες. Εισήγαγε το σφράγισμα των δοντιών ως θεραπεία για τις τερηδονισμένες κοιλότητες και πρότεινε αμαγάματα, όπως μόλυβδο, κασσί-

τερο και χρυσό. Κατέγραψε επίσης την άποψη ότι τα δόντια πρέπει να καθαρίζονται τακτικά από έναν οδοντίατρο. Υποστήριξε ότι οι οδοντιατρικές τιράντες θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν για τη διόρθωση της θέσης των δοντιών και ότι τα παιδικά δόντια μπορούσαν να μετακινηθούν πιο εύκολα και πιο γρήγορα από τα δόντια των ενηλίκων.^{3,7} Όντας μπροστά από την εποχή του στην ιατρική πρακτική, περιέγραψε τον τρόπο με τον οποίον ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί από τον ιατρό και σε ποια συγκεκριμένη θέση θα πρέπει να κάθεται. Ο Fauchard συνέστησε ότι ο οδοντίατρος θα πρέπει να στέκεται πίσω από τον ασθενή, να τον βοηθά να χαλαρώσει και τέλος εισήγαγε πρώτος τη χρήση του φωτός στην οδοντιατρική καρέκλα.¹⁰

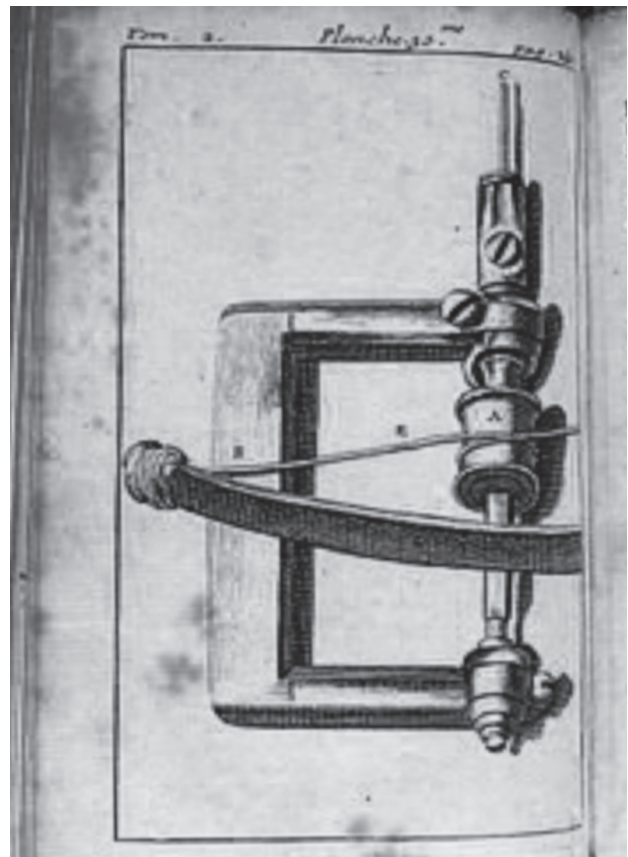
Ο Pierre Fauchard χάραξε στα βιβλία του πολλές από τις εφευρέσεις του, όργανα κατασκευασμένα για τη στοματική χειρουργική, όπως ο αποφρακτήρας και το πλέον διάσημο οδοντιατρικό τρυπάνι (εικ. 4), πρόδρομο του σημερινού οδοντιατρικού τροχού.¹¹ Το τρυπάνι “Fauchard” ήταν χειροκίνητο και κινούνταν με ράμματα γυρίζοντας γύρω από έναν κύλινδρο. Πρότεινε επίσης στο βιβλίο του ότι το γαρυφαλέλαιο και η κανέλα θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της πολφίτιδας.⁹ Μία από τις ιδέες που εισήγαγε ο Pierre Fauchard και τράβηξε την προσοχή των σύγχρονων ιστορικών της Ιατρικής, ήταν η χρήση ανθρώπινων ούρων για τη θεραπεία των πρώιμων σταδίων της τερηδόνας. Σύμφωνα λοιπόν με την υπόθεση αυτή, μία χημική ένωση, την οποία ο Fauchard δεν ήταν σε θέση τότε να προσδιορίσει (πιθανώς η αμμωνία), ήταν υπεύθυνη για τα «ευεργετικά αποτελέσματα» των ούρων στην τερηδόνα. Παρά το γεγονός ότι τα ούρα χρησιμοποιήθηκαν για τον σκοπό αυτόν από την αρχαιότητα μέχρι και τον Μεσαίωνα, η θεραπεία αυτή συνάντησε την αντίσταση πολλών γιατρών και ασθενών της εποχής.¹²

4. Τα τελευταία χρόνια της ζωής του Fauchard

Στο σύγγραμμά του, όπως και σε όλη του τη ζωή, ο Fauchard κατήγγειλε την αγυρτεία και την

απάτη των τσαρλατάνων της Οδοντιατρικής και την εκμετάλλευση των ασθενών. Συμβούλευσε τους μαθητές του και τους φίλους του για τις ιδιαίτερα ζημιογόνες τεχνικές που χρησιμοποιούνταν από τους τσαρλατάνους. Προειδοποίησε ότι το νιτρικό και θειικό οξύ στα δόντια για την αφαίρεση της πέτρας που χρησιμοποιούσαν οι τσαρλατάνοι ήταν δυνητικά επικίνδυνο, ενώ περιέγραψε πώς μπορεί να εντοπιστεί ένα ψευδές σφράγισμα των δοντιών.¹³

Ο Γάλλος ιατρός Fauchard υπήρξε πρότυπο για όλους τους οδοντιάτρους της εποχής του, αλλά και τους μεταγενέστερους. Οι τεχνικές του παρέμειναν αξεπέραστες για αιώνες, κάτι που μαρτυρά η επανέκδοση του έργου του το 1946 και η μετάφρασή του στα αγγλικά από την οδοντίατρο Lilian Lindsay (1871–1960).¹⁴



Εικόνα 4. Ο οδοντιατρικός τροχός Pierre Fauchard, βιβλίο “Le Chirurgien Dentiste”, Μουσείο Οδοντιατρικής Τέχνης, Παρίσι

Βιβλιογραφία

1. Maloney WJ, Maloney MP. Pierre Fauchard: the father of modern dentistry. *J Mass Dent Soc* 2009, 58:28–29
 2. Spielman AI. The birth of the most important 18th century dental text: Pierre Fauchard's *Le Chirurgien Dentiste*. *J Dent Res* 2007, 86:922–926
 3. Adolfo Patipo G. The surgeon-dentist Pierre Fauchard. *Rev Fed Odontol Colomb* 1985, 34:117–123
 4. Angot JL. Pierre Fauchard (1677?–1761). Dental expert and master surgeon of Saint-Côme of Paris. *Clio Med* 1983, 17:207–221
 5. Gysel C. Pierre Fauchard et la morphologie de la denture au dix-huitième siècle. *Janus* 1973, 60:75–86
 6. Lynch CD, MacGillycuddy CT, O'Sullivan VR. Pierre Fauchard and his role in the development of obturators. *Br Dent J* 2005, 199:603–605
 7. Rousseau C. Fixed and removable prostheses according to Pierre Fauchard. *J Hist Dent* 2000, 48:79–84
 8. Hunstadbråten K. Pierre Fauchard and his textbook in odontology. *Nor Tannlaegeforen Tid* 1971, 81:415–434
 9. Premuda L. Significant reviews: Pierre Fauchard (1690–1761). *G Stomatol Ortognatodonzia* 1982, 1:5–9
 10. Garant PR. Lessons to be learned from Pierre Fauchard. *J Am Coll Dent* 1990, 57:32–36
 11. Ailianos J. Pierre Fauchard, father of modern dental art. *Dent Cadmos* 1977, 45:67–71
 12. Martins WD. Pierre Fauchard The “Father of Modern Dentistry”. *Rev de Clin Pesq Odontol* 2005:71–72
 13. Baron P, Deltombe X. Portraits et bustes de Pierre Fauchard. *Actes. Société française d'histoire de l'art dentaire*. 2011:20–24
 14. Cohen EM, Cohen RA. The autobiography of Dr Lillian Lindsay. *Br Dent J* 1991, 171:325–328
-