

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ-ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2012 ΤΟΜΟΣ 101 ΤΕΥΧΟΣ 5

# ιατρική

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



## Υπερθυρεοειδισμός

Πνευμονικό οίδημα μετά από μετάγγιση

Λεμφοίδημα άνω άκρων

CD138 (syndecan 1) και καρκίνος

Διαπίστευση ιατρικών εργαστηρίων

<sup>123</sup>I-MIBG μυοκαρδίου στη ν. Parkinson

## Hyperthyroidism

Pulmonary edema following transfusion

Lymphedema of upper extremities

CD138 (syndecan 1) in human carcinoma

Medical laboratories accreditation

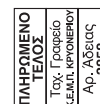
<sup>123</sup>I-MIBG myocardial scintigraphy in Parkinson's disease



# iatriki

PUBLISHED BIMONTHLY BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

SEPTEMBER-OCTOBER 2012 VOLUME 101 No 5



ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 1816 ΚΕΜΠ/Α  
Κωδικός 014142

ΒΗΤΑ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ

Κατεχάκη & Αθριωνείου 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:

**BETA** Ιατρικές Εκδόσεις  
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΕΠΕ  
ΑΔΡΙΑΝΕΙΟΥ 3 & ΚΑΤΕΧΑΚΗ  
115 25 ΑΘΗΝΑ (Ν. ΨΥΧΙΚΟ)  
☎ 210-67 14 371-67 14 340  
FAX: 210-67 15 015  
E-mail: BetaMedArts@hol.gr  
E-shop: www.betamedarts.gr

## 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 2012

(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

Δ. Δημητρουλόπουλος

### Αν. Γενικός Γραμματέας

Κ. Στάμου

### Ταμίας

Π. Αθανασίου

### Μέλη

Χρ. Καλαντζής  
Π. Κληριδής  
Ε. Μαραγκουδάκης  
Χ. Πανόπουλος

## ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

### Διευθυντής Σύνταξης

Α. Πεφάνης

### Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

### Μέλη

Α. Αδαμόπουλος  
Π. Αθανασίου  
Α. Αλεξοπούλου  
Π. Καλοχαιρέτης  
Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη  
Ι. Καραϊτιανός  
Μ. Καραμάνου  
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

Ι. Καραϊτιανός

## EDITING

Subscription and  
Advertising Enquiries:

**BETA** Medical Publishers Ltd  
3, ADRIANIΟΥ STR.  
GR-115 25 ATHENS - GREECE  
☎ +30210-67 14 371-67 14 340  
FAX: +30210-67 15 015  
E-mail: BetaMedArts@hol.gr  
E-shop: www.betamedarts.gr

## EN ISO 9001:2000

### Printing supervision

Α. Vassilakou  
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 €

## 2012 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

Ι. Καραϊτιανός

### Vice President

Κ. Μavrandonis

### Secretary General

Δ. Dimitroulopoulos

### Dep. Secretary General

Κ. Stamou

### Treasurer

Π. Athanassiou

### Members

Chr. Kalantzis  
P. Kliridis  
E. Maragoudakis  
Ch. Panopoulos

## EDITORIAL BOARD

### Editor-in-Chief

Α. Pefanis

### Dep. Editor in Chief

Δ. Tiniakos

### Members

Α. Adamopoulos  
Π. Athanassiou  
Α. Alexopoulou  
Π. Kalocheritis  
Α. Karaitianou-Velonaki  
Ι. Karaitianos  
Μ. Karamanou  
Α. Karafoulidou  
Α. Kiroudi-Voulgari  
Χ. Kostalos  
Η. Migdalis  
Ν. Papantoniou  
Θ. Peppas  
Λ. Rallidis  
Γ. Sakorafas  
Κ. Syrigos  
Π. Tzardis

## Περιοχόμενα

### Ανασκοπήσεις

- Οι ποικίλες μορφές του υπερθυρεοειδισμού. Κλινική εικόνα και διαγνωστική προσέγγιση.** Ντάλλες Κ, Κώστογλου-Αθανασίου Ι 319
- Πνευμονικό οίδημα μετά από μετάγγιση: TRALI και TACO. Δύο δυσδιάκριτες οντότητες με δύσκολη διαφορική διάγνωση.** Βάσση Α, Μίχα Γ, Μελισσάκη Α 333
- Λεμφοίδημα άνω άκρου. Προσέγγιση μιας συχνής, άγνωστης νόσου.** Δημακάκος ΕυΠ 342
- CD138 (syndecan 1) και καρκίνος. Από το εργαστήριο στην κλινική πράξη.** Παλαιολόγου Μ, Δελλαδέτσιμα Ι, Τηνιακού ΝτΓ 347
- Διαπίστευση ιατρικών εργαστηρίων κατά το διεθνές πρότυπο ISO 15189:2007.** Αρχοντάκης ΣτΚ 362
- Η διαγνωστική αξία του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου με <sup>123</sup>I-MIBG στη νόσο Parkinson.** Πριφτάκης Δ, Κρητικός Ν, Τσουκαλάς Γ 377

## Contents

### Reviews

- The various forms of hyperthyroidism. Clinical picture and diagnostic approach.** Ntalles K, Kostoglou-Athanassiou I 319
- Pulmonary edema following transfusion: TRALI and TACO. Two indistinguishable syndromes with difficult differential diagnosis.** Vassi A, Micha G, Melissaki A 333
- Lymphedema of upper extremities. Is it a new enemy?** Dimakakos EP 342
- CD138 (syndecan 1) in human carcinoma. From bench to clinical practice.** Palaiologou M, Delladetsima I, Tiniakos DG 347
- Medical laboratories accreditation according to ISO 15189:2007.** Archondakis StK 362
- Diagnostic value of <sup>123</sup>I-MIBG myocardial scintigraphy in Parkinson's disease.** Priftakis D, Kritikos N, Tsoukalas G 377

## Οι ποικίλες μορφές του υπερθυρεοειδισμού Κλινική εικόνα και διαγνωστική προσέγγιση

Κ. Ντάλλες,<sup>1</sup> Ι. Κώστογλου-Αθανασίου<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ιατρική Φυσική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, <sup>2</sup>Ενδοκρινολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» ΕΕΣ, Αθήνα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Ο υπερθυρεοειδισμός περιλαμβάνει την αύξηση των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα απευθείας από τον θυρεοειδή, καθώς και από άλλες πηγές εκτός του θυρεοειδούς. Είναι συχνή διαταραχή του θυρεοειδούς που οφείλεται σε ποικίλα αίτια. Μπορεί να είναι αυτοάνοσου αιτιολογίας, να οφείλεται σε αυτόνομη έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών από αυτόνομα ή τοξικά αδενώματα του θυρεοειδούς ή σε φλεγμονή που προκαλεί καταστροφή του παρεγχύματος και, τέλος, από εκτός του θυρεοειδούς παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών, όπως σε έκτοπο θυρεοειδικό ιστό από τις ωοθήκες ή από υπερβολική λήψη θυρεοειδικών ορμονών. Από το ιστορικό και την κλινική εικόνα, ανάλογα με τη σοβαρότητα του υπερθυρεοειδισμού συνήθως υπάρχει απώλεια σωματικού βάρους, ταχυκαρδίες και σπάνια κολπική μαρμαρυγή, κόπωση και μυϊκή αδυναμία με πολύ σπάνια περιοδική παράλυση, εφιδρώσεις, γαστρεντερικές και νευροψυχιατρικές διαταραχές, βρογχοκήλη και άλλα. Τέλος, στη νόσο Graves μπορεί να υπάρχουν εξωθυρεοειδικές εκδηλώσεις, όπως είναι η οφθαλμοπάθεια και το προκνημιαίο μυξοίδημα. Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει τη μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα, όπου η  $T_3$  και η  $T_4$  είναι αυξημένες, σπάνια η  $T_4$  είναι φυσιολογική, και η TSH ανεσταλμένη.

**Λέξεις κλειδιά:** Υπερθυρεοειδισμός, νόσος Graves, τοξική πολυζώδης βρογχοκήλη, τοξικό αδένωμα, θυρεοειδίτις.

Αλληλογραφία: Ι. Κώστογλου-Αθανασίου, Κορινθίας 7, 115 26 Αθήνα  
e-mail: ikostoglouathanassiou@yahoo.gr

## The various forms of hyperthyroidism Clinical picture and diagnostic approach

K. Ntalles,<sup>1</sup> I. Kostoglou-Athanassiou<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Physics, Medical School, University of Athens, Athens, <sup>2</sup>Department of Endocrinology, General Hospital of Athens, “Korgialenio Benakio”, Red Cross Hospital, Athens, Greece

**ABSTRACT** Hyperthyroidism is a frequent thyroid disorder which may be due to a variety of causes. Hyperthyroidism includes the increase in thyroid hormone levels either directly from the thyroid or from extrathyroidal sources. Hyperthyroidism may have an autoimmune aetiology, may be due to hormone production from autonomous or toxic adenomas, or to thyroid inflammation which causes tissue destruction, and, finally, from extrathyroidal hormone production, such as in the ovaries or to excessive thyroid hormone intake. From the history and the clinical picture, depending on the severity of hyperthyroidism, there usually exist weight loss, tachycardia and rarely atrial fibrillation, fatigue and muscular weakness and rarely periodic paralysis, excessive sweating, gastrointestinal and neuropsychiatric disorders, goiter and other manifestations. Finally, in Graves' disease extrathyroidal manifestations may be found, such as ophthalmopathy and pretibial myxedema. Laboratory evaluation includes the measurement of thyroid hormones in the blood, where  $T_3$  and  $T_4$  are elevated, rarely  $T_4$  is normal and TSH is decreased.

**Key words:** Hyperthyroidism, Graves' disease, multinodular toxic goiter, toxic adenoma, thyroiditis.

Corresponding author: I. Kostoglou-Athanassiou, 7 Korinthias street, GR-115 26 Athens, Greece  
e-mail: ikostoglouathanassiou@yahoo.gr

## 1. Εισαγωγή

Υπερθυρεοειδισμός είναι το σύνδρομο που προκαλείται από την έκθεση των ιστών του σώματος στις αυξημένες συγκεντρώσεις των θυρεοειδικών ορμονών, της  $T_3$  και  $T_4$  στο αίμα. Στα ξένα εγχειρίδια και δημοσιεύσεις χρησιμοποιείται συνήθως ο όρος θυρεοτοξίκωση, κατά την οποία τα κυκλοφορούντα αυξημένα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών προέρχονται και από άλλες εκτός του θυρεοειδούς πηγές, όπως ο έκτοπος θυρεοειδικός ιστός στις ωθήκες (*struma ovarii*), ενώ ως υπερθυρεοειδισμός νοείται η αύξηση των θυρεοειδικών ορμονών που προέρχεται απευθείας από τον θυρεοειδή, π.χ. νόσος Graves. Στην ελληνική όμως γλώσσα, ο σύνθετος όρος θυρεοτοξίκωση προέρχεται από τον «θυρεό» που σημαίνει θυρεοειδής και το «τοξίκωση» που σημαίνει νοσηρή κατάσταση που προκαλείται από την τοξική επίδραση κάποιας δηλητηριώδους ή τοξικής ουσίας. Για τον λόγο αυτόν, προτιμήθηκε ο όρος υπερθυρεοειδισμός που χρησιμοποιείται από σύγχρονους Έλληνες συγγραφείς, εκτός από την τοξική πολυζώδη βρογχοκήλη και το τοξικό αδένωμα που οι όροι παραμένουν ίδιοι από όλους.

Τα πιο συχνά αίτια είναι η νόσος Graves, η τοξική πολυζώδης βρογχοκήλη, το τοξικό αδένωμα και οι θυρεοειδίτιδες. Ακόμα με μεγάλη συχνότητα παρατηρείται και υπερθυρεοειδισμός από αυξημένη χορήγηση θυροξίνης σε διάφορες παθήσεις του θυρεοειδούς. Ο υπερθυρεοειδισμός έχει διάφορου βαθμού βαρύτητα, ανάλογα με το ποσό αύξησης των θυρεοειδικών ορμονών, από την υποκλινική μέχρι την κλινική μορφή και τη θυρεοτοξική κρίση. Οι εκδηλώσεις εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της νόσου, την ηλικία του ασθενούς, την παρουσία ή απουσία εξωθυρεοειδικών εκδηλώσεων και τα αίτια που προκαλούν τη νόσο.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι ασυήθεις μορφές υπερθυρεοειδισμού από εξωθυρεοειδικές πηγές παραγωγής θυρεοειδικών ορμονών, όπως είναι το αδένωμα της υπόφυσης που εκκρίνει TSH, η αντίσταση στις θυρεοειδικές ορμόνες, οι τροφολαστικοί όγκοι κ.λπ. Είναι καταστάσεις στις οποίες η διάγνωση μπορεί να διαφύγει και οι ασθενείς να ταλαιπωρούνται. Είναι ενδιαφέρον επομένως να είναι γνωστά τα αίτια που προκα-

λούν τον υπερθυρεοειδισμό, τόσο για την ορθή διάγνωση όσο και για την αντιμετώπισή του. Η θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού γενικά είναι ανάλογη με τα αίτια που την προκαλούν και ποικίλλει από παρακολούθηση μέχρι συντηρητική θεραπεία και εγχείρηση.

Στην ανασκόπηση αυτή γίνεται αναφορά στον υπερθυρεοειδισμό ο οποίος αφορά σε ιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων, όπως ενδοκρινολόγους, παθολόγους, καρδιολόγους, γαστρεντερολόγους, γυναικολόγους κ.ά. Ειδικότερα, θα αναφερθούν τα αίτια γενικά και αναλυτικά κυρίως οι παθήσεις που προέρχονται από την απευθείας αύξηση των θυρεοειδικών ορμονών από τον θυρεοειδή σε ό,τι αφορά στην κλινική εικόνα και τη διάγνωση με ό,τι νεότερο υπάρχει σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία.

## 2. Αίτια

Τα αίτια του υπερθυρεοειδισμού αναφέρονται στον πίνακα 1. Πρέπει πάντοτε να γίνεται προσπάθεια διαχωρισμού τους, αφού διαφέρουν ως προς τη φυσική ιστορία και μπορεί να χρειασθούν διαφορετικές μορφές θεραπείας. Συνήθως, η αιτία διαπιστώνεται από το ιστορικό και την αντικειμενική εξέταση. Τα πιο σημαντικά ευρήματα από τον ιστορικό και τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο αποτελούν η διάρκεια των συμπτωμάτων, ο βαθμός και η εικόνα της αύξησης του μεγέθους του θυρεοειδούς με την ψηλάφηση και το υπερηχογράφημα, η παρουσία ή απουσία πόνου και ευαισθησίας στον θυρεοειδή, και οι εξωθυρεοειδικές εκδηλώσεις της νόσου Graves. Η μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών και αντισωμάτων, το υπερηχογράφημα και το σπινθηρογράφημα πολλές φορές είναι απαραίτητα και μπορεί να βοηθήσουν

Πίνακας 1. Αίτια υπερθυρεοειδισμού

Συνήθεις αιτίες	Ασυήθεις αιτίες
Νόσος Graves	Αδενώματα υπόφυσης
Τοξική πολυζώδης βρογχοκήλη	εκκρίνοντα TSH
Τοξικό αδένωμα	Έκτοπος θυρεοειδικός ιστός
Θυρεοειδίτιδες	στις ωθήκες ( <i>struma ovarii</i> )
- Υποξεία, σιωπηλή, μετά τοκετό	Τροφολαστικοί όγκοι
Από φάρμακα	Αντίσταση στις θυρεοειδικές ορμόνες
- Αμιωδαρόνη, λίθιο, κυτταροκίνες	Μεταστατικό λειτουργικό
- Θυρεοειδικές ορμόνες	διαφοροποιημένο καρκίνωμα
Ιώδιο	θυρεοειδούς

στη διάγνωση. Τα αίτια του υπερθυρεοειδισμού περιλαμβάνουν καταστάσεις όπου η πηγή παραγωγής των ορμονών του θυρεοειδούς είναι ο ίδιος ο θυρεοειδής και καταστάσεις που οι πηγές είναι εκτός του θυρεοειδούς και μπορεί να είναι εξωγενείς ή ενδογενείς. Η μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων αφορά στην παραγωγή των ορμονών από τον ίδιο τον θυρεοειδή. Εξαιρέση αποτελούν τα εξωγενή αίτια, όπως η αυξημένη λήψη θυρεοειδικών ορμονών από υπέρβαση της δοσολογίας στη θεραπεία διαφόρων παθήσεων του θυρεοειδούς ή για απώλεια σωματικού βάρους ή η προκλητή (factitious) και τα ενδογενή, όπως είναι ο έκτοπος θυρεοειδικός ιστός στις ωοθήκες, καθώς και το μεταστατικό λειτουργικό διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς.

### 3. Υπερθυρεοειδικές καταστάσεις

Οι πιο συχνές καταστάσεις του υπερθυρεοειδισμού που θα αναφερθούν είναι η νόσος Graves, η τοξική πολυοζώδης βρογχοκήλη, το τοξικό αδένωμα, οι θυρεοειδίτιδες και τα διάφορα φάρμακα.

Η συχνότητα του υπερθυρεοειδισμού στις ΗΠΑ βρέθηκε 1,2% από τις οποίες 0,5% ήταν κλινικός και 0,7% υποκλινικός.<sup>1</sup> Από διάφορες μελέτες, πιο συχνή βρέθηκε η νόσος Graves σε ποσοστό 60% έως 80%, ενώ από τις άλλες αιτίες η τοξική οζώδης βρογχοκήλη 10% μέχρι 30%, το τοξικό αδένωμα 2% μέχρι 10%, και οι θυρεοειδίτιδες.<sup>2-4</sup> Γενικά, προσβάλλει πιο συχνά τις γυναίκες από ό,τι τους άνδρες με αναλογία 4 έως 10:1. Η μεγαλύτερη συχνότητα παρουσιάζεται στις γυναίκες 50 έως 60 ετών. Ασθενείς με νόσο Graves είναι 10 με 15 χρόνια νεότεροι από ό,τι εκείνοι με τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη και τοξικό αδένωμα.<sup>4</sup>

#### 3.1. Νόσος Graves

Είναι ένα αυτοάνοσο νόσημα στο οποίο τα αντισώματα έναντι των υποδοχέων της TSH (TRAbs) διεγείρουν τους υποδοχείς της και ενεργοποιώντας την αδενυλική κυκλάση αυξάνουν την παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών, καθώς επίσης το μέγεθος του θυρεοειδούς και την αγγείωση. Η αιτιολογία θεωρείται ότι βασίζεται σε γενετική ευπάθεια, στο έδαφος της οποίας επιδρούν γνωστοί περιβαλλοντικοί ή ενδογενείς παράγοντες.<sup>5,6</sup>

Είναι πιο συχνή στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες σε αναλογία 7-10:1.<sup>7,8</sup>

Τα ευρήματα από τη φυσική εξέταση αφορούν σε πολλά οργανικά συστήματα και από τον θυρεοειδή είναι η βρογχοκήλη και το φύσημα. Τα οφθαλμικά περιλαμβάνουν πρόπτωση των βολβών, οφθαλμοπληγία, υπεραιμία των επιπεφυκώτων και άλλα. Τα δερματικά είναι το τοπικό μυξοίδημα και η ακροπάθεια.

Η πρόπτωση και η οφθαλμοπληγία αποδίδεται σε διηθητική κογχοπάθεια. Είναι αυτοάνοση διαταραχή της οποίας η παθοφυσιολογία παραμένει άγνωστη. Τα αντισώματα έναντι των υποδοχέων της TSH πιστεύεται ότι στοχεύουν τους οπιθοβολβικούς ιστούς και ενεργοποιούν την επακόλουθη διήθηση από T-λεμφοκύτταρα. Ο υποδοχέας της TSH είναι υποδοχέας συνδεδεμένος με G-πρωτεΐνη που βρίσκεται στην επιφάνεια των επιθηλιακών θυρεοειδικών κυττάρων. Η TSH δεσμεύεται στον υποδοχέα της και ρυθμίζει την ανάπτυξη του θυρεοειδούς και τη σύνθεση και έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών. Ο υποδοχέας της TSH είναι το μείζον αυτοαντιγόνο στη νόσο Graves και είναι ο στόχος αντιθυρεοειδικών T-λεμφοκυττάρων και αυτοαντισωμάτων που είτε διεγείρουν τον αδένα και οδηγούν σε υπερθυρεοειδισμό είτε εμποδίζουν την ενδογενή TSH και οδηγούν σε υποθυρεοειδισμό. Οι ινοβλάστες διεγείρονται από κυτταροκίνες παράγοντας γλυκοζαμινογλυκάνες προκαλώντας οφθαλμοπάθεια στο 20% με 40% των ασθενών με νόσο Graves.<sup>9-11</sup> Οι ενοχλήσεις συνήθως είναι ήπιες και περιλαμβάνουν ελάχιστο άλγος, δακρύρροια, αίσθημα ξένου σώματος και φωτοφοβία. Υπάρχει όμως ένα ποσοστό 3-5% που είναι σοβαρές, με έντονο άλγος, διπλωπία και απώλεια οράσεως. Οφθαλμοπάθεια όμως μπορεί να υπάρχει και χωρίς υπερθυρεοειδισμό σε ποσοστό μέχρι 10%. Πολλοί από τους ασθενείς αυτούς έχουν αυτοάνοση θυρεοειδική νόσο.<sup>12,13</sup> Συνήθως η οφθαλμοπάθεια είναι αμφοτερόπλευρη και σπάνια ετερόπλευρη.

Το μυξοίδημα της νόσου Graves είναι τοπικό και αφορά στα κάτω άκρα, ενώ σπάνια μπορεί να εμφανισθεί και σε άλλες περιοχές. Αναφέρεται και ως «προκνημιαίο» επειδή αφορά στην πρόσθια επιφάνεια των κνημών. Η παθογένειά του δεν έχει διευκρινισθεί. Συμβαίνει στο 0,05% μέχρι

4,3% των ασθενών με νόσο Graves. Σε σοβαρή οφθαλμοπάθεια μέχρι 13% των ασθενών μπορεί να εμφανίσουν μυξοίδημα.<sup>10</sup>

Το μυξοίδημα μπορεί να εμφανισθεί ως ασύμμετρο, καστανόχρουν με σαφή ψηλαφητό όχθο και εμφανίζεται με διάφορες μορφές στα κάτω άκρα. Ως διάχυτο, χωρίς εντύπωμα οίδημα που πιθανώς οφείλεται σε λεμφική πίεση και απόφραξη από εναπόθεση γλυκοζαμινογλυκανών. Με τη μορφή επηρμένων πλακών σε έδαφος οιδήματος χωρίς εντύπωμα. Ως οζώδες που παρουσιάζεται με σαφώς περιγεγραμμένες σωληνώδεις ή οζώδεις βλάβες. Υπάρχει τέλος η πολύ σπάνια μορφή, παραλλαγή της ελεφαντίασης, που αποτελείται από οζώδεις βλάβες μαζί με σημαντικό λεμφοίδημα.

Η ακροπάθεια είναι πολύ σπάνια εκδήλωση της νόσου Graves και απαντάται στο 0,1% έως 1%. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ακροπάθεια έχουν θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια και μυξοίδημα. Η πιο συχνή εκδήλωση είναι η πληκτροδακτυλία στο άπω τμήμα των δακτύλων των χεριών και των ποδών.<sup>14</sup> Υπάρχει ακόμα υποδόριο οίδημα, ίνωση και περιοστικά σχηματισμός οστού στις φάλαγγες, στα μετακάρπια και στα μετατάρσια οστά. Συνήθως, δεν προκαλεί συμπτώματα ή παραμορφώσεις, αλλά μπορεί να παρατηρηθούν συσπάσεις. Η παθογένεια δεν είναι γνωστή και δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία.

### 3.2. Τοξική πολυοζώδης βρογχοκήλη

Είναι η δεύτερη αιτία υπερθυρεοειδισμού μετά τη νόσο Graves. Η συχνότητά της σχετίζεται με την ανεπάρκεια ιωδίου, καθώς είναι πιο συχνή σε περιοχές με ανεπάρκεια ιωδίου.<sup>15</sup> Οφείλεται σε εξέλιξη της απλής πολυοζώδους βρογχοκήλης στην οποία με την πάροδο του χρόνου οι όζοι αυξάνουν σε μέγεθος, δημιουργούνται νέοι όζοι που εξελίσσονται σε αυτόνομους λειτουργικούς με αποτέλεσμα υπερθυρεοειδισμό.<sup>16</sup> Η τοξική πολυοζώδης βρογχοκήλη προκύπτει από τη χρόνια διέγερση της TSH που οδηγεί σε προοδευτική συγκέντρωση νέων θυλακίων με ετερογενή ικανότητα μεταβολισμού του ιωδίου και ορμονοσύνθεσης. Θυλάκια με υψηλό μεταβολισμό του ιωδίου τελικά αποκτούν αυτόνομη ανάπτυξη και λειτουργία, δηλαδή υπερλειτουργούν ανεξάρτητα

από τη ρυθμιστική δράση της TSH λόγω εμφανίσεως ενεργοποιητικών μεταλλάξεων του υποδοχέα της TSH. Φαίνεται ότι η ανεπάρκεια ιωδίου και/ή η χρόνια διέγερση με TSH διαδραματίζουν κάποιον ρόλο στην κλινική έκφραση ενεργοποιητικών μεταλλάξεων του υποδοχέα της TSH.

Η παθογένεια της τοξικής πολυοζώδους βρογχοκήλης αποδίδεται σε σωματικές ενεργοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο των υποδοχέων της TSH, οδηγώντας σε συνεχή ιδιοσυστασιακή ενεργοποίηση των υποδοχέων και αύξηση της δραστηριότητας της αδενυλικής μονοφωσφορικής κυκλάσης (cAMP).<sup>17,18</sup> Μόνο 60% των όζων έχουν μεταλλάξεις που σημαίνει ότι συμμετέχουν και άλλοι μηχανισμοί.<sup>7</sup> Υπερθυρεοειδισμός μπορεί να παρουσιασθεί και σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία αναστολής με θυροξίνη στη νόσο αυτή. Συνήθως παρουσιάζεται σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών. Τα συμπτώματα του υπερθυρεοειδισμού είναι κατά κανόνα ήπια. Επειδή όμως παρουσιάζεται σε μεγάλες ηλικίες, υπάρχουν συχνά εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό, όπως ταχυπαλμίες και κολπική μαρμαρυγή. Δεν υπάρχει οφθαλμοπάθεια ή μυξοίδημα και η νόσος δεν υφίεται.

### 3.3. Τοξικό αδένωμα

Είναι η τρίτη αιτία υπερθυρεοειδισμού μετά από τις δύο προηγούμενες, δηλαδή τη νόσο Graves και την τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη. Το τοξικό αδένωμα είναι ένας μονήρης όζος του θυρεοειδούς που υπερλειτουργεί και παράγει αυξημένα ποσά θυρεοειδικών ορμονών. Λόγω της αύξησης της T<sub>3</sub> και T<sub>4</sub>, η αρνητική αλληλορύθμιση με τον υποθάλαμο και την υπόφυση καταλήγει σε παθολογικά χαμηλή TSH, η οποία καταστέλλει τη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου. Έτσι, στο σπινθηρογράφημα υπάρχει αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από το αδένωμα και έλλειψη διαγραφής στο υπόλοιπο παρέγχυμα του θυρεοειδούς.<sup>7</sup> Επομένως, στο τοξικό αδένωμα η T<sub>3</sub> και T<sub>4</sub> είναι αυξημένες και η TSH είναι κατεσταλμένη. Μερικές φορές όμως μπορεί η T<sub>4</sub> να είναι φυσιολογική και η T<sub>3</sub> να είναι αυξημένη που είναι μια από τις πιο συχνές αιτίες μεμονωμένης T<sub>3</sub> θυρεοτοξίκωσης. Η TSH, βέβαια, είναι πάντοτε κατεσταλμένη.

Η παθογένεια αποδίδεται, όπως και στην τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη, σε μετάλλαξη του

γονιδίου του υποδοχέα της TSH, προκαλώντας ιδιοσυστασιακή ενεργοποίηση του υποδοχέα αυτού. Ενεργοποιητικές σωματικές μεταλλάξεις της σηματοδοτικής οδού της TSH είναι συχνές στα αυτόνομα αδενώματα στην Ελλάδα. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην προηγηθείσα έκθεση του πληθυσμού στην ανεπάρκεια ιωδίου, που διορθώθηκε τις τελευταίες δεκαετίες. Οι ενεργοποιητικές μεταλλάξεις παρατηρούνται σε όζους με ποικίλα ιστολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά. Φαίνεται ότι είναι κοινός μοριακός μηχανισμός που υπόκειται της παθογένειας της μη αυτοάνοσης θυρεοειδικής αυτονομίας.

Συμβαίνει συνήθως στην τρίτη και τέταρτη δεκαετία της ζωής σε αντίθεση με την τοξική πολυοζώδη που παρατηρείται σε ηλικιωμένα άτομα. Το αδένωμα συνήθως είναι ψηλαφητό και μεγαλύτερο των 3 cm. Η διαδρομή του είναι βραδεία και μπορεί να διαπιστωθεί κλινικά ή να δώσει συμπτωματολογία μετά από παρέλευση πολλών ετών.

### 3.4. Θυρεοειδίτιδες

Οι θυρεοειδίτιδες είναι φλεγμονές του θυρεοειδούς, εκτός από λίγες εξαιρέσεις, που προκαλούν καταστροφή των θυλακίων και απελευθέρωση του περιεχομένου τους, στο οποίο συμπεριλαμβάνεται θυρεοσφαιρίνη και αποθηκευμένες θυρεοειδικές ορμόνες. Επειδή η αποθήκευση θυρεοσφαιρίνης ελαττώνεται και η σύνθεση της  $T_3$  και  $T_4$  διακόπτεται, ο υπερθυρεοειδισμός είναι παροδικός. Αιτίες του υπερθυρεοειδισμού είναι η σιωπηλή θυρεοειδίτιδα σε περίπου 10% των ασθενών,<sup>19</sup> η μετά τοκετό θυρεοειδίτιδα,<sup>20</sup> η λήψη λιθίου<sup>21</sup> ή κυτταροκίνης, όπως ιντερφερόνης- $\alpha^{22}$  και η λήψη αμιωδαρόνης, που προκαλεί υπερθυρεοειδισμό σε 5–10% των ασθενών που τη λαμβάνουν.<sup>23</sup> Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας Hashimoto, λόγω καταστροφής του θυρεοειδικού παρεγχύματος, παρατηρείται έκλυση των θυρεοειδικών ορμονών και υπερθυρεοειδισμός, που καλείται hashitoxicosis. Όλες οι μορφές θυρεοειδίτιδας που αναφέρονται στον πίνακα 1 προκαλούν υπερθυρεοειδισμό.

**3.4.1. Υποξεία θυρεοειδίτιδα.** Η υποξεία θυρεοειδίτιδα είναι γνωστή και ως κοκκιωματώδης ή de Quervain ή οξεία μη πυώδης θυρεοειδίτιδα. Αποδίδεται σε φλεγμονή του θυρεοειδικού ιστού

από ιούς που με την απελευθέρωση αποθηκευμένων θυρεοειδικών ορμονών στην κυκλοφορία δημιουργεί υπερθυρεοειδισμό. Συχνότερα παρουσιάζεται τον χειμώνα λόγω του ότι την εποχή αυτή η συχνότητα των ιώσεων είναι μεγαλύτερη. Προσβάλλει συνήθως άτομα ηλικίας 30–60 ετών και παρατηρείται περισσότερο στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες σε αναλογία 2:1. Συνήθως προσβάλλονται και οι δύο λοβοί και σπάνια μόνο ο ένας, ενώ σπάνια η βλάβη μπορεί να είναι εστιακή και να αφορά μονάχα σε ένα τμήμα του λοβού.

Συνήθως τα συμπτώματα στην αρχή εμφανίζονται αιφνίδια με πόνο στον θυρεοειδή, κακουχία, κόπωση και πυρετό. Περίπου οι μισοί των ασθενών έχουν ιστορικό πρόσφατης λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Ο πόνος από τον θυρεοειδή αντανακλά στον λαιμό, στις σιαγόνες και στα αυτιά, ενώ υπάρχει και δυσκαταποσία με πόνο στην κατάποση. Ο πυρετός είναι συνήθως υψηλός με ρίγος. Ο θυρεοειδής στην ψηλάφηση είναι διογκωμένος, σκληρός και επώδυνος.

Η διάγνωση γίνεται εύκολα από το ιστορικό και την κλινική εξέταση, από την υψηλή ταχύτητα καθιζήσεως, που μπορεί να είναι και πάνω από 100 mm, και από την πολύ χαμηλή πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου με ιώδιο ή τεχνητίο. Ο υπερθυρεοειδισμός είναι ήπιος με αύξηση της  $T_3$  και  $T_4$  και ελάττωση της TSH, ενώ μπορεί σε ένα ποσοστό να μην υπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις του υπερθυρεοειδισμού. Με τη θεραπεία με σαλικυλικά και κατά προτίμηση πρεδνιζόνη τα άλγη υποχωρούν και ο ήπιος υπερθυρεοειδισμός, χωρίς αντιθυρεοειδικά, προοδευτικά υποχωρεί και ο ασθενής γίνεται ευθυρεοειδικός. Μετά από θεραπεία με σαλικυλικά ή πρεδνιζόνη εμφανίζεται ήπιος υποθυρεοειδισμός που είναι παροδικός και πολύ σπάνια, σε ποσοστό 5%, μπορεί η καταστροφή των θυλακίων να μην αποκατασταθεί και να δημιουργηθεί μόνιμος υποθυρεοειδισμός που χρειάζεται θεραπεία με θυροξίνη.

**3.4.2. Σιωπηλή θυρεοειδίτιδα.** Η σιωπηλή όπως και η μετά τον τοκετό θυρεοειδίτιδα θεωρούνται ως εκδηλώσεις της χρόνιας αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας. Ονομάζεται σιωπηλή γιατί δεν συνοδεύεται από πόνο, σε αντίθεση με την υποξεία που είναι επώδυνη.<sup>24</sup> Παρατηρείται συνήθως σε

άτομα ηλικίας 30 με 60 ετών και προσβάλλει περισσότερο γυναίκες από ό,τι άνδρες σε αναλογία 1,5 με 2:1. Ο υπερθυρεοειδισμός είναι πρόσφατης έναρξης, ήπιος και δεν υπάρχει πρόσφατο ιστορικό λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού. Ο υπερθυρεοειδισμός οφείλεται σε έκλυση των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα λόγω της κυτταρικής λύσης και υποχωρεί σε 6–12 εβδομάδες ή μεταπίπτει στο 50% περίπου σε παροδικό υποθυρεοειδισμό που υποχωρεί σε 2–12 εβδομάδες, ενώ σπάνια, σε ποσοστό 5%, ο υποθυρεοειδισμός παραμένει μόνιμος. Σπάνια ασθενείς με σιωπηλή θυρεοειδίτιδα μεταπίπτουν αργότερα σε νόσο Graves ή αναπτύσσεται σε ασθενείς με ιστορικό νόσου Graves. Το μέγεθος του θυρεοειδούς είναι φυσιολογικό ή λίγο αυξημένο και δεν υπάρχουν οι εξωθυρεοειδικές εκδηλώσεις της νόσου Graves.

*3.4.3. Μετά από τοκετό θυρεοειδίτιδα.* Η μετά από τοκετό θυρεοειδίτιδα είναι συχνή. Εμφανίζεται τον πρώτο χρόνο μετά τον τοκετό και προσβάλλει το 5–10% των γυναικών. Συχνά η νόσος παραμένει αδιάγνωστη γιατί οι ιατροί δεν είναι γνώστες της θυρεοειδίτιδας αυτής και πολλά από τα συμπτώματα δεν αξιολογούνται και αποδίδονται σε συγκινησιακές ή άλλες καταστάσεις που παρουσιάζουν οι γυναίκες μετά τον τοκετό.

Στην κλασική της μορφή αρχίζει με παροδικό υπερθυρεοειδισμό συνήθως 6 εβδομάδες με 6 μήνες μετά τον τοκετό. Μετά ακολουθεί υποθυρεοειδισμός που υποχωρεί συνήθως μέσα στον πρώτο χρόνο από τον τοκετό. Εκτός από την κλασική αυτή μορφή που αφορά στο 26% των περιπτώσεων, η θυρεοειδίτιδα μπορεί να εκδηλωθεί μόνο με υπερθυρεοειδισμό (38%) ή μόνο με υποθυρεοειδισμό.<sup>25</sup> Ο υπερθυρεοειδισμός είναι σχεδόν πάντα ήπιου βαθμού και έχει μικρή διάρκεια.

Η μετά από τοκετό θυρεοειδίτιδα θεωρείται αυτοάνοση νόσος. Η εγκυμοσύνη είναι μια περίοδος ανοσοκαταστολής που ακολουθείται από ανοσολογική αναπήδηση μετά τον τοκετό. Έτσι, ο τίτλος των θετικών αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων ελαττώνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και αυξάνεται μετά τον τοκετό σε επίπεδα υψηλότερα από τα αρχικά και μετά ελαττώνεται. Η υψηλότερη τιμή των αντισωμάτων παρατηρείται 5–7 μήνες μετά τον τοκετό. Οι Kent et al<sup>26</sup> μελέ-

τησαν τη συχνότητα της θυρεοειδίτιδας σε 748 γυναίκες 4,5–5,5 μήνες μετά τον τοκετό. Βρήκαν θυρεοειδίτιδα στο 11,5% των περιπτώσεων και στο ποσοστό αυτό θετικά αντι-ΤΡΟ 63,9% και αντι-ΤΜ (αντιμικροσωμιακά) 46,5%, έναντι 4,9% και 1,7% αντίστοιχα στις γυναίκες χωρίς θυρεοειδίτιδα. Το 33–85% των γυναικών που έχουν θετικά αντισώματα στην περίοδο της εγκυμοσύνης ή μετά τον τοκετό, θα παρουσιάσουν θυρεοειδίτιδα.<sup>27–29</sup> Η παρουσία θετικών αντισωμάτων δεν επηρεάζει τη σύλληψη, αλλά αυξάνει 2 έως 4 φορές τις αυτόματες αποβολές, ιδιαίτερα στο πρώτο τρίμηνο της κύησης.<sup>30–32</sup> Συνεπώς, κρίνεται σκόπιμη η μέτρηση των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων λόγω της αυξημένης επίπτωσης θυρεοειδίτιδας μετά τον τοκετό. Η μέτρηση της ΤSH πρέπει να γίνεται στα πρώτα στάδια της κύησης, γιατί ο θυρεοειδής του εμβρύου ενεργοποιείται περίπου τη 12η εβδομάδα της ενδομήτριας ζωής του.

### 3.5. Από φάρμακα

Είναι πολλά τα φάρμακα που επιδρούν στη θυρεοειδική λειτουργία ή επηρεάζουν τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών, αλλά λίγα είναι εκείνα που προκαλούν υπερθυρεοειδισμό. Τα φάρμακα που προκαλούν θυρεοειδίτιδα είναι η αμιωδαρόνη, το λίθιο και οι κυτταροκίνες (ιντερφερόνη-α και ιντερλευκίνη-1).

*3.5.1. Αμιωδαρόνη.* Η αμιωδαρόνη χρησιμοποιείται συχνά ως αντιαρρυθμικό φάρμακο, το οποίο περιέχει ιώδιο και το κάθε δισκίο των 200 mg περιέχει 25 mg.<sup>33</sup> Μπορεί να προκαλέσει εκτός από υπερθυρεοειδισμό και υποθυρεοειδισμό. Προκαλεί υπερθυρεοειδισμό στο 6% των ασθενών που παίρνουν το φάρμακο σε περιοχές με επάρκεια ιωδίου<sup>23,34,35</sup> και μέχρι 10% σε περιοχές με ανεπάρκεια.<sup>36</sup> Παρατηρούνται δύο τύποι υπερθυρεοειδισμού. Στον τύπο I υπάρχει υπόστρωμα αυτοανοσίας που επιδεινώνεται από το φορτίο ιωδίου που απελευθερώνεται από τον φυσιολογικό μεταβολισμό της αμιωδαρόνης. Στον τύπο II υπάρχει καταστροφή των θυρεοειδικών κυττάρων που έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση των αποθηκευμένων θυρεοειδικών ορμονών. Ο υπερθυρεοειδισμός από αμιωδαρόνη στον τύπο I που προκαλείται από το ιώδιο εμφανίζεται σε

μήνες ή σε χρόνια από την έναρξη της θεραπείας, ενώ στον τύπο II από θυρεοειδίτιδα συνήθως μετά από 1 χρόνο. Είναι σκόπιμη η μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας με αμιωδαρόνη.

Είναι σημαντική η διαφοροποίηση των δύο αυτών νόσων γιατί η θεραπεία είναι διαφορετική. Ο διαχωρισμός αυτός μπορεί να γίνει με το ότι τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα είναι υψηλά στον τύπο I και η ιντερλευκίνη-6 είναι αυξημένη στον τύπο II. Το υπερηχογράφημα με έγχρωμο Doppler δείχνει αυξημένη αιμάτωση στον τύπο I και μειωμένη ή μηδενική στον τύπο II. Τέλος, η πρόσληψη <sup>131</sup>I είναι φυσιολογική ή αυξημένη στον τύπο I και χαμηλή στον τύπο II. Σημειώνεται ότι σε μερικές περιπτώσεις ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να είναι μικτού τύπου. Οι Bartalena et al<sup>37</sup> ανασκόπησαν τον τρόπο αντιμετώπισης του υπερθυρεοειδισμού από αμιωδαρόνη από Ευρωπαίους θυρεοειδολόγους και διαπίστωσαν ότι αυτός ποικίλλει. Στον τύπο I οι περισσότεροι χρησιμοποιούν θειοναμίδες και στον τύπο II γλυκοκορτικοειδή, ενώ πολλοί λόγω διαγνωστικών δυσκολιών ξεκινούν με συνδυασμό θειοναμιδών και γλυκοκορτικοειδών σε κάθε περίπτωση υπερθυρεοειδισμού από αμιωδαρόνη.

**3.5.2. Λίθιο και κυτταροκίνες.** Το λίθιο μπορεί να κάνει υπερθυρεοειδισμό προκαλούμενο από σιωπηλή θυρεοειδίτιδα.<sup>27</sup> Σε μελέτη που έγινε επί 42 ασθενών με διπολική συναισθηματική διαταραχή που ελάμβαναν λίθιο επί 4–156 μήνες,<sup>38</sup> σε τρεις ασθενείς παρατηρήθηκε υποκλινικός υποθυρεοειδισμός (7,1%), σε τρεις υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός (7,1%) και σε έναν κλινικό υπερθυρεοειδισμό (2,4%). Βρογχοκήλη παρατηρήθηκε σε 16 (38,1%). Ο υπερθυρεοειδισμός εμφανίζεται συνήθως μετά από 1 χρόνο από την έναρξη της θεραπείας. Το λίθιο επηρεάζει την κυτταρική λειτουργία μέσω αναστολής της δραστηριότητας της ΑΤΡασης.<sup>39</sup> Τροποποιεί την *in vitro* απόκριση καλλιεργούμενων κυττάρων στον TRH και διεγείρει τη σύνθεση του DNA. Επιδρά στις αποϊωδινάσες και επηρεάζει *in vitro* και *in vivo* τη χυμική και κυτταρική ανοσία. Φαίνεται ότι μέσω αυτού του μηχανισμού μπορεί να προκαλέσει θυρεοειδίτιδα.

Η χορήγηση κυτταροκινών, ιντερφερόνης-α και ιντερλευκίνης-1, συνοδεύεται από 3–20% αύξηση των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων με συνέπεια αυξημένο κίνδυνο υπερθυρεοειδισμού,<sup>40</sup> ενώ μπορεί να προκαλέσει και υποθυρεοειδισμό.<sup>41</sup> Οι ιντερφερόνες είναι μεγάλη οικογένεια γλυκοπρωτεϊνών που σήμερα χρησιμοποιούνται ως ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες για τη θεραπεία αρκετών ασθενειών, ιδιαίτερα της ηπατίτιδας.<sup>42</sup> Οι θυρεοειδοπάθειες είναι από τις κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες των ιντερφερονών. Η συχνότητά τους ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων μελετών και μπορεί να φθάσει το 20%. Οι ιντερφερόνες μπορεί να αποκαλύψουν ή να επάγουν την εμφάνιση νοσημάτων του θυρεοειδούς. Τροποποιούν το ανοσοποιητικό και οδηγούν σε αύξηση διεγερτικών ή ανασταλτικών αντισωμάτων, ενώ μπορεί να προκαλέσουν και την απευθείας λύση των θυρεοειδικών κυττάρων. Όταν υπερτερεί η αύξηση των διεγερτικών αντισωμάτων, τότε εμφανίζεται υπερθυρεοειδισμός, ενώ όταν υπερτερεί των ανασταλτικών εμφανίζεται υποθυρεοειδισμός. Η εμφάνιση υπερθυρεοειδισμού είναι σπανιότερη. Στη διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας γίνεται η σχετική αντιμετώπιση χωρίς να διακόπτεται η χορήγηση της ιντερφερόνης. Σε μια μετα-ανάλυση ασθενών με θετικά αντι-ΤΡΟ αντισώματα παρατηρήθηκε δυσλειτουργία του θυρεοειδούς μετά τη χορήγηση ιντερφερόνης-α ως θεραπεία για ηπατίτιδα C στο 46% των ασθενών, ενώ με αρνητικά αντισώματα μόνο στο 5%.<sup>43</sup> Ο υπερθυρεοειδισμός εμφανίζεται σε μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Πρόσφατα, περιγράφηκε περίπτωση ασθενούς που ελάμβανε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη-α (pegylated interferon-α) για χρόνια ηπατίτιδα C και εμφάνισε καταστροφική θυρεοειδίτιδα και υπερθυρεοειδισμό.<sup>44</sup>

### 3.6. Θυρεοειδικές ορμόνες

Υπερθυρεοειδισμός παρατηρείται όταν η λήψη θυρεοειδικών ορμονών σε μεγάλες δόσεις από εξωγενείς πηγές αυξάνει την κυκλοφορία τους στο αίμα. Αυτό μπορεί να συμβεί από υπέρβαση της δόσης της θυροξίνης σε παθήσεις του θυρεοειδούς ή να είναι προκλητή ή από λάθος λήψης σε παιδιά.

Ειδικότερα, η αυξημένη χορήγηση θυροξίνης στη θεραπεία του υποθυρεοειδισμού, του μονήρους όζου του θυρεοειδούς, της πολυοζώδους βρογχοκήλης και του διαφοροποιημένου καρκίνου δημιουργεί υποκλινικό ή κλινικό υπερθυρεοειδισμό. Συνήθως τα συμπτώματα στις περιπτώσεις αυτές είναι ήπια. Η προκλητή αφορά σε άτομα που λαμβάνουν ηθελημένα μεγάλες ποσότητες θυροξίνης προκειμένου να χάσουν βάρος ή ασθενείς με ψυχικές διαταραχές που θέλουν να εμφανίσουν συμπτώματα με σκοπό την πρόκληση ενδιαφέροντος από διάφορα πρόσωπα (thyrotoxicosis factitia). Έχουν πολλές ενοχλήσεις γιατί οι δόσεις της θυροξίνης που παίρνουν είναι μεγάλες. Το 1984 και 1985 σε μια μικρή πόλη των ΗΠΑ σημειώθηκε επιδημία υπερθυρεοειδισμού, όταν ευθυρεοειδικά άτομα κατανάλωσαν με την τροφή τους, στον κιμά, εκχυλίσματα θυρεοειδικού ιστού ζώου (hamburger thyrotoxicosis).<sup>45</sup> Αυτό έγινε διότι κατά τη σφαγή και την εκδορά των βοδιών δεν αφαιρείτο ο θυρεοειδής αδένας. Όταν άλλαξε η τακτική αυτή, και αφαιρείτο ο θυρεοειδής, η κατάσταση έπαψε να παρουσιάζεται. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια εμφανίστηκαν δύο μεμονωμένα περιστατικά από κατανάλωση βοείου<sup>46</sup> και χοιρινού κρέατος.<sup>47</sup>

Η διάγνωση του υπερθυρεοειδισμού στις περιπτώσεις αυτές είναι εύκολη με τη μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα, όπου με τη λήψη θυροξίνης η  $T_3$  και  $T_4$  είναι αυξημένες και η TSH ελαττωμένη, ενώ με τη λήψη τριιωδοθυρονίνης η  $T_3$  και η TSH είναι όπως με τη λήψη θυροξίνης, ενώ η  $T_4$  ελαττωμένη. Ο ιατρογενής υπερθυρεοειδισμός διαπιστώνεται εύκολα από το ιστορικό με τη δόση της θυροξίνης που χορηγείται στις διάφορες παθήσεις του θυρεοειδούς, ενώ ο προκλητός παρουσιάζει δυσκολίες. Στον προκλητό υπερθυρεοειδισμό δεν υπάρχει βρογχοκήλη, η θυρεοσφαιρίνη είναι ελαττωμένη, σε αντίθεση με τον ιατρογενή που είναι φυσιολογική και η πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου είναι επίσης ελαττωμένη.

### 3.7. Ιώδιο

Υπερθυρεοειδισμός προκαλούμενος από ιώδιο παρατηρείται σε ασθενείς με υποκείμενη θυρεοειδική αυτοανοσία, ειδικά σε περιοχές με ήπια ή μέτρια ανεπάρκεια ιωδίου. Επίσης μπορεί να

συμβεί με τη χορήγηση σκιαγραφικού για τη διενέργεια ακτινοδιαγνωστικών εξετάσεων, με τη χρήση αμιωδαρόνης και από διατροφικές πηγές ιωδίου, όπως είναι διάφορα βρώσιμα φύκη, το kelp<sup>48,49</sup> κ.ά. Τελευταία αναφέρθηκε περίπτωση ασθενούς η οποία χρησιμοποιούσε επιθέματα εμβαπτισμένα σε ιώδιο για διενέργεια αυτοκαθητηριασμού της ουροδόχου κύστεως και εμφάνισε υπερθυρεοειδισμό.<sup>50</sup>

Συμπληρωματική χορήγηση ιωδίου σε κατοίκους περιοχών με ενδημική βρογχοκήλη ελαττώνει το μέγεθος της βρογχοκήλης σε πολλούς από αυτούς. Σε μερικούς όμως προκαλεί υπερθυρεοειδισμό.<sup>51</sup> Υπερθυρεοειδισμός από ιώδιο όμως μπορεί να συμβεί και σε περιοχές μη ενδημικής βρογχοκήλης. Πολλοί από τους ασθενείς αυτούς έχουν αυτόνομη θυρεοειδική λειτουργία, όπως πολυοζώδη βρογχοκήλη ή αδένωμα του θυρεοειδούς. Η πλειονότητα των περιπτώσεων αφορά σε ηλικιωμένα άτομα που έχουν από πολλά χρόνια πολυοζώδη βρογχοκήλη. Σε αυτές τις περιπτώσεις υπερθυρεοειδισμός εμφανίζεται σε εβδομάδες ή μήνες μετά τη λήψη φαρμακευτικών δόσεων ανοργάνου ιωδίου ή σκιαγραφικών και φαρμάκων που περιέχουν ιώδιο.

Πρόσληψη μεγάλων δόσεων ιωδίου μπορεί να προκαλέσει υποτροπή του υπερθυρεοειδισμού σε ασθενείς που είχαν νόσο Graves και που ήταν σε ύφεση μετά από θεραπεία με αντιθυρεοειδικά. Σε μικρό αριθμό 10 ασθενών, 2 είχαν υποτροπή κλινικού υπερθυρεοειδισμού και 2 ανέπτυξαν υποκλινικό, μετά τη διακοπή λήψης αυξημένης ποσότητας ιωδίου.<sup>52</sup>

Σε ό,τι αφορά στα ιωδιούχα σκιαγραφικά σπάνια μπορεί να προκαλέσουν υπερθυρεοειδισμό. Σε μία μελέτη 788 ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειογραφία καρδιάς, κανένας από τους 27 που είχαν χαμηλή TSH πριν την αγγειογραφία δεν ανέπτυξε υπερθυρεοειδισμό και μόνο 2 από τους ασθενείς που δεν είχαν προδιάθεση έγιναν υπερθυρεοειδικοί.<sup>53</sup> Σε αναδρομική μελέτη 7 από τους 28 ηλικιωμένους ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό είχαν πρόσφατο ιστορικό έκθεσης σε ιώδιο<sup>53</sup> και σε μια προοπτική μελέτη 2 από τους 73 ασθενείς ανέπτυξαν υπερθυρεοειδισμό μετά από τη χορήγηση σκιαγραφικού για ακτινοδιαγνωστικούς σκοπούς.<sup>54</sup>

#### 4. Κλινική εικόνα

Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων και σημείων του υπερθυρεοειδισμού σχετίζεται με τη διάρκεια της νόσου, τον βαθμό αύξησης των θυρεοειδικών ορμονών και την ηλικία των ασθενών. Τα σημαντικότερα συμπτώματα και σημεία του υπερθυρεοειδισμού παρατίθενται στον πίνακα 2.<sup>7,55-57</sup>

Ένα από τα πιο συχνά ευρήματα του υπερθυρεοειδισμού είναι η απώλεια σωματικού βάρους παρά την κανονική λήψη τροφής και τη διατήρηση της όρεξης. Στους ηλικιωμένους μπορεί να είναι το μόνο σύμπτωμα που αναφέρεται. Η απώλεια σωματικού βάρους καταλήγει σε ελάττωση του αποθηκευμένου λίπους και ελάττωση της μυϊκής μάζας. Η υπερμεταβολική κατάσταση την οποία δημιουργεί ο υπερθυρεοειδισμός με την αύξηση της παραγωγής ενέργειας, οδηγεί σε αύξηση παραγωγής θερμότητας και αποβολή της με αποτέλεσμα εφιδρώσεις, δυσανεξία στη ζέση και συνήθως ελαφρό πυρετό. Οι ασθενείς έχουν επίσης συμπτώματα γενικευμένης μυϊκής αδυναμίας που αποδίδονται σε καρδιοαναπνευστικές επιδράσεις και κόπωση αποδιδόμενη σε συνοδό μυοπάθεια.<sup>58</sup> Σπάνια παρατηρείται περιοδική θυρεοτοξική παράλυση που χαρακτηρίζεται από επεισόδια μυϊκής παράλυσης συνοδευόμενα από υποκαλιαιμία και υπερθυρεοειδισμό. Η επίπτωση στους Κινέζους και Ιάπωνες αναφέρεται 1,8%

και 1,9%, αντίστοιχα<sup>59,60</sup> και στη Βόρειο Αμερική 0,1–0,2%.<sup>61</sup> Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί ανάλογες περιπτώσεις από αδένωμα της υπόφυσης εκκρίνον TSH.<sup>62</sup>

Οι θυρεοειδικές ορμόνες επιδρούν στο αγγειακό σύστημα και στην καρδιά. Ελαττώνουν την αντίσταση των αγγείων διαμέσου απευθείας αγγειοδιασταλτικής δράσης στους λείους μυς, που γίνεται διαμέσου απελευθέρωσης από το ενδοθήλιο νιτρικού οξέος και από άλλα προερχόμενα από το ενδοθήλιο αγγειοδιασταλτικά.<sup>63</sup> Η T<sub>3</sub> ασκεί αυτή την επίδραση απευθείας στην καρδιά διαμέσου γονιδιακών μηχανισμών επηρεάζοντας την παραγωγή των πρωτεϊνών των μυϊκών ινών, την ασβεστιοεξαρτώμενη ΑΤΡαση και διάφορους μεταφορείς της πλασματικής μεμβράνης. Επιπρόσθετα, η T<sub>3</sub> επιδρά διαμέσου μη γονιδιακών οδών μεταβάλλοντας τη δράση του νατρίου, καλίου και τους δι-αύλους ασβεστίου. Η εκδήλωση αυτών των μεταβολών είναι η αύξηση του καρδιακού ρυθμού, της καρδιακής συσταλτικότητας και του όγκου παλμού.<sup>64,65</sup> Από τα συμπτώματα του υπερθυρεοειδισμού τα πιο συχνά είναι οι ταχυπαλμίες. Στην αντικειμενική εξέταση διαπιστώνεται ταχυκαρδία που στο 90% των ασθενών σε ηρεμία έχουν πάνω από 90 σφύξεις. Κολπική μαρμαρυγή παρατηρείται σε μέχρι 20% των ηλικιωμένων ασθενών, συγκρινόμενο με περίπου 1,8% των νέων ασθενών.<sup>66</sup> Υπερτροφία της καρδιάς μπορεί να αναπτυχθεί

**Πίνακας 2.** Συχνότητα (%) συμπτωμάτων και σημείων σε υπερθυρεοειδικά άτομα

Συμπτώματα και σημεία	Davies & Larsen <sup>7</sup>	Wayne <sup>55</sup>	Koutras et al <sup>56</sup>	Ντάλλες και συν <sup>57</sup>	Σύνολο βιβλιογραφίας
1. Βάρος					
α. Ελάττωση	85	52	78	65	70
β. Αύξηση	2	4	7	1	3
2. Κόπωση	88	80	82	81	83
3. Αίσθημα παλμών	89	75	83	88	84
4. Θερμοφοβία	89	73	59	67	72
5. Νευρικήτητα	99	59	80	79	79
6. Κενώσεις					
α. Διάρροια ή ευκοιλιότητα	23	8	18	18	17
β. Δυσκοιλιότητα	4	15	15	5	10
7. Διαταραχές περιόδου	–	21	18	29	23
8. Ταχυκαρδία (>90/min)	82	68	88	86	81
9. Τρόμος χεριών	97	66	94	60	79
10. Χέρια ζεστά-υγρά	–	74	82	74	77

σε μακροχρόνια μη θεραπευόμενους ασθενείς. Η αρτηριακή πίεση συνήθως είναι αυξημένη, με αύξηση της συστολικής και ελάττωση της διαστολικής. Πνευμονική υπέρταση βρέθηκε στο 47% των ασθενών σε υπερηχογραφική εξέταση με φυσιολογική συστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας.<sup>67,68</sup> Επειδή ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των απαιτήσεων οξυγόνου από το μυοκάρδιο και σύσπαση των στεφανιαίων αρτηριών, μπορεί να οδηγήσει σε αληθή ισχαιμία των στεφανιαίων και ισχαιμική καρδιακή νόσο, κάτι που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που παρουσιάζουν πόνο στον θώρακα. Τέλος, καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να παρουσιασθεί, κυρίως, σε ηλικιωμένα άτομα.

Γαστρεντερικές εκδηλώσεις παρατηρούνται στον υπερθυρεοειδισμό από αυξημένη κινητικότητα του λεπτού εντέρου που καταλήγει σε ταχεία διάβαση του περιεχομένου του.<sup>58</sup> Εκδηλώνονται με συχνές φυσιολογικές κενώσεις και σπάνια ως διάρροιες. Νευροψυχιατρικές διαταραχές παρατηρούνται επίσης στον υπερθυρεοειδισμό με ανησυχία, εκνευρισμό, άγχος, συναισθηματική αστάθεια, ψύχωση και κώμα.<sup>69</sup> Μελέτες συμπεριφοράς έδειξαν διαταραχές μνήμης και συγκέντρωσης σε δοκιμασίες ανάλογα με τον βαθμό του υπερθυρεοειδισμού.<sup>70</sup> Οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν τρόπο που αφορά κυρίως στα άνω άκρα. Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να προκαλέσει διαταραχές της περιόδου.<sup>71</sup> Αυτό πιθανώς οφείλεται στην επίδραση των θυρεοειδικών ορμονών στον εκλυτικό παράγοντα των γοναδοτροφινών (GnRH) προκαλώντας ανωμαλία στην κατά ώσεις έκκριση της FSH και LH.<sup>55</sup> Περίπου 10% των ανδρών παρουσιάζουν συμπτώματα ελαττωμένης σεξουαλικής διάθεσης ή γυναικομαστία.

Θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια παρατηρείται συχνά στη νόσο Graves και αποτελεί την πιο συχνή εξωθυρεοειδική εκδήλωσή της. Η θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια σύμφωνα με την Αμερικανική Θυρεοειδολογική Εταιρεία κατατάσσεται ανάλογα με τη βαρύτητά της σε 6 στάδια (πίν. 3),<sup>72</sup> που συμβολίζονται με την ακροστοιχίδα NOSPECS. Η θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια μελετήθηκε και από τους Έλληνες ενδοκρινολόγους και έχει μεταφραστεί στα ελληνικά η ακροστοιχίδα αυτή (ΟΛΜΠΕΚΟ, Ο=ουδέν, Λ=λειτουργικά,

**Πίνακας 3.** Κατάταξη της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας ανάλογα με τη βαρύτητά της σε στάδια και γράμματα (NOSPECS)<sup>72</sup>

Στάδιο	Γράμμα	Σημεία και συμπτώματα
0	N	Απουσία αντικειμενικών σημείων και συμπτωμάτων
1	O	Μόνο σημεία (σπασμός άνω βλεφάρου)
2	S	Προσβολή μαλακών ιστών
3	P	Πρόπτωση
4	E	Προσβολή οφθαλμικών μυών
5	C	Προσβολή κερατοειδούς
6	S	Απώλεια όρασης

M=μαλακά μόρια-οίδημα, Π=πρόπτωση, E=έξω οφθαλμικοί μύες, K=κερατοειδής, O=οπτικό νεύρο).<sup>73</sup> Το στάδιο 0 δεν έχει σημεία και συμπτώματα. Το στάδιο 1 δεν έχει συμπτώματα και περιορίζεται μόνο στο σημείο του σπασμού και της υστέρησης του άνω βλεφάρου. Το στάδιο 2 χαρακτηρίζεται από προσβολή των μαλακών ιστών με εμφάνιση συμπτωμάτων, ήτοι δακρύρροιας, αισθήματος άμμου, φωτοφοβίας και σημείων, ήτοι οιδήματος επιπεφυκότων και βλεφάρων, ένεσης βλεφάρων και επιπεφυκότων, και σε βαρύτερη μορφή από εξόφθαλμο και λαγόφθαλμο. Το στάδιο 3 παρουσιάζει πρόπτωση των βολβών των οφθαλμών >20 mm για τους λευκούς και >24 mm για τους μαύρους και για τη μέτρηση χρησιμοποιείται το εξοφθαλμόμετρο Hertel. Το στάδιο 4 περιλαμβάνει προσβολή των κάτω και άνω ορθών μυών που έχει ως αποτέλεσμα τον περιορισμό των κινήσεων του βολβού που στην αρχή εκδηλώνεται μόνο σε ακραίες βλεμματικές θέσεις. Το στάδιο 5 χαρακτηρίζεται από προσβολή του κερατοειδούς χιτώνα, που επειδή δεν προστατεύεται τελείως από το βλέφαρο ξηραίνεται και εξελκώνεται και μπορεί να εμφανισθεί κερατίτιδα. Όταν ο εξελκωμένος κερατοειδής μολυνθεί μπορεί να πάθει διάτρηση με αποτέλεσμα απώλεια της όρασης. Το στάδιο 6 χαρακτηρίζεται από προσβολή του οπτικού νεύρου που πιέζεται από τους διογκωμένους έξω οφθαλμικούς μυς αντίστοιχα προς τον μυϊκό κώνο, με αποτέλεσμα βλάβη της αιμάτωσης και ατροφία του νεύρου με συνέπεια ελάττωση της όρασης μέχρι ολοκληρωτικής απώλειας. Στο 50% περίπου των περιπτώσεων έχουν ήπια σημεία ή/και συμπτώματα και στο 5% σοβαρά. Τα ήπια περιλαμβάνουν επιπεφυκίτιδα, ατελή σύγκλιση των βλεφάρων

και περιοφθαλμικό οίδημα, ενώ τα σοβαρά είναι εξόφθαλμος, διπλωπία, κερατίτιδα και σοβαρή φλεγμονώδης αντίδραση. Ανάλογα με αυτά η οφθαλμοπάθεια χαρακτηρίζεται ως ήπια, μέτρια ή σοβαρή και ανάλογα με το εάν υπάρχουν ή όχι σε ενεργό ή ανενεργό.

Στην αντικειμενική εξέταση συνήθως υπάρχει βρογχοκήλη που τις περισσότερες φορές είναι μέτρια, διάχυτη ή οζώδης, αρκετά συχνά με φύσημα στην ακρόαση που είναι σχεδόν παθογνωμονικό στη νόσο Graves και σπανιότερα με ρίζο. Η βρογχοκήλη δεν προκαλεί τοπικές εκδηλώσεις, εκτός από σπάνιες περιπτώσεις στις οποίες από πίεση της τραχείας υπάρχουν δύσπνοια και συριγμός, καθώς επίσης βράγχος της φωνής. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς τα συμπτώματα αυτά μπορεί να εμφανισθούν όταν ο ασθενής ανεβάσει τα χέρια πάνω από το κεφάλι του.

## 5. Εργαστηριακός έλεγχος

Η διάγνωση του υπερθυρεοειδισμού γίνεται με τη μέτρηση των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα. Ανεσταλμένη TSH με υψηλή FT<sub>4</sub> βρίσκεται στο 95% των ασθενών με κλινικές ενδείξεις υπερθυρεοειδισμού, ενώ στις υπόλοιπες μπορεί να είναι η FT<sub>4</sub> φυσιολογική και η FT<sub>3</sub> αυξημένη (T<sub>3</sub> θυρεοτοξίκωση) (πίν. 4). Εξαίρεση αποτελούν, όπως αναφέρθηκε, τα αδενώματα της υπόφυσης και η αντίσταση στις θυρεοειδικές ορμόνες, όπου η T<sub>3</sub> και η T<sub>4</sub> είναι αυξημένες και η TSH φυσιολογική ή αυξημένη. Προτιμάται η μέτρηση της ελεύθερης T<sub>3</sub> και T<sub>4</sub> από τις ολικές, επειδή μπορεί να υπάρχει μεταβολή στη σύζευξη των θυρεοειδικών ορμονών με τις ειδικές πρωτεΐνες (TBC, thyroid binding

globulin και TBPA, thyroid binding prealbumin) και να αυξάνονται οι ολικές τιμές. Οι καταστάσεις στις οποίες πρέπει αναγκαία να γίνεται μέτρηση των ελεύθερων θυρεοειδικών ορμονών περιλαμβάνουν κυρίως την ιογενή ηπατίτιδα, την κύηση και ασθενείς που παίρνουν οιστρογόνα ή οπιοειδή. Επίσης, πολλά φάρμακα παρεμβαίνουν με τη σύνδεση των πρωτεϊνών, όπως η ηπαρίνη, φαινοϋτοΐνη, διαζεπάμη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, φουροσεμίδα, καρβαμαζεπίνη και σαλικυλικά.<sup>58,74</sup> Επίσης, γενετικές διαταραχές οδηγούν σε μη φυσιολογική πρωτεϊνική σύνδεση, όπως είναι η οικογενής δυσαλβουμινική υπερθυροξιναιμία (FDA, familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia) με αύξηση της T<sub>4</sub>, φυσιολογική T<sub>3</sub> και TSH και φυσιολογική ή αυξημένη FT<sub>4</sub>.<sup>75</sup> Γενικά πάντως προτιμάται η μέτρηση των ελεύθερων από τις ολικές θυρεοειδικές ορμόνες, γιατί είναι οι βιολογικά δραστικές και αντανακλούν καλύτερα την πραγματική μεταβολική κατάσταση. Η θυρεοσφαιρίνη είναι αυξημένη σε πολλούς ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό, εκτός από τις περιπτώσεις εξωγενούς λήψεως θυροξίνης. Τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα επίσης είναι υψηλά σε πολλούς ασθενείς με νόσο Graves, όχι τόσο υψηλά όσο στη χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, δεν είναι όμως ειδικά για την εκτίμηση του υπερθυρεοειδισμού. Μέτρηση των TRAb μπορεί να είναι χρήσιμη στη διάγνωση και θεραπεία της νόσου Graves, κυρίως στην πρόγνυσή της μετά τον τοκετό Graves και του νεογνικού υπερθυρεοειδισμού.

Οι εξετάσεις του θυρεοειδούς με ραδιοφάρμακα (<sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>99m</sup>Tc) έχουν περιορισθεί πάρα πολύ τα τελευταία χρόνια με την εφαρμογή των υπερήχων και μόνο σε λίγες περιπτώσεις μπορεί να βο-

**Πίνακας 4.** Οι θυρεοειδικές ορμόνες στις διάφορες μορφές υπερθυρεοειδισμού (N=φυσιολογική)

	TSH	FT <sub>4</sub>	T <sub>4</sub>	FT <sub>3</sub>	T <sub>3</sub>
Υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός	↓	N	N	N	N
Υπερθυρεοειδισμός	↓	↑	↑	↑	↑
T <sub>3</sub> θυρεοτοξίκωση	↓	N	N	↑	↑
Αδένωμα υπόφυσης εκκρίνον TSH	N ή ↑	↑	↑	↑	↑
Αντίσταση στις θυρεοειδικές ορμόνες	N ή ↑	↑	↑	↑	↑
Οικογενής δυσαλβουμινική υπερθυροξιναιμία	N	N ή ↑	↑	N	N
Λήψη T <sub>4</sub>	↓	↑	↑	↑	↑
Λήψη T <sub>3</sub>	↓	↓	↓	↑	↑

ηθήσουν. Αυξημένη πρόσληψη υπάρχει στη νόσο Graves με διάχυτη ή μικροοζώδη απεικόνιση, ανομοιογένεια στην τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη, αυξημένη μόνον στο τοξικό αδένωμα με έλλειψη πρόσληψης στον υπόλοιπο θυρεοειδή, στην ανεπάρκεια ιωδίου και στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Ελαττωμένη πρόσληψη υπάρχει στην εξωγενή χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών και στην αρχική φάση της υποξείας θυρεοειδίτιδας. Το σπινθηρογράφημα βοηθάει εκτός από την απεικόνιση του θυρεοειδούς, κυρίως στην απεικόνιση της τυχόν επέκτασης της βρογχοκήλης οπισθοστερνικά ή στο μεσαύλιο. Το υπερηχογράφημα μπορεί να είναι χρήσιμο στον υπερθυρεοειδισμό. Διαπιστώνει όζους και βρογχοκήλη που μπορεί να μην ανευρίσκονται στην αντικειμενική εξέταση. Στη νόσο Graves δείχνει διάχυτη και συνήθως μικροοζώδη απεικόνιση. Υπερηχογράφημα με Doppler μπορεί να δώσει πληροφορίες σε διάφορες υπερθυρεοειδικές καταστάσεις.

Όσον αφορά στη σιωπηλή θυρεοειδίτιδα, από τα εργαστηριακά ευρήματα οι θυρεοειδικές ορμόνες ποικίλλουν ανάλογα με το στάδιο της νόσου. Το πλέον χαρακτηριστικό της διάγνωσης της σιωπηλής είναι η χαμηλή πρόσληψη του  $I^{131}$  από τον θυρεοειδή. Τα αντι-TPO αντισώματα ανιχνεύονται στο 60% των περιπτώσεων και τα αντι-TG στο 25%. Η διάγνωση της μετά τοκετό θυρεοειδίτιδας τίθεται από το ότι δεν υπάρχει ιστορικό διαταραχής των θυρεοειδικών ορμονών πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υπάρχει αύξηση ή ελάττωση της TSH και δεν υπάρχουν θετικά αντισώματα κατά των υποδοχέων της TSH (για να αποκλεισθεί η νόσος Graves).

Από τον λοιπό εργαστηριακό έλεγχο για την εκτίμηση των διαταραχών του μεταβολισμού που δημιουργεί ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να βρεθεί υπεργλυκαιμία, υπερκαλιαιμία, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και των ηπατικών ενζύμων.

## Βιβλιογραφία

- Singer PA, Cooper DS, Levy EG et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA* 1995, 273:808–812
- Berglund J, Christensen SB, Hallengren B. Total and age-specific incidence of Graves' thyrotoxicosis, toxic nodular goitre and solitary toxic adenoma in Malmö 1970–74. *J Intern Med* 1990, 227:137–141
- Brownlie BE, Wells JE. The epidemiology of thyrotoxicosis in New Zealand: incidence and geographical distribution in north Canterbury, 1983–1985. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990, 33: 249–259
- Reinwein D, Benker G, König MP et al. The different types of hyperthyroidism in Europe. Results of a prospective survey of 924 patients. *J Endocrinol Invest* 1988, 11:193–200
- Brix TH, Kyvik KO, Christensen K et al. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:930–934
- Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev* 2003, 24:694–717
- Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S et al (eds) *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia, WB Saunders Co 2002:374–421
- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977, 7:481–493
- Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F et al. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989, 120:473–478
- Fatourech V. Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2005, 6:295–309
- Bahn RS. Understanding the immunology of Graves' ophthalmopathy. Is it an autoimmune disease? *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000, 29:287–296
- Salvi M, Zhang ZG, Haegert D et al. Patients with endocrine ophthalmopathy not associated with overt thyroid disease have multiple thyroid immunological abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 70:89–94
- Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2003, 24:802–835
- Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003, 4:315–331
- Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H et al. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 1991, 229:415–420
- Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ et al. Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. *Am J Med* 1990, 89:602–608

17. Tonacchera M, Agretti P, Chiovato L et al. Activating thyrotropin receptor mutations are present in nonadenomatous hyperfunctioning nodules of toxic or autonomous multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:2270–2274
18. Tonacchera M, Van Sande J, Cetani F et al. Functional characteristics of three new germline mutations of the thyrotropin receptor gene causing autosomal dominant toxic thyroid hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:547–554
19. Williams I, Ankrett VO, Lazarus JH et al. Aetiology of hyperthyroidism in Canada and Wales. *J Epidemiol Community Health* 1983, 37:245–248
20. Samuels MH. Subacute, silent and postpartum thyroiditis. *Med Clin North Am* 2012, 96:223–233
21. Miller KK, Daniels GH. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001, 55:501–508
22. Roti E, Minelli R, Giuberti T et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med* 1996, 101:482–487
23. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S et al. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol* 2010, 6:34–41
24. Papapetrou PD, Jackson IM. Thyrotoxicosis due to “silent” thyroiditis. *Lancet* 1975, 1:361–363
25. Stagnaro-Green AS. Postpartum thyroiditis: prevalence, etiology and clinical implications. *Thyroid* 1993, 16:1–11
26. Kent GN, Stuckey B, Allen J et al. Postpartum thyroid dysfunction: clinical assessment and relationship to psychiatric effective morbidity. *Clin Endocrinol* 1999, 51:429–438
27. Vargas MT, Briones-Urbina R, Gladman D et al. Antithyroid microsomal antibodies and HLA-DR5 are associated with postpartum thyroid dysfunction: evidence supporting an autoimmune pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67:327–333
28. Gerstein HC. How common is postpartum thyroiditis: a methodologic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1990, 150:1397–1400
29. Stagnaro-Green AS, Roman SH, Cobin RH et al. A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy: evidence of a T-cell etiology for postpartum thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 74:645–653
30. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH et al. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990, 264:1422–1425
31. Glinoe D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 1998, 9:403–411
32. Glinoe D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? *Nat Rev Endocrinol* 2010, 6: 526–529
33. Kennedy RL, Griffiths H, Gray TA. Amiodarone and the thyroid. *Clin Chem* 1989, 35:1882–1887
34. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005, 118:706–714
35. Ross IL, Marshall D, Okreglicki A et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *S Afr Med J* 2005, 95:180–183
36. Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984, 101:28–34
37. Bartalena L, Wiersinga WM, Tanda ML et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Europe: results of an international survey among members of the European Thyroid Association. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004, 61:494–502
38. Cayköylü A, Capoğlu I, Ünüvar N et al. Thyroid abnormalities in lithium-treated patients with bipolar affective disorder. *J Int Med Res* 2002, 30:80–84
39. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998, 8:909–913
40. Fernandez-Soto L, Gonzalez A, Escobar-Jimenez F et al. Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs hepatitis B before, during, and after discontinuing interferon therapy. *Arch Intern Med* 1998, 158:1445–1448
41. Rönblom LE, Alm GV, Oberg KE. Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1991, 115:178–183
42. Deghima S, Chentli F. Interferons and thyroid abnormalities: literature review. *Rev Med Liege* 2012, 67:147–151
43. Koh LK, Greenspan FS, Yeo PP. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid* 1997, 7:891–896
44. Czarnywojtek A, Waligorska-Stachura J, Szczepanek E et al. A rare case of Interferon-alpha-Induced Hyperthyroidism in patients with a chronic hepatitis C with granulocytopenia and transaminasemia treated successfully with radioiodine. *Neuro Endocrinol Lett* 2012, 33:268–272
45. Hedberg CW, Fishbein DB, Janssen RS et al. An outbreak of thyrotoxicosis caused by the consumption of bovine thyroid gland in ground beef. *N Engl J Med* 1987, 316:993–998
46. Parmar MS, Sturge C. Recurrent hamburger thyrotoxicosis. *CMAJ* 2003, 169:415–417
47. Megvas MC, Iglesias P, Villanueva MG et al. Intermittent and recurrent episodes of subclinical hypothyroidism, central hypothyroidism and T<sub>3</sub>-toxicosis in an elderly woman. *BMJ Case Rep* 2012, 2012. pii:bcr2012006260
48. Shilo S, Hirsch HJ. Iodine-induced hyperthyroidism in a patient with a normal thyroid gland. *Postgrad Med J* 1986, 62: 661–662
49. Móssig K, Thamer C, Bares R et al. Iodine-induced thyrotoxicosis after ingestion of kelp-containing tea. *J Gen Intern Med* 2006, 21:11–14
50. Pramyothin P, Leung AM, Pearce EN et al. Clinical problem-solving. A hidden solution. *N Engl J Med* 2011, 365:2123–2127
51. Fradkin JE, Wolff J. Iodide-induced thyrotoxicosis. *Medicine (Baltimore)* 1983, 62:1–20
52. Roti E, Gardini E, Minelli R et al. Effects of chronic iodine administration on thyroid status in euthyroid subjects previously treated with antithyroid drugs for Graves’ hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 76:928–932
53. Hintze G, Blombach O, Fink H et al. Risk of iodine-induced thyrotoxicosis after coronary angiography: an investigation in 788 unselected subjects. *Eur J Endocrinol* 1999, 140:264–267
54. Conn JJ, Sebastian MJ, Deam D et al. A prospective study of the effect of non-ionic contrast media on thyroid function. *Thyroid* 1996, 6:107–110
55. Wayne EJ. The diagnosis of thyrotoxicosis. *Br Med J* 1954, 1: 411–419

56. Koutras D, Kotronis P, Pharmakiotis A et al. *Clinical manifestations and laboratory diagnosis of Graves' disease*. First National Bulgarian Congress of Endocrinology. Sofia, Bulgaria, 1975, 9–11
57. Ντάλλες Κ, Γεωργίου Ε, Προυκάκης Χ και συν. Κλινικές εκδηλώσεις και χρησιμοποίηση μικροϋπολογιστή στη διαφορική διάγνωση μεταξύ υπερθυρεοειδικών, νευρωσικών και ευθυρεοειδικών γυναικών. *Αρχ Έλλ Ιατρ* 1987, 4:25–29
58. Dabon-Almirante CL, Surks MI. Clinical and laboratory diagnosis of thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27:25–35
59. McFadzean AJ, Yeung R. Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. *Br Med J* 1967, 1:451–455
60. Okinaka S, Shizume K, Lino S et al. The association of periodic paralysis and hyperthyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1957, 17:1454–1459
61. Kelley DE, Gharib H, Kennedy FP et al. Thyrotoxic periodic paralysis. Report of 10 cases and review of electromyographic findings. *Arch Intern Med* 1989, 149:2597–2600
62. Pappa T, Papanastasiou L, Markou A et al. Thyrotoxic periodic paralysis as the first manifestation of a thyrotropin-secreting pituitary adenoma. *Hormones (Athens)* 2010, 9:82–86
63. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996, 6:505–512
64. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001, 344:501–509
65. Klein I, Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27:51–62
66. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter - secondary publication. A population-based study. *Ugeskr Laeger* 2005, 167:3305–3307
67. Vallabhajosula S, Radhi S, Cevik C et al. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension: an important association. *Am J Med Sci* 2011, 342:507–512
68. Wong SM, Tse HF, Siu CW. Pulmonary hypertension and isolated right heart failure complicating amiodarone induced hyperthyroidism. *Heart Lung Circ* 2012, 21:163–165
69. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993, 22:263–277
70. MacCrimmon DJ, Wallace JE, Goldberg WM et al. Emotional disturbance and cognitive deficits in hyperthyroidism. *Psychosom Med* 1979, 41:331–340
71. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T et al. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994, 40:641–644
72. Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid* 1992, 2:235–236
73. Συγκελλάκης Π. Θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια. *Νοσοκομ Χρον* 1978, 40:472–476
74. Pimentel L, Hansen KN. Thyroid disease in the emergency department: a clinical and laboratory review. *J Emerg Med* 2005, 28:201–209
75. Jensen IW, Faber J. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia. *Acta Med Scand* 1987, 221:469–473
-

Iatriki 2012, 101(5):333–341

Iatriki 2012, 101(5):333–341

## Πνευμονικό οίδημα μετά από μετάγγιση: TRALI και TACO Δύο δυσδιάκριτες οντότητες με δύσκολη διαφορική διάγνωση

**A. Βάσση, Γ. Μίχα, Α. Μελισσάκη**

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Η οξεία πνευμονική βλάβη (*Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI*) και η κυκλοφορική υπερφόρτωση (*Transfusion Related Circulatory Overload, TACO*), που σχετίζονται με τη μετάγγιση αίματος και παραγώγων, αποτελούν δύο δυσδιάκριτα σύνδρομα. Τα κριτήρια διάγνωσης παρέμειναν ασαφή έως το 2004, ενώ πρόσφατα διαλευκάνθηκαν οι ορισμοί κλασικό και όψιμο TRALI. Σύμφωνα με τον FDA, το έτος 2010, το TRALI αποτέλεσε την πρώτη και το TACO τη δεύτερη αιτία θανάτου μετά από μετάγγιση. Το πνευμονικό οίδημα που εκδηλώνεται, στο μεν TRALI οφείλεται σε αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα με κλινική εικόνα οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (ARDS), στο δε TACO είναι καρδιογενές, υδροστατικό, με συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του TRALI περιλαμβάνουν την αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος, τη μετάγγιση βιολογικά δραστικών μεσολαβητών και την υπόθεση του «διπλού χτυπήματος». Στη διαφορική τους διάγνωση βοηθά η κλινική εξέταση, ο απεικονιστικός και ο εργαστηριακός έλεγχος, χωρίς σημαντική υπεροχή κάποιου μεθόδου. Ιδιαίτερη βαρύτητα έχει η πρόληψη εμφάνισής τους μέσω κατάλληλης επεξεργασίας των παραγώγων αίματος, επιλογής υποψηφίων αιμοδοτών-ληπτών για το TRALI και του ρυθμού χορήγησης αίματος και παραγώγων για το TACO. Η θεραπεία και των δύο συνδρόμων είναι κυρίως υποστηρικτική. Η έγκαιρη και σωστή διάγνωση αποτελεί το καθοριστικότερο βήμα στην αντιμετώπισή τους.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Πνευμονικό οίδημα, οξεία πνευμονική βλάβη, κυκλοφορική υπερφόρτωση, μετάγγιση αίματος και παραγώγων.

Αλληλογραφία: Α. Βάσση, Δημητράκοπούλου 11, 121 34 Περιστέρι, Αθήνα, e-mail: applevass@yahoo.gr

## Pulmonary edema following transfusion: TRALI and TACO Two indistinguishable syndromes with difficult differential diagnosis

**A. Vassi, G. Micha, A. Melissaki**

Intensive Care Unit, AOHA “St. Savas Hospital”, Athens, Greece

**ABSTRACT** *Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) and Transfusion Related Circulatory Overload (TACO), following transfusion, are two indistinguishable syndromes. The diagnostic criteria remained vague till 2004, while the definitions of classic and delayed TRALI were recently elucidated. According to FDA, in the year 2010, TRALI was the most frequent cause of death from transfusion, and TACO the next one. TRALI is characterized by acute onset of respiratory distress (ARDS), due to increased permeability of pulmonary vascular endothelium and pulmonary edema. TACO is presented with signs of heart failure and cardiogenic pulmonary edema due to hydrostatic pressure increase. The possible pathogenic mechanisms of TRALI include the theories of antigen-antibody reaction, the transfusion of bioactive mediators and the ‘two hit’ hypothesis. The diagnostic algorithm comprises clinical examination, invasive and serological tests, but none of them outmatches significantly. Prevention of TRALI is based on specific laboratory processing of blood products and the judicious selection of donors and recipients, as far as TACO is concerned, the transfusion rate of blood and blood-products is of utmost importance. The treatment of both syndromes is supportive. The early and accurate diagnosis is crucial for their management.*

**Key words:** Pulmonary edema, acute lung injury, cardiac overload, blood and blood products transfusion.

Corresponding author: A. Vassi, 11 Dimitrakopoulou street, GR-121 34 Peristeri, Athens, e-mail: applevass@yahoo.gr

## 1. Εισαγωγή

Η μετάγγιση αίματος και παραγώγων αποτελεί μια συχνή θεραπευτική παρέμβαση η οποία δυνητικά αφορά σε σχεδόν όλους τους νοσηλεύμενους ασθενείς και τις περισσότερες κλινικές ειδικότητες. Ιδιαίτερα συχνή είναι η μετάγγιση στους βαρέως πάσχοντες των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), στους οποίους το ποσοστό αναιμίας ανέρχεται στο 90% περίπου λόγω πολυπαραγοντικών αιτιών.<sup>1</sup> Αναλόγως του χρόνου νοσηλείας (<2 ημέρες ή >7 ημέρες), το ποσοστό των μεταγγιζόμενων ασθενών κυμαίνεται από 25 έως 73%.<sup>2</sup>

Οι επιπλοκές των μεταγγίσεων έχουν μελετηθεί διεξοδικά. Από τη βιβλιογραφία όμως προκύπτει ότι δύο σύνδρομα, η οξεία πνευμονική βλάβη (Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI) και η κυκλοφορική υπερφόρτωση (Transfusion Related Circulatory Overload, TACO) που σχετίζονται με τη μετάγγιση, αν και αποτελούν σοβαρές επιπλοκές συχνά υποδιαγιγνώσκονται.<sup>3</sup> Σύμφωνα με τον Διεθνή Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) κατά το έτος 2010 το TRALI αποτέλεσε την πρώτη αιτία θανάτου λόγω μετάγγισης και το TACO τη δεύτερη.<sup>3</sup>

Οι δύο αυτές επιπλοκές, είναι κλινικά δυσδιάκριτες λόγω έλλειψης σαφών κριτηρίων διάγνωσης και επικάλυψης των συμπτωμάτων. Με την ανασκόπηση αυτή επιχειρείται η συγκέντρωση των σημαντικότερων δεδομένων για τους ορισμούς, την κλινική εικόνα, την παθοφυσιολογία και την πρόληψη των δύο αυτών σοβαρών επιπλοκών της μετάγγισης αίματος και παραγώγων. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην παρουσίαση των διαγνωστικών εργαλείων για τη διαφορική τους διάγνωση που είναι δύσκολη αλλά και απαραίτητη για την επιτυχή αντιμετώπισή τους.

## 2. Ιστορική αναδρομή

Η πρώτη άτυπη αναφορά στο TRALI έγινε το 1951 από τον R. Barnard, ο οποίος υποστήριξε ότι η άκριτη μετάγγιση κρύβει κινδύνους και ενοχοποίησε τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας.<sup>4</sup> Το 1957, ο T. Brittingham παρατήρησε ότι η χορήγηση μεγάλου όγκου πλάσματος από έναν δότη που έχει ισχυρές λευκοσυγκολλητίνες μπορεί

να προκαλέσει οξεία πνευμονική βλάβη και να αποβεί θανατηφόρα για τον δέκτη.<sup>5</sup> Το 1966, οι Phillips & Fleisher παρουσίασαν τρία περιστατικά τα οποία μετά τη λήψη μικρού όγκου ολικού αίματος παρουσίασαν πυρετό και οξεία πνευμονική βλάβη που δεν μπορούσε να αποδοθεί σε υπερφόρτωση.<sup>6</sup> Τη δεκαετία 1970–1980 καταγράφεται σημαντικός αριθμός περιστατικών με οξεία πνευμονική βλάβη μετά από μετάγγιση από τους Ward et al και αναγνωρίζεται ο ρόλος των αντιλευκοκυτταρικών αντισωμάτων.<sup>7–9</sup> Το όνομα τελικά TRALI δόθηκε πρώτη φορά από τους Popovsky et al το 1983.<sup>10</sup> Το 1985 η ίδια ομάδα ερευνητών δημοσίευσε ένα άρθρο με τίτλο «Διάγνωση και παθοφυσιολογία του TRALI» στο οποίο περιγράφεται ο πιθανός μηχανισμός πρόκλησής του.<sup>11</sup> Στα επόμενα έτη ανακοινώθηκε σημαντικός αριθμός περιστατικών TRALI και ερευνήθηκαν περαιτέρω οι παράγοντες κινδύνου και οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί. Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στον παγκόσμια αναγνωρισμένο επιστήμονα B. Moore (1944–2009) της MayoClinic για τη σημαντική του προσφορά στη μελέτη του TRALI.<sup>12</sup>

Η πρώτη αναφορά στο TACO έγινε το 1940 από τους Marriott & Kekwick.<sup>13</sup> Αν και η συχνότητά του είναι μεγαλύτερη και η περιγραφή του προηγήθηκε του TRALI, οι βιβλιογραφικές αναφορές είναι λιγότερες ίσως διότι διαφεύγει της διάγνωσης.

## 3. Ορισμοί

Για μεγάλο χρονικό διάστημα υπήρξε έλλειψη σαφών κριτηρίων. Το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Αιμοεπαγρύπνισης (European Haemovigilance Network, EHN) και το Συνέδριο Ομοφωνίας για το TRALI, το οποίο διενεργήθηκε στον Καναδά το 2004, όρισε συγκεκριμένα κριτήρια.<sup>14,15</sup> Επιπλέον, εισήγαγε τον όρο «πιθανό TRALI» (possible TRALI).<sup>16</sup> Τα κριτήρια και των δύο απεικονίζονται στον πίνακα 1.<sup>14,15,17</sup>

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται επίσης οι ορισμοί κλασικό (classic) και όψιμο (delayed) TRALI.<sup>18</sup> Πρόκειται για δύο διαφορετικά σύνδρομα ως προς την παθοφυσιολογία, την κλινική εικόνα και την πρόγνωση. Οι διαφορές του κλασικού και του όψιμου TRALI αναφέρονται στον πίνακα 2.<sup>18</sup>

**Πίνακας 1.** Κριτήρια TRALI και πιθανού TRALI**1. TRALI**

- α. Οξεία πνευμονική βλάβη (ALI)
- Αιφνίδια εμφάνιση αναπνευστικής δυσχέρειας
  - Υποξαιμία ( $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  ή  $SpO_2 \leq 90\%$  στον ατμοσφαιρικό αέρα)
  - Αμφοτερόπλευρα πνευμονικά διηθήματα στην ακτινογραφία θώρακος
  - Απουσία ενδείξεων υπέρτασης αριστερού κόλπου ή κυκλοφορικής υπερφόρτωσης (π.χ. TACO)
- β. Μη προϋπάρχουσα ALI πριν τη μετάγγιση
- γ. Εμφάνιση συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια ή εντός 6 ωρών μετά τη μετάγγιση
- δ. Να μην υπάρχει χρονική συσχέτιση με άλλο παράγοντα κινδύνου για ALI

**2. Πιθανό TRALI**

- α. Οξεία πνευμονική βλάβη (ALI)
- β. Μη προϋπάρχουσα ALI πριν τη μετάγγιση
- γ. Εμφάνιση συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια ή εντός 6 ωρών μετά τη μετάγγιση
- δ. Σαφής χρονική συσχέτιση με άλλο παράγοντα κινδύνου για ALI

**Πίνακας 2.** Διαφορές κλασικού και όψιμου TRALI

	Κλασικό TRALI	Όψιμο TRALI
Χρόνος εμφάνισης	2 έως 6 ώρες	6 έως 72 ώρες
Ρυθμός ανάπτυξης	Ταχεία εξέλιξη	Εξελίσσεται σε πολλές ώρες
Παράγοντες που συμμετέχουν	Κανένας	Σήψη, τραύμα, έγκαυμα
Χώρος εμφάνισης	Εκτός ΜΕΘ	ΜΕΘ
Παθοφυσιολογία	Αντιουδετεροφιλικά αντισώματα	Βιοδραστικοί μεσολαβητές
Αριθμός μεταγγιζόμενων μονάδων	Συνήθως 1 αρκεί	Πολλές
Συχνότητα	Σπάνια, 1/5000 RBC	Συχνό: 5-25% σε ΜΕΘ, 40-57% σε μαζική μετάγγιση
Πυρετός	Συχνά	Σπάνια
Εξέλιξη	Υποχωρεί εντός 48-96 ωρών	Υποχωρεί πιο αργά
Θνητότητα	5-10%	35-45%

**4. Επιδημιολογικά δεδομένα****4.1. Συχνότητα**

Όπως προκύπτει από τη βιβλιογραφία, η αναφερόμενη συχνότητα του TRALI παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση λόγω αδυναμίας ενός κοινά αποδεκτού ορισμού. Στις πρώτες μελέτες της MayoClinic το 1983 και 1985 αναφέρονταν 1 περίπτωση προς 5408 μεταγγιζόμενες μονάδες αίματος και παραγώγων του ή 1 περίπτωση προς 625 μεταγγιζόμενους ασθενείς.<sup>12</sup> Το 2003, η υπο-

λογιζόμενη συχνότητα ήταν 1:1323 μονάδες θεωρώντας ότι παλαιότερα υποδιαγιγνώσκονταν και δεν καταγράφονταν όλες οι περιπτώσεις.<sup>19</sup>

Γενικά οι περισσότεροι συγγραφείς αναφέρουν ότι η συχνότητα του TRALI είναι 1 περίπτωση προς 5000 μονάδες μετάγγισης αίματος και παραγώγων, 1 προς 2000 πλάσματος και συστατικών του, 1 προς 7900 φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος και 1 προς 432 μονάδες αιμοπεταλιοφαίρεσης.<sup>19,20</sup> Δεδομένου ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής ο ετήσιος αριθμός μεταγγιζόμενων μονάδων είναι 25.000.000, ακόμη και με τη χαμηλότερη εκτίμηση 1:5000 μονάδες, ο αριθμός των αναμενόμενων περιπτώσεων TRALI είναι περί τις 5000 ετησίως.<sup>20</sup> Από το 2006 παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της συχνότητας λόγω της καθιέρωσης λήψης πλάσματος και αιμοπεταλίων κυρίως από άνδρες δότες.<sup>20</sup>

Οι ασθενείς των ΜΕΘ έχουν την υψηλότερη συχνότητα περί το 8%, ενώ σε ορισμένες καταστάσεις όπως τελικό στάδιο ηπατοπάθειας ή αιμορραγίας γαστρεντερικού το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 29%.<sup>21,22</sup>

Όσον αφορά στη συχνότητα του TACO, αυτή κυμαίνεται στο 1-8% ή 1:2000 μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων.<sup>23</sup> Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροπλαστική (γόνατος ή ισχίου) ή καρδιοπνευμονική παράκαμψη, η αναφερόμενη συχνότητα είναι υψηλότερη.<sup>24</sup> Στο σύστημα αιμοδοσίας του Κεμπέκ το TACO έχει καταγραφεί σε συχνότητα 1:5561 μονάδες μεταγγιζόμενων ερυθρών.<sup>16</sup> Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη διάρκειας δύο ετών αναφέρεται ότι το 6% των νοσηλευόμενων ασθενών της ΜΕΘ εκδήλωσαν TACO μετά από μετάγγιση.<sup>25</sup> Γενικά στις ΜΕΘ, σύμφωνα με μελέτη που διενεργήθηκε το 2006, φαίνεται ότι η επίπτωση είναι 1:356 μεταγγιζόμενες μονάδες.<sup>26</sup>

**4.2. Ηλικία**

Το TRALI εμφανίζεται με την ίδια σχεδόν συχνότητα σε οποιαδήποτε ηλικιακή ομάδα, ενώ το TACO σε ακραίες συνήθως ηλικίες, κάτω των 3 ετών ή άνω των 60, χωρίς να αποκλείονται και οι ενδιάμεσες.<sup>3,27</sup>

**4.3. Θνητότητα**

Η θνητότητα όπως και η συχνότητα παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση. Γενικά η θνητότητα στο

TRALI κυμαίνεται από 5 έως 25%, ενώ σε άλλες μελέτες αναφέρεται έως και 50%.<sup>1,28</sup> Σύμφωνα με τον FDA, κατά τα έτη 2005–2009 το TRALI ήταν υπεύθυνο για το 48% των θανάτων που σχετιζόταν με τη μετάγγιση. Αναλυτικότερα, στο σύνολο των αναφερόμενων θανάτων από μετάγγιση λόγω TRALI, το 46% αυτών οφείλεται στο φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) και τα παράγωγά του, το 26% στα ερυθρά αιμοσφαίρια και το 11% σε αιμοπεταλιοαφαιρέσεις.<sup>29</sup> Στο έτος 2007–2008 ο αριθμός των θανάτων λόγω TRALI μειώθηκε σχεδόν στο ήμισυ.<sup>29</sup>

Όσον αφορά στο TACO, γενικά θεωρείται ότι υποδιαγιγνώσκεται και πολλά περιστατικά και συνεπώς και θάνατοι δεν καταγράφονται στην αιμοδοσία. Σύμφωνα με τον FDA, η θνητότητα είναι περίπου 11% ενώ σε άλλες μελέτες αναφέρεται ότι ανέρχεται στο 20%.<sup>30</sup>

Γενικά το TRALI αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου λόγω μετάγγισης ενώ το TACO τη δεύτερη.

## 5. Παράγοντες κινδύνου

Στους παράγοντες κινδύνου για TRALI συμπεριλαμβάνονται κυρίως τα εξής: λήψη FFP από πολύτοκες αιμοδότριες, κακοήθειες αιμοποιητικού κατά τη φάση έναρξης της θεραπείας, σήψη και πολυοργανική ανεπάρκεια, ασθενείς της MEΘ με υψηλό APACHE II score, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων πριν τη μετάγγιση.<sup>22,31</sup>

Όσον αφορά στο TACO, ως παράγοντες κινδύνου αναφέρονται η προχωρημένη ηλικία, η επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η νεφρική ανεπάρκεια, το θετικό ισοζύγιο υγρών, ο μεγάλος όγκος μεταγγιζόμενου αίματος και παραγώγων και ο γρήγορος ρυθμός χορήγησης. Έχει επίσης παρατηρηθεί συχνότερα σε χειρουργημένους ορθοπαιδικούς ασθενείς και σε όσους λαμβάνουν FFP για αναστροφή αντιπηκτικής αγωγής.<sup>30,32</sup>

## 6. Κλινική εικόνα

Βασικά και στα δύο σύνδρομα δημιουργείται πνευμονικό οίδημα σχετιζόμενο με τη μετάγγιση, αλλά με διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Στο TRALI το πνευμονικό οίδημα είναι

μη καρδιογενές, λόγω αυξημένης τριχοειδικής διαπερατότητας και ουσιαστικά δεν διαφέρει από το ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome). Στο TACO είναι καρδιογενές, υδροστατικό και δεν διαφέρει από τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Όσον αφορά στην κλινική εικόνα και τα συμπτώματα, στο TRALI εμφανίζονται συνήθως 1–2 ώρες μετά τη μετάγγιση, αλλά εντός των πρώτων 6 ωρών, εκτός του όψιμου που μπορεί να εκδηλωθεί και 72 ώρες μετά. Τα συχνότερα συμπτώματα είναι αιφνίδια εμφάνιση δύσπνοιας, ταχύπνοια, πυρετός, κυάνωση, υποξαιμία ( $SpO_2 < 90\%$ ) και υπόταση με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία.<sup>18,21,33</sup>

Το TACO εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια της μετάγγισης ή λίγα λεπτά έως ώρες μετά, με ξηρό μη παραγωγικό βήχα, αναπνευστική δυσχέρεια, κυάνωση, υπέρταση και ταχυκαρδία. Κλινικά μπορεί να παρατηρηθεί διάταση σφαγίτιδων, περιφερικό συμμετρικό οίδημα, επιπρόσθετοι καρδιακοί τόνοι, υγροί ρόγχοι κυρίως στις πνευμονικές βάσεις και υψηλή κεντρική φλεβική πίεση ή πίεση ενσφρήνωσης τριχοειδών ( $> 18 \text{ mmHg}$ ).<sup>25,28,30</sup>

## 7. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Για την ερμηνεία της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου TRALI επικρατέστερες είναι κυρίως δύο θεωρίες. Η θεωρία της πνευμονικής βλάβης μέσω αντισώματος και η θεωρία ότι η βλάβη προκαλείται μέσω βιολογικά δραστικών λιπιδίων και μεσολαβητών, χωρίς να αποκλείεται η συνύπαρξη και των δύο.<sup>18,34,35,36</sup>

Ο πρώτος μηχανισμός βλάβης προϋποθέτει αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος. Συγκεκριμένα αντιλευκοκυτταρικά αντισώματα που περιέχονται στο πλάσμα του δότη και μεταγγίζονται μέσω παραγώγων αίματος αντιδρούν με αντιγόνα λευκοκυττάρων του λήπτη. Τα αντιλευκοκυτταρικά αντισώματα δρουν κατά HLA I (Human Leucocyte Antigens) αντιγόνων τα οποία βρίσκονται σε όλα τα λευκοκύτταρα, κατά HLA II αντιγόνων τα οποία βρίσκονται στα Β-λεμφοκύτταρα και στα μονοκύτταρα ή κατά των HNA (Human Neutrophil Antigens). Οι περισσότερες αντιδράσεις προκαλούνται από αντισώματα του δότη, ενώ 10% των αντιδράσεων προκαλούνται από αντισώματα που έχει ήδη αναπτύξει ο λήπτης

και τα οποία συγκολλούνται στα λευκοκυτταρικά αντιγόνα του δότη. Η αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος προκαλεί την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και των πολυμορφοπύρηνων στα πνευμονικά τριχοειδή. Η όλη διαδικασία έχει ως τελικό αποτέλεσμα τη βλάβη του τριχοειδικού ενδοθηλίου, την τριχοειδική διαφυγή και την εξοίδηση των πνευμονικών κυψελίδων.<sup>18,35,36</sup>

Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη δείγματος 308 παραγώγων αίματος (FFP, κρυσκαθίζημα, αιμοπετάλια και συμπυκνωμένα ερυθρά), το 22% ήταν θετικό για αντιλευκοκυτταρικά αντισώματα, το 38% κατά HLA I αντιγόνα, το 29% κατά HLA II αντιγόνα και το 33% περιείχε αντισώματα κατά και των δύο αντιγονικών τάξεων.<sup>1</sup> Με μια τόσο μεγάλη παρουσία αντισωμάτων στα διάφορα παράγωγα αίματος θα ήταν αναμενόμενο μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης του συνδρόμου. Ο μηχανισμός όμως απαιτεί την παρουσία ζεύγους αντισώματος-αντιγόνου μεταξύ δότη και δέκτη.<sup>1,18</sup>

Στον δεύτερο μηχανισμό η μετάγγιση βιολογικά δραστικών μεσολαβητών (λιπίδια, κυτταροκίνες) οι οποίοι αθροίζονται σε παλαιότερα, ηλικιακά, παράγωγα αίματος, ενεργοποιούν τα πολυμορφοπύρηνια και τον παράγοντα PAF (Platelet Activating Factor). Τόσο ο PAF όσο και οι κυτταροκίνες εμπλέκονται στην πρόκληση της φλεγμονώδους διαδικασίας η οποία μπορεί να οδηγήσει σε οξεία πνευμονική βλάβη (Acute Lung Injury, ALI), τριχοειδική διαφυγή και κυψελιδική εξοίδηση.<sup>1,18</sup>

Νεότερες απόψεις θεωρούν ότι το TRALI γενικά περιλαμβάνει δύο γεγονότα ή δύο χτυπήματα. Το πρώτο είναι η υποκείμενη παθολογία του ασθενούς (σήψη, τραύμα, αιματολογική κακοήθεια κ.λπ.) και το δεύτερο η ενεργοποίηση των πολυμορφοπύρηνων μέσω των δύο αναφερόμενων παραπάνω μηχανισμών.<sup>17</sup>

Όσον αφορά στην παθοφυσιολογία του TACO δεν διαφέρει από αυτή του υδροστατικού καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος. Η αύξηση του προφορτίου (μετάγγιση) ή/και η μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου προκαλούν αύξηση της διαστολικής πίεσης της αριστεράς κοιλίας με αποτέλεσμα την ταχεία αύξηση της υδροστατικής πίεσης των πνευμονικών τριχοειδών. Ακολουθεί διίδρωση υγρού στον διάμεσο πνευμονικό ιστό και ανάπτυξη κυψελιδικού οιδήματος.<sup>37</sup>

## 8. Διαγνωστικά εργαλεία για τη διαφορική διάγνωση TRALI και TACO

Τα δύο αυτά σύνδρομα συγχέονται μεταξύ τους και η διαφορική διάγνωση είναι ιδιαίτερα δύσκολη λόγω των παρόμοιων κλινικών εκδηλώσεων. Εκτός από το ιστορικό (προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσος), την κλινική εξέταση (υγροί ρόγχοι στις βάσεις), την ηλικία και τον χρόνο εμφάνισης των συμπτωμάτων, υπάρχουν σημαντικά σημεία και εξετάσεις τα οποία είναι χρήσιμα στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ οιδήματος αυξημένης διαπερατότητας (TRALI) και υδροστατικού (TACO).<sup>38</sup>

### 8.1. Ακτινογραφία θώρακος

Στο TRALI παρατηρούνται αμφοτερόπλευρες πνευμονικές διηθήσεις οι οποίες στο 80% των περιπτώσεων υποχωρούν σε λιγότερο από 96 ώρες, ενώ στο 17% μπορεί να επιμείνουν για περισσότερο από μία εβδομάδα.

Στο TACO τα ευρήματα είναι διάμεσο οίδημα, συμφόρηση πυλών και καρδιομεγαλία με αυξημένο καρδιοθωρακικό δείκτη. Σε μια μελέτη διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ ακτινογραφίας θώρακος και πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (PCWP). Όταν το εύρος του αγγειακού παραθύρου ήταν >70 mm και ο καρδιοθωρακικός δείκτης >0,55, η πρόβλεψη ότι επρόκειτο για υδροστατικό πνευμονικό οίδημα (TACO), δηλαδή PCWP>18 mmHg, είχε 46% ευαισθησία και 85% ειδικότητα.<sup>38</sup>

### 8.2. Υπερηχοκαρδιογράφημα

Η συμβολή του έγκειται στο ότι η διαπίστωση φυσιολογικής δομής και λειτουργίας της καρδιάς συνηγορούν κατά της καρδιογενούς αιτιολογίας του πνευμονικού οιδήματος.

### 8.3. Δεξιός καθετηριασμός

Η μέτρηση της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (PCWP) έχει ευρύτατα χρησιμοποιηθεί για τη διαφορική διάγνωση του υδροστατικού (PCWP>18 mmHg) από το αυξημένης διαπερατότητας (PCWP<18 mmHg) πνευμονικό οίδημα. Σε πολλές όμως μεταγενέστερες μελέτες αναφέρεται ότι σημαντικό ποσοστό ασθενών (>20%) αν και έπασχαν μόνο από πνευμονικό οίδημα αυξημένης διαπερατότητας παρουσίαζαν αυξημένη PCWP>18 mmHg. Δεδομένου ότι η μέ-

θοδος είναι επεμβατική και στερείται ικανοποιητικής ευαισθησίας και ειδικότητας, η χρήση της σήμερα είναι περιορισμένη.<sup>39</sup>

#### 8.4. Συγκέντρωση πρωτεΐνης στο κυψελιδικό υγρό

Η μέτρηση του λευκώματος του κυψελιδικού υγρού και ο υπολογισμός του λόγου λεύκωμα κυψελιδικού υγρού/λεύκωμα πλάσματος θεωρείται ευαίσθητος και ειδικός δείκτης. Όταν είναι  $<0,65$  συνηγορεί υπέρ υδροστατικού τύπου πνευμονικού οιδήματος.<sup>38</sup>

#### 8.5. Β-Νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) και τροπονίνη

Η αξία του BNP ως εργαλείου διαφοροδιάγνωσης των δύο συνδρόμων έχει ιδιαίτερα μελετηθεί. Σύμφωνα με βιβλιογραφικές αναφορές, το BNP στο TRALI είναι χαμηλό και συνήθως έχει τιμές  $<200$  pg/mL, ενώ στο TACO είναι χαρακτηριστικά αυξημένο ( $>1200$  pg/mL). Από άλλες μελέτες προκύπτει το συμπέρασμα ότι μεγαλύτερη σημασία έχουν τα επίπεδα BNP μετά τη μετάγγιση σε σχέση με πριν.<sup>40,41</sup> Όταν ο λόγος είναι  $<1,5$  πρόκειται για TRALI, ενώ εάν είναι  $>1,5$  για TACO.<sup>40</sup> Σε μεταγενέστερες όμως μελέτες σε ασθενείς που εκδήλωσαν πνευμονικό οίδημα μετά από μετάγγιση στη ΜΕΘ, παρατηρήθηκε ότι ο ρόλος των BNP και pro-BNP είναι μειωμένης αξίας στη διαφορική διάγνωση των δύο συνδρόμων.<sup>41</sup> Στους ασθενείς της ΜΕΘ τα επίπεδα του BNP μπορεί να επηρεαστούν από συνυπάρχουσες καταστάσεις όπως νεφρική ανεπάρκεια (μειωμένη κάθαρση BNP), υπερδυναμική κυκλοφορία (σήψη, υπερθυρεοειδισμός) γεγονός που περιορίζει ακόμη περισσότερο τη χρησιμότητα των δεικτών αυτών.<sup>41</sup>

Όσον αφορά στην τροπονίνη, στο TRALI είναι φυσιολογική –εάν δεν συντρέχουν άλλοι λόγοι– ενώ στο TACO μπορεί να είναι αυξημένη.

#### 8.6. Ανταπόκριση στα διουρητικά

Η χρήση διουρητικών δεν βελτιώνει το TRALI ενώ παρατηρείται πολύ καλή ανταπόκριση στο TACO.

#### 8.7. Έλεγχος αντιλευκοκυτταρικών αντισωμάτων

Ο έλεγχος για την παρουσία αντιλευκοκυτταρικών αντισωμάτων εάν είναι θετικός θέτει τη διάγνωση του TRALI ενώ εάν είναι αρνητικός του

TACO.<sup>38</sup> Σπάνια όμως, αναφέρονται περιπτώσεις με συνύπαρξη και των δύο συνδρόμων.

Πολλές μελέτες διεξάγονται ακόμη για την αξιολόγηση των διαγνωστικών μεθόδων διαφοροδιάγνωσης. Για τη διευκόλυνσή της προτείνονται αλγόριθμοι όπως αυτός που παρατίθεται στην εικόνα 1.<sup>38</sup>

## 9. Πρόληψη

Η πρόληψη του TRALI και του TACO αποτέλεσε αντικείμενο πολλών ερευνών. Από τη βιβλιογραφία προκύπτει ότι οι παρακάτω μέθοδοι και μέτρα συμβάλλουν στη μείωση της συχνότητάς τους.

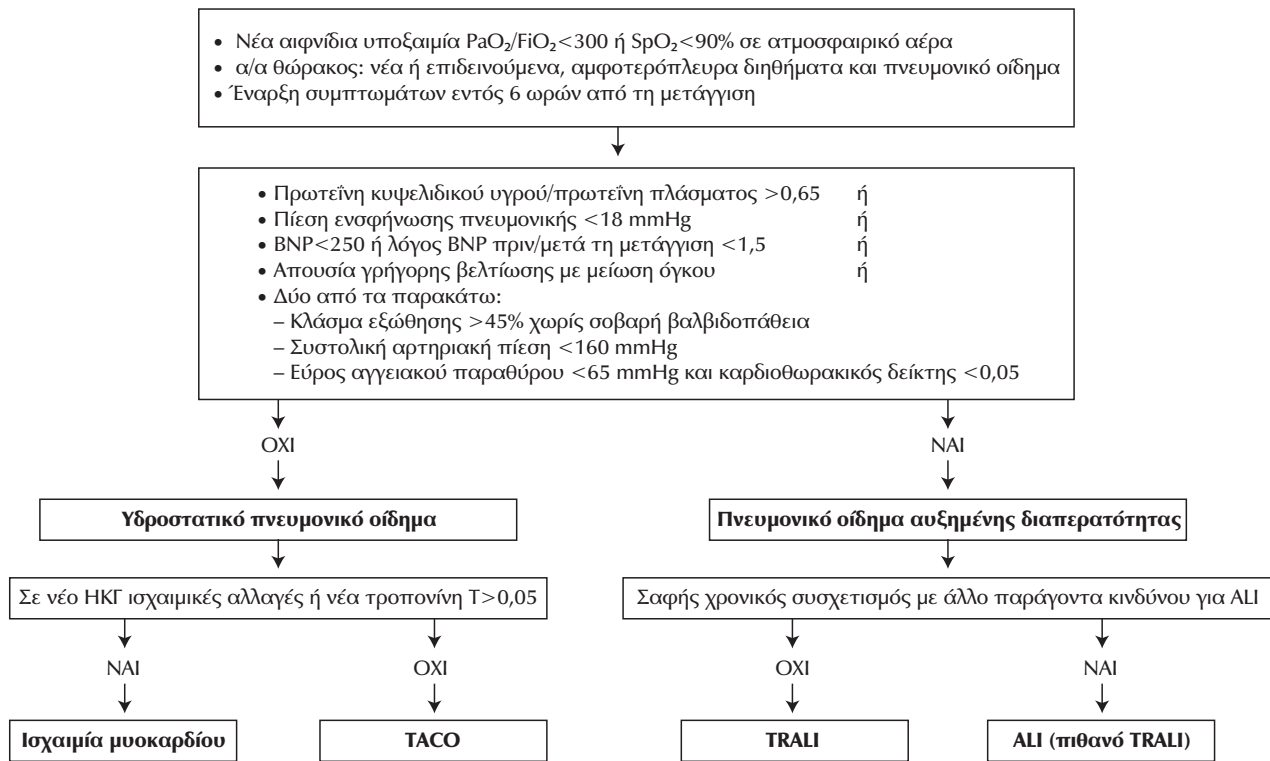
### 9.1. Λευκαφαίρεση

Με τη μέθοδο αυτή μειώνεται ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων μέσω φυγοκέντρησης του αίματος. Σε διάφορες μελέτες διαπιστώθηκε ότι μετά την εφαρμογή της λευκαφαίρεσης μειώθηκαν τα ποσοστά εμφάνισης TRALI και TACO δεδομένου ότι τα λευκά αιμοσφαίρια και οι μεσολαβητές αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες.<sup>27,42</sup> Άλλες όμως μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μέθοδος είναι αναποτελεσματική.<sup>43</sup> Η λευκαφαίρεση εφαρμόζεται στον Καναδά και στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες αλλά όχι στις ΗΠΑ όπου και η αξία της θεωρείται αμφιλεγόμενη.

### 9.2. Έλεγχος αντισωμάτων HLA και HNA

Πολλοί μελετητές θεωρούν ότι οι πολύτοκες γυναίκες πρέπει να εξαιρούνται ως δότριες FFP διότι σε πολλές περιπτώσεις ανιχνεύθηκαν στο αίμα τους αντισώματα HLA.<sup>17,27</sup> Άλλοι όμως συγγραφείς ισχυρίζονται ότι η εξαίρεση αυτών των γυναικών δεν δικαιολογείται.<sup>44</sup> Η διαφορά αυτή απόψεων αντανακλάται και στη στρατηγική που ακολουθείται διεθνώς. Στη Βρετανία από το 2003 λαμβάνεται FFP μόνον από άνδρες δότες ενώ σε άλλες χώρες δεν τηρείται η ίδια αρχή.<sup>17,27</sup>

Το 2009, η Διεθνής Εταιρεία μεταγγίσεως αίματος (International Society for blood transfusion) εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες για τον μαζικό έλεγχο των αιμοδοτών ως προς τα αντιλευκοκυτταρικά αντισώματα. Ο έλεγχος αφορά σε γυναίκες με ιστορικό κυήσεων, άτομα που έχουν υποβληθεί σε μεταγγίσεις ή μεταμόσχευση και περιλαμβάνει αντισώματα έναντι HNA (HNA-1a, HNA-1b, HNA<sub>2</sub>,



Εικόνα 1. Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης TRALI-TACO

HNA3 $\alpha$ ) και HLA τάξεως I και II. Από δότες θετικούς στα ανωτέρω αντισώματα δεν θα πρέπει να λαμβάνονται παράγωγα αίματος που περιέχουν μεγάλη ποσότητα πλάσματος, ενώ από αυτούς που είναι θετικοί στο anti-HNA-3 $\alpha$  δεν πρέπει να λαμβάνονται ούτε συμπυκνωμένα ερυθρά.<sup>17</sup>

9.3. Ο ρόλος της αποθήκευσης των ερυθρών

Κατά τη διάρκεια της αποθήκευσής τους τα ερυθρά αιμοσφαίρια υποβάλλονται σε μια σειρά βιολογικών και βιοχημικών αλλαγών που αναφέρονται ως «αλλοιώσεις αποθήκευσης» (storage lesion). Σε πειραματικές μελέτες *in vitro* διαπιστώθηκε ότι οι μεσολαβητές που συγκεντρώνονται στα αποθηκευμένα ερυθρά (βιοδραστικά λιπίδια και το υδατοδιαλυτό CD<sub>4</sub>OL) αλληλεπιδρούν με τα ουδετερόφιλα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα και προάγουν την αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών που παρατηρείται στο TRALI.<sup>45</sup> Ιδιαίτερα σε ασθενείς με σήψη ή τραύμα θεωρείται ότι η χορήγηση νεότερων ηλικιακά μονάδων αίματος είναι προστατευτική.

9.4. Χρήση πλυμένων παραγώγων αίματος

Η απομάκρυνση του υπερκείμενου (supernatant) πλάσματος σε λευκαφαιρούμενα ερυθρά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια αμέσως πριν τη μετάγγιση συσχετίστηκε με μηδενική εμφάνιση TRALI. Συγκεκριμένα καταγράφηκαν 11 περιπτώσεις TRALI μετά από 309.161 μεταγγιζόμενες μονάδες ερυθρών και αιμοπεταλίων που είχαν υποστεί λευκαφαίρεση αλλά όχι πλύση, έναντι κανενός περιστατικού μετά από μετάγγιση 97.445 πλυμένων παραγώγων αίματος.<sup>46</sup> Συνεπώς, σχετικά ανέξοδες τεχνικές όπως η απομάκρυνση του πλάσματος και το πλύσιμο με φυσιολογικό ορό συμβάλουν στην ελάττωση εμφάνισης του συνδρόμου.

9.5. Χορήγηση αίματος και παραγώγων με αυστηρά κριτήρια

Από τη βιβλιογραφία προκύπτει ότι οι οδηγίες για τις μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων δεν τηρούνται και οι ασθενείς μεταγγίζονται σε υψηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης, αιμοπεταλίων

και χαμηλότερο INR από το προτεινόμενο εύρος τιμών.<sup>2,43</sup> Συνεπώς, μετάγγιση αίματος και παραγών πρέπει να γίνεται όταν είναι πράγματι απαραίτητη και με απόλυτες ενδείξεις σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες.

Συνιστάται επίσης αντικατάσταση της χορήγησης FFP με βιταμίνη Κ ή PCC (Prothrombin complex concentration) για την αναστροφή της δράσης των κουμαρινικών αντιπηκτικών.<sup>27</sup>

#### 9.6. Αποκλεισμός δοτών

Αυτονόητο θεωρείται ότι αιμοδότες των οποίων το αίμα ή τα παράγωγά τους ενοχοποιήθηκαν στο παρελθόν για πρόκληση TRALI πρέπει να αποκλείονται διά βίου ως αιμοδότες.<sup>27</sup>

#### 9.7. Αναφορά περιστατικών

Όλα τα περιστατικά πρέπει να αναφέρονται στην αιμοδοσία και να καταγράφονται.

Όσον αφορά στην πρόληψη του TACO ισχύουν τα εξής:

- Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στους υπερήλικες και σε ασθενείς πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια ή προϋπάρχουσα επηρεασμένη λειτουργικότητα αριστεράς κοιλίας.<sup>32</sup>
- Η μετάγγιση να γίνεται υπό παρακολούθηση από το νοσηλευτικό προσωπικό τουλάχιστον τα πρώτα 30 min ώστε να γίνουν άμεσα αντιληπτά τα πρώτα συμπτώματα υπερφόρτωσης που είναι συνήθως υπέρταση και ταχυκαρδία.
- Ο μεγάλος όγκος αίματος και παραγών καθώς και ο γρήγορος ρυθμός χορήγησης πρέπει όσο το δυνατόν να αποφεύγονται. Αν και η AABB (American Association of Blood Banks) συνιστά ρυθμό χορήγησης 150–300 mL/h για

τη μετάγγιση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, οι περισσότεροι συγγραφείς θεωρούν ασφαλέστερο χαμηλότερο ρυθμό.<sup>17,43</sup> Η Αμερικανική Αναισθησιολογική Εταιρεία και η Βρετανική Αιματολογική Εταιρεία συνιστούν η δόση του FFP να μην υπερβαίνει τα 10–15 mL/g.<sup>43</sup>

Τέλος, η χορήγηση διουρητικών πριν τη μετάγγιση δεν έχει αποδειχθεί προστατευτική. Σε μια μελέτη η οποία δημοσιεύθηκε το 2009, το 40% των ασθενών έλαβε διουρητική θεραπεία χωρίς να αποτραπεί η εμφάνιση TACO.<sup>32</sup>

### 10. Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η θεραπεία του TRALI είναι κυρίως υποστηρικτική και περιλαμβάνει τη χορήγηση O<sub>2</sub> ή σε βαρύτερες περιπτώσεις μηχανικό αερισμό με στρατηγική «προστατευτικού αερισμού» (lung protective ventilation) όπως στο ARDS. Βιβλιογραφικές αναφορές υποστηρίζουν τη χορήγηση κορτικοειδών ή προσταγλανδίνης E<sub>1</sub>, των οποίων η χρησιμότητα δεν έχει αποδειχθεί.<sup>27,45</sup> Τα διουρητικά δεν έχουν θέση στη θεραπεία του TRALI ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από υπόταση και απαιτεί τη χορήγηση όγκου.<sup>27</sup> Το καθοριστικότερο βήμα στην αντιμετώπιση του συνδρόμου είναι η έγκαιρη και σωστή διάγνωση.

Όσον αφορά στο TACO, συνιστάται άμεση διακοπή της μετάγγισης, υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας με χορήγηση O<sub>2</sub> ή μηχανικό αερισμό αναλόγως της βαρύτητας και διουρητική αγωγή στην οποία συνήθως υπάρχει πολύ καλή ανταπόκριση.<sup>32</sup> Η γνώση των παραγόντων κινδύνου, η τήρηση των προληπτικών μέτρων και η έγκαιρη αναγνώριση αποτελούν θεμελιώδη λίθο στη διαχείριση του συνδρόμου.

### Βιβλιογραφία

1. Corwin HL, Gettinger A et al. The CRIT Study: Anemia and Blood transfusion in the critically ill-current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004, 32:39–52
2. Jean-Louis V, Piagnerelli M. Transfusion in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006, 34:96–100
3. FDA. Fatalities reported to FDA following blood collection and transfusion. Annual summary for fiscal year 2010. Available from: URL <http://www.fda.gov/downloads/BioLogicsBloodVaccine/s/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/UCM254860.pdf>
4. Barnard R. Indiscriminate transfusion: A critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions. *NY State J Med* 1951, 51:2399–2402
5. Brittingham TE. Immunologic studies on leucocytes. *Vox Sang* 1957, 2:242–248
6. Phillips E, Fleischner FG. Pulmonary edema in the course of a blood transfusion without overloading the circulation. *Dis Chest* 1966, 50:619–623
7. Ward HN. Pulmonary infiltrates associated with leucoagglutinin transfusion reactions. *Ann Intern Med* 1970, 73:689–694

8. Byrne Jp, Dixon JA. Pulmonary edema following blood transfusion reaction. *Arch Surg* 1971, 102:91–94
9. Kernoff PBA, Durrant IJ, Rizza CR et al. Severe allergic pulmonary edema after plasma transfusion. *Br J Haematol* 1972, 23:777–781
10. Popovsky MA, Abel MD, Moore SB. Transfusion related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. *Am Rev Respir Dis* 1983, 128:185–189
11. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985, 25:573–577
12. Stubbs JR. Transfusion-related acute lung injury, an evolving syndrome: the road of discovery, with emphasis on the role of the Mayo Clinic. *Transf Med Rev* 2011, 25:66–75
13. Marriott HL, Kekwick A. Volume and rate in blood transfusion for the relief in anaemia. *Br Med J* 1940, 1:1043–1046
14. European Haemovigilance Network (EHN): Definition of adverse transfusion events. Available from: <http://www.ehn.org.net>
15. Kleinman S, Caulfield T, Chan P et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: Statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004, 44:1774–1789
16. Robillard P, Hyson C, McCombie N. TRALI, possible TRALI, and respiratory complications of transfusion reported to the Canadian transfusion injuries surveillance system. *Transfusion* 2007, 47:5A–6A
17. Shaz BH, Stowell SR, Hillyer CD. Transfusion-related acute lung injury: from bedside to bench and back. *Blood* 2011, 117:1463–1471
18. Zah T, Mesaric J, Majerik-Kogler V. Review: Transfusion related acute lung injury (TRALI). *Sign Vit* 2009, 4:8–11
19. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003, 101:454–462
20. Toy M, Popovsky MA, Abraham E et al. Transfusion-related acute lung injury: Definition and review. *Crit Care Med* 2005, 33:721–726
21. Marik PE, Corwin HL. Acute lung injury following blood transfusion: expanding the definition. *Crit Care Med* 2008, 36:3080–3084
22. Benson AB, Moss M, Silliman CC. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a clinical review with emphasis on the critically ill. *Br J Haematol* 2009, 147:431–443
23. Henry A, Triulzi D, Yaser M. *Final Diagnosis-Transfusion Associated Circulatory Overload*. Available from: <http://path.upmc.edu/cases>
24. Popovsky MA, Audet AM, Andrzejewski CJr. Transfusion-associated circulatory overload in orthopedic surgery patients, a multi-institutional study. *Immunohematology* 1996, 12:87–89
25. Li G, Rachmale S, Kojicic M, Shahjehan K et al. Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion* 2011, 51:338–343
26. Rana R, Fernandez-Perez E, Khan SA. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion* 2006, 46:1478–1483
27. Shander A, Popovsky MA. Understanding the consequences of transfusion-related acute lung injury. *Chest* 2005, 128:598S–604S
28. Wallis JP. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) – under-diagnosed and under-reported. *Br J Anaesth* 2003, 90:573–575
29. TACO versus TRALI. Available from: [www.haabb.org/images/2011](http://www.haabb.org/images/2011)
30. Narick C, Triulzi DJ, Yazer MH. Transfusion-associated circulatory overload after plasma transfusion. *Transfusion* 2012, 52:160–165
31. Vlaar APJ, Binnekade JM, Prins D et al. Risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill: A nested-case-control study. *Crit Care Med* 2010, 38:771–778
32. Moore SB. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Clinical presentation, treatment, and prognosis. *Crit Care Med* 2006, 34:114–117
33. Toy P, Gajic O. Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Anesth Analg* 2004, 99:1623–1624
34. Curtis BR, McFarland JG. Mechanisms of transfusion-related acute lung injury (TRALI): Anti-leukocyte antibodies. *Crit Care Med* 2006, 34:118–123
35. Kleinman SH, Triulzi DJ, Murphy EL et al. The Leukocyte Antibody Prevalence Study-II (LAPS-II): a retrospective cohort study of transfusion-related acute lung injury in recipients of high-plasma-volume human leukocyte antigen antibody-positive or negative components. *Transfusion* 2011, 51:2078–2091
36. Mechanism-Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO). Available from: <http://path.upmc.edu/cases/case>
37. Gajic O, Gropper MA, Hubmayr RD. Pulmonary edema after transfusion: How to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006, 34:109–113
38. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. The American European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149:818–824
39. Zhou L, Giacherio D, Cooling L et al. Use of B-natriuretic peptide as a diagnostic marker in the differential diagnosis of transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion* 2005, 45:1056–1063
40. Li G, Daniels CE, Kolicic M et al. The accuracy of natriuretic peptides (BNP and NT-pro-BNP) in the differentiation between transfusion related acute lung injury (TRALI) and transfusion related circulatory overload (TACO) in the critically ill. *Transfusion* 2009, 49:13–20
41. Blumberg N, Heal JM, Gettings K et al. An association between decreased cardiopulmonary complications (TRALI and TACO) and implementation of universal leukoreduction of blood transfusions. *Transfusion* 2010, 50:2738–2744
42. Petraszko T. Prevention-Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI). Canadian Blood Services. Transfusion Medicine. Available from: <http://www.transfusionmedicine.ca/resources>
43. Densmore TL, Goodnough LT, Ali S et al. Prevalence of HLA sensitization in female apheresis donors. *Transfusion* 1999, 39:103–106
44. Lelubre C, Piagnerelli M, Vincent JL. Association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality in adult patients: myth or reality? *Transfusion* 2009, 49:1384–1394
45. Blumberg N, Sime PJ, Phipps RP. The mystery of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2011, 51:2054–2057

## Λεμφοίδημα άνω άκρου Προσέγγιση μιας συχνής, άγνωστης νόσου

Ευ.Π. Δημακάκος

Αγγειολογικό Ιατρείο, Ογκολογική Μονάδα, Γ΄ Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Το λεμφοίδημα –ένα από τα πιο γνωστά και συχνά νοσήματα των λεμφικών παθήσεων– είναι μια σοβαρή και χρόνια νόσος η οποία από τη στιγμή της εμφάνισής της, ειδικότερα σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, δημιουργεί έντονα ψυχολογικά προβλήματα που έχουν να κάνουν με την αισθητική του άκρου, την κατάθλιψη και την αλλαγή του τρόπου ζωής των ασθενών επηρεάζοντας σημαντικότερα την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Λεμφοίδημα ονομάζεται η μη φυσιολογική συσσώρευση υγρού πλούσιου σε πρωτεΐνες στον μεσοκυττάριο χώρο, το οποίο δημιουργεί χρόνια φλεγμονή και ίνωση στους υπερεκείμενους ιστούς. Το λεμφοίδημα χωρίζεται σε πρωτοπαθές και δευτεροπαθές ενώ η θεραπεία του είναι κυρίως συντηρητική και λιγότερο χειρουργική. Ο στόχος της συντηρητικής θεραπείας είναι να βελτιώσει την κινητικότητα και την αισθητική του άκρου, να προστατέψει από λοιμώξεις και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Η καλύτερη όμως θεραπεία του λεμφοιδήματος είναι η πρόληψή του: όσο πιο γρήγορα αρχίσει η θεραπεία του λεμφοιδήματος τόσο καλύτερη είναι η πρόγνωση του ασθενούς

**Λέξεις ευρετηρίου:** Λεμφοίδημα, καρκίνος μαστού, θεραπεία λεμφοιδήματος.

### 1. Εισαγωγή

Το 2005, στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής εκτιμήθηκε ότι θα διαγνωσθεί καρκίνος του μαστού σε 211.000 γυναίκες, ενώ 40.000 από αυτές θα πεθάνουν από το παραπάνω νόσημα. Η θεραπεία του καρκίνου του μαστού περικλείει τη

Αλληλογραφία: Ευ.Π. Δημακάκος, Αισώπου 10, 151 22 Μαρούσι, Αθήνα  
e-mail: edimakakos@yahoo.gr

## Lymphedema of upper extremities Is it a new enemy?

E.P. Dimakakos

Vascular Unit, Oncology Department, 3rd Internal Medicine Clinic, Medical School, University of Athens, “Sotiria” General Hospital of Athens, Athens, Greece

**ABSTRACT** It is a fact that the human lymphatic system has been neglected by the medical community all over the world. Lymphedema, one of the most known lymphatic diseases, can be an important problem for the patient with breast cancer as well as for the health system because it is a chronic situation. This chronic condition consists a severe financial, social and psychological burden on the patient and his family. Lymphedema is an abnormal accumulation of protein rich protein fluid in the interstitium which causes chronic inflammation and reactive fibrosis of the affected tissues. Lymphedema is distinguished into primary and secondary lymphedema. The treatment of lymphedema is mainly conservative. If the conservative treatment fails there is the surgical treatment. The goals of complete decongestive therapy are to restore mobility, to prevent the infection, to improve cosmetic, to improve psychosocial morbidity and to improve quality of life. But the best treatment is: the earlier treatment begins after the onset of lymphedema, the better the prognosis is for the patient.

**Key words:** Lymphedema, breast cancer, treatment of lymphedema.

χειρουργική, την ακτινοβολία, τη χημειοθεραπεία και την ορμονική θεραπεία. Μια επιπλοκή του καρκίνου του μαστού καθώς και της θεραπείας του είναι η εμφάνιση λεμφοιδήματος στο σύστοιχο άνω άκρο.<sup>1</sup> Το λεμφοίδημα είναι μια σοβαρή νόσος η οποία από τη στιγμή της εμφάνισής της δημιουργεί όχι μόνο έντονα ψυχολογικά προβλή-

Corresponding author: E.P. Dimakakos, 10 Aisopou street, GR-151 22 Marousi, Athens, Greece  
e-mail: edimakakos@yahoo.gr

ματα που έχουν να κάνουν με την αισθητική του άκρου, αλλά και κατάθλιψη και μεταβολή του τρόπου ζωής, καθώς και των σχέσεων με τους άλλους ανθρώπους, επηρεάζοντας σημαντικότερα την ποιότητα ζωής της ασθενούς. Δυστυχώς όμως, η παραπάνω επιπλοκή συχνά υποεκτιμάται από τους ιατρούς και τους επαγγελματίες υγείας παγκοσμίως και ιδιαίτερα στη χώρα μας. Οι ασθενείς αισθάνονται αγανάκτηση, στεναχώρια και απογοήτευση καθώς ανακαλύπτουν ότι θα μπορούσε να προληφθεί, και πως τώρα που έχουν το πρόβλημα, δεν έχουν κάποιον ειδικό να τους συμβουλέψει και να τους καθοδηγήσει.<sup>2</sup>

## 2. Πώς εμφανίζεται το λεμφοίδημα;

Οι λειτουργίες του λεμφικού συστήματος είναι η επιστροφή των πρωτεϊνών στο καρδιαγγειακό σύστημα, η μετακίνηση του υγρού από τον διάμεσο χώρο, η μεταφορά του λίπους διαμέσου των εντερικών λεμφαγγείων και οι ανοσολογικές ιδιότητες. Το λεμφικό σύστημα αποτελείται από το επιπολής και το εν τω βάθει λεμφικό σύστημα και συλλέγει τη λέμφο από το δέρμα, τον υποδόριο ιστό, τους μυς και τα οστά. Το λεμφικό υγρό αποτελείται από νερό, πρωτεΐνες, κύτταρα, τοξίνες και υπολείμματα ουσιών. Η λέμφος παροχετεύεται με τα λεμφαγγεία προς την κυκλοφορία αίματος διαμέσου του θωρακικού πόρου. Όταν το λεμφικό σύστημα δεν λειτουργεί σωστά τότε το υγρό συσσωρεύεται στον διάμεσο χώρο και αυξάνεται η ωσμωτική πίεση, με αποτέλεσμα το οίδημα και τη διόγκωση του άκρου. Λεμφοίδημα είναι η μη φυσιολογική συσσώρευση πλούσιου σε πρωτεΐνες υγρού στον διάμεσο χώρο, το οποίο δημιουργεί χρόνια φλεγμονή και αντιδραστική ίνωση των σύστοιχων ιστών.<sup>3</sup> Έτσι, το λεμφοίδημα οδηγεί σταδιακά σε αύξηση του βάρους του άκρου, μείωση της κινητικότητάς του, πόνο, αδυναμία, δυσκαμψία και τέλος σε απώλεια της λειτουργικότητάς του.

## 3. Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην εμφάνιση του λεμφοιδήματος στο άνω άκρο είναι το είδος της χειρουργικής αφαίρεσης των μασχαλιαίων λεμφαδένων, ο αριθμός των αφαιρεθέντων

λεμφαδένων, το μετεγχειρητικό αιμάτωμα, η λοίμωξη, η περιοχή του σώματος και η ποσότητα της θεραπευτικής ακτινοβολίας, η παχυσαρκία, η μικρή κινητοποίηση του άκρου και η εξωτερική συνεχόμενη πίεση του άκρου.<sup>4</sup>

Το λεμφοίδημα διακρίνεται σε πρωτοπαθές και δευτεροπαθές λεμφοίδημα. Το λεμφοίδημα στον καρκίνο του μαστού ανήκει στο δευτεροπαθές λεμφοίδημα και διακρίνεται σε οξύ και χρόνια. Το οξύ λεμφοίδημα παρουσιάζεται στους πρώτους 18 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση ή τη θεραπευτική ακτινοβολία. Το χρόνια λεμφοίδημα ακολουθεί μια ύπουλη προοδευτική και γενικά μη αναστρέψιμη διαδρομή κατά την οποία το άκρο γίνεται οίδηματώδες, παχύ, σκληρό και ινώδες και μπορεί να φτάσει μέχρι την ελεφαντίαση. Η βιβλιογραφία αναφέρει ότι περίπου 75% των περιπτώσεων χρόνιου λεμφοιδήματος θα εμφανιστούν μέσα σε τρία χρόνια από τη χειρουργική αντιμετώπιση.<sup>5</sup>

Όπως προαναφέρθηκε, η εμφάνιση του λεμφοιδήματος εξαρτάται από τον αριθμό των αφαιρεθέντων μασχαλιαίων λεμφαδένων τη στιγμή της χειρουργικής αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού. Σε μια μελέτη παρακολούθησης διαπιστώθηκε 29% μεταστατική επίπτωση στους επιχώριους λεμφαδένες κατά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού.<sup>6</sup> Παλαιότερες εργασίες αναφέρουν την εμφάνιση του λεμφοιδήματος, μετά από ριζική μαστεκτομή (όπου αφαιρούνται τα επίπεδα I, II και III των μασχαλιαίων λεμφαδένων) να κυμαίνεται από 30% έως 60%.<sup>7</sup> Δύο μεγάλες μελέτες έδειξαν ότι η εμφάνιση του λεμφοιδήματος μειώθηκε δραματικά, σε επίπεδα μεταξύ 6–30%, με την τροποποιημένη μαστεκτομή, δηλαδή αφαίρεση των επιπέδων I και II των μασχαλιαίων λεμφαδένων.<sup>8,9</sup>

Οι Schunemann et al διαπίστωσαν, σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ριζική μαστεκτομή, τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή και διατήρηση του μαστού, μείωση της αναλογίας εμφάνισης του λεμφοιδήματος από το 44% στο 29% και στο 10,1%, αντίστοιχα.<sup>10</sup> Επιπλέον με την αφαίρεση του φρουρού αδένου η εμφάνιση λεμφοιδήματος στο άνω άκρο μετά τη χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού μειώθηκε ακόμη περισσότερο.<sup>11</sup> Μια πρόσφατη μελέτη που σύγκρινε τη

ριζική μαστεκτομή και την αφαίρεση του φρουρού αδένου ακολουθούμενη από ριζική μαστεκτομή εάν τα αποτελέσματα των λεμφαδένων ήταν θετικά για μετάσταση, έδειξε σημαντική μείωση της εμφάνισης λεμφοιδήματος της τάξης του 70% στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αφαίρεση του φρουρού αδένου σε σχέση με αυτούς που υποβλήθηκαν σε ριζική μαστεκτομή.<sup>12</sup> Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι ακόμα και εάν αφαιρείται ο φρουρός αδένου από έμπειρο χειρουργό, οι πιθανότητες λανθασμένης αρνητικής απάντησης είναι περίπου 12%.<sup>13</sup> Νεότερες μελέτες αναφέρουν ότι 6,9–22% των γυναικών που θα τους αφαιρεθεί ο φρουρός αδένου θα τους αναπτυχθεί λεμφοίδημα.<sup>14</sup>

Όμως και η ακτινοβολία στη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού παίζει σημαντικό ρόλο για την ανάπτυξη λεμφοιδήματος τόσο στο στήθος όσο και στο άνω άκρο. Σε πολλές περιπτώσεις η ακτινοβολία στη μασχालιά ή/και στην υποκλείδια περιοχή συστήνεται ιδιαίτερα όταν υπάρχει υψηλός κίνδυνος υποτροπής. Συνήθως η δοσολογία της ακτινοβολίας προς τους λεμφαδένες είναι περίπου 5000 cGy. Μετά την τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή η επιπλέον λεμφαδενική θεραπευτική ακτινοβολία έδειξε να αυξάνει την εμφάνιση του λεμφοιδήματος κατά 6–8% σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν μόνο χειρουργικά. Οι ασθενείς που εμφανίζουν λεμφοίδημα μετά την τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή και την επιπλέον λεμφαδενική θεραπευτική ακτινοβολία φτάνουν το 9–40%.<sup>15</sup>

#### 4. Κλινική εικόνα και διάγνωση του λεμφοιδήματος

Τα συμπτώματα που παρουσιάζονται στην ασθενή που έχει ή πρόκειται να αναπτύξει λεμφοίδημα είναι ήπια δυσφορία και αίσθημα ότι το άκρο είναι γεμάτο, πλήρες. Οίδημα το οποίο άλλοτε αρχίζει από το ύψος του ώμου και άλλοτε από την άκρη χείρα, δυσκινησία της άρθρωσης του ώμου ή/και του αγκώνα, πόνος και δερματικές αλλαγές είναι τα συχνότερα συμπτώματα στα μεταγενέστερα στάδια του λεμφοιδήματος.

Η πιο κοινή μέτρηση του λεμφοιδήματος είναι η μέτρηση της περιμέτρου του άνω άκρου 10 cm

πάνω και κάτω από το ωλέκραιο. Οι παραπάνω μετρήσεις πρέπει να γίνονται προεγχειρητικά και ανά τακτά χρονικά διαστήματα μετεγχειρητικά. Αύξηση >2 cm, περιμετρικά, σε σχέση με την προεγχειρητική μέτρηση ή αύξηση >2 cm μεταξύ του άκρου που έχει πάθηση και του άκρου που δεν έχει πάθηση, θέτει τη διάγνωση του λεμφοιδήματος.<sup>16</sup>

Όμως αυτό που δεν πρέπει να ξεχνά ο ιατρός είναι ότι πριν θέσει τη διάγνωση του λεμφοιδήματος πρέπει να αποκλείσει άλλες παθήσεις οι οποίες εάν δεν διαγνωστούν εγκαίρως θα επιδεινωθούν ραγδαία ή θα επιφέρουν τον θάνατο, όπως η υποτροπή του όγκου, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση του άνω άκρου και το σύνδρομο Treves-Stewart, το γνωστό λεμφαγγειοσάρκωμα, η επίπτωση του οποίου είναι ευτυχώς μικρότερη του 0,09%.<sup>17</sup> Για τον παραπάνω λόγο υπάρχουν απεικονιστικές εξετάσεις οι οποίες μπορούν να θέσουν την υποψία ή τη διάγνωση του λεμφοιδήματος και ταυτόχρονα να αποκλείσουν άλλες παθήσεις, όπως το έγχρωμο duplex υπερηχογράφημα των φλεβών, η αξονική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία, η βιοψία, η λεμφοαγγειογραφία και το σπινθηρογράφημα λεμφαγγείων. Το σπινθηρογράφημα λεμφαγγείων θεωρείται η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση του λεμφοιδήματος και είναι ασφαλές και πιο αποτελεσματικό γιατί μπορεί να διακρίνει το λεμφοίδημα από το λιποίδημα ή το φλεβικό οίδημα. Το πλεονέκτημα του σπινθηρογραφήματος των λεμφαγγείων είναι ότι μπορεί να απεικονίσει τους διαδρόμους παροχέτευσης του λεμφικού υγρού, το παράπλευρο δίκτυο, την παλινδρόμηση του υγρού καθώς και τα θεραπευτικά αποτελέσματα της χειρουργικής αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, η ευαισθησία της παραπάνω τεχνικής ποικίλλει μεταξύ 73–97% διότι δεν υπάρχει συγκεκριμένο πρωτόκολλο.<sup>1</sup>

#### 5. Σταδιοποίηση του λεμφοιδήματος

Αρχικά υπάρχει το υποκλινικό στάδιο (στάδιο 0) όπου έχει μειωθεί η μεταφορική ικανότητα του λεμφικού συστήματος χωρίς όμως κλινικές εκδηλώσεις. Στο πρώτο στάδιο το οίδημα είναι έκδηλο, ζυμώδες και μειώνεται με την ανύψωση του

άκρου. Στο δεύτερο στάδιο το οίδημα δεν είναι πια ζυμώδες, δεν μειώνεται με την ανύψωση του άκρου και υπάρχει ίνωση του συνδετικού ιστού. Το τρίτο στάδιο είναι η ελεφαντίαση.<sup>3</sup>

## 6. Αντιμετώπιση του λεμφοιδήματος

Από τη στιγμή που η ασθενής με καρκίνο του μαστού έχει διαγνωσθεί ότι πάσχει από λεμφοίδημα, τότε επιβάλλεται να έρθει σε επικοινωνία άμεσα με τον εξειδικευμένο ιατρό ώστε να της παράσχει τη θεραπεία που πρέπει. Σύμφωνα με τις παγκόσμιες οδηγίες, η θεραπεία με τα καλύτερα αποτελέσματα είναι η CDT (complete decongestive physiotherapy). Η θεραπεία χωρίζεται σε δύο στάδια, το εντατικό στάδιο που αρκεί τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες με δύο συνεδρίες την ημέρα και το στάδιο συντήρησης ώστε να διατηρηθούν τα αποτελέσματα που επιτεύχθηκαν στο πρώτο στάδιο. Το πρώτο στάδιο αποτελείται από τη φροντίδα του δέρματος και των ονύχων, τη χειρομαλακτική παροχέτευση του λεμφικού υγρού, τις πολλαπλές ειδικές περιδέσεις του άκρου, τις ειδικές ασκήσεις γυμναστικής και την εκμάθηση των παραπάνω στην ασθενή και στο περιβάλλον της. Το δεύτερο στάδιο γίνεται στο σπίτι της ασθενούς όπου ισχύουν τα ίδια με το πρώτο στάδιο μόνο που στη θέση της περιδέσεως η ασθενής φέρει ελαστικό γάντι. Επειδή το λεμφοίδημα είναι μια χρόνια νόσος, η ασθενής οφείλει να παρακολουθείται τακτικά από τον ιατρό της και πολλές φορές, εάν χρειαστεί, να επαναλάβει το πρώτο εντατικό στάδιο. Απαγορεύεται να γίνει η παραπάνω θεραπεία εάν οι ιατροί, οι φυσικοθεραπευτές και οι γυμναστές δεν είναι ειδικά εκπαιδευμένοι, γιατί το αποτέλεσμα θα είναι επιδείνωση της πάθησης της ασθενούς. Με τη χειρομαλακτική παροχέτευση του λεμφικού υγρού επιτυγχάνεται η διέγερση των αδρανοποιημένων λεμφαγγείων ώστε να συσπαστούν και να προωθήσουν το λεμφικό υγρό προς τα υγιή λεμφαγγεία και τους λεμφαδένες και ταυτόχρονα να μαλακώσουν οι σκληρίες και οι ίνωσεις του συνδετικού ιστού. Η πολλαπλή περιδέση με ειδικούς επιδέσμους του άκρου έχει σαν σκοπό να διατηρήσει το αποτέλεσμα της χειρομαλακτικής παροχέτευσης του λεμφικού υγρού και ταυτόχρονα να την επαυξήσει, προκαλώντας

παθητική παροχέτευση. Οι ειδικές ασκήσεις γυμναστικής αποσκοπούν, στο να ενεργοποιήσουν και βοηθήσουν τη ροή του λεμφικού υγρού με τις επαναλαμβανόμενες κινήσεις σύσπασης και χαλάρωσης των μυών. Οι ασκήσεις πρέπει να είναι εξατομικευμένες για κάθε ασθενή. Στο δεύτερο στάδιο η ασθενής πρέπει να συνεχίσει τη θεραπεία στο σπίτι και στη θέση της περιδέσεως να χρησιμοποιήσει τα ειδικά ελαστικά γάντια πίεσης 30–50 mmHg.<sup>18</sup> Επιτυχημένες θεραπείες θεωρούνται οι θεραπείες οι οποίες πετυχαίνουν μείωση του οιδήματος πάνω από 50% του αρχικού οιδήματος. Πρέπει να τονιστεί η αποτυχία της θεραπείας όταν ο ιατρός ακολουθήσει μόνο ένα ή δύο από τα παραπάνω συστατικά της CDT (περίδεση ή γυμναστική ή χειρομαλακτική παροχέτευση), όπως αναφέρουν διάφορες μελέτες.<sup>19</sup>

Άλλες βοηθητικές θεραπείες είναι οι συσκευές αυτόματης συμπίεσης και αποσυμπίεσης του άκρου. Πρέπει να χρησιμοποιούνται με σύνεση και υπό την επίβλεψη ειδικά εκπαιδευμένου ιατρού, επειδή η χρήση τους έχει σημαντικές αντενδείξεις, όπως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή φλεγμονή του άκρου. Επίσης, συντελούν στην καταστροφή των επιφανειακών λεμφαγγείων ή στη λανθασμένη παροχέτευση του λεμφικού υγρού στον σύστοιχο μαστό ή στο αντίστοιχο τμήμα του θώρακα όπου έχει γίνει η μαστεκτομή, με συνέπεια η περιοχή να γίνει οιδηματώδης και τελικά να επιδεινωθεί η κατάσταση της ασθενούς.<sup>20</sup>

Στη θεραπεία του λεμφοιδήματος μπορούν να βοηθήσουν τα αντιβιοτικά και τα αντιφλεγμονώδη όταν υπάρχει φλεγμονή του άκρου, ενώ ελάχιστα έως καθόλου βοηθούν οι βενζοπυρόνες, τα φλαβονοειδή και τα διουρητικά.

Εκτός από τη συντηρητική θεραπεία στο σχετιζόμενο με τον καρκίνο του μαστού λεμφοίδημα υπάρχει και η χειρουργική. Η χειρουργική θεραπεία ενδείκνυται μόνο μετά από τρεις συνεχόμενες αποτυχημένες θεραπείες με την CDT και αποσκοπεί στην προώθηση της λέμφου διαμέσου των φλεβο-λεμφαδενικών αναστομών ή των φλεβο-λεμφαγγειακών αναστομών καθώς και με τις μεταμοσχεύσεις λεμφαγγείων από εξειδικευμένο και κατάλληλα εκπαιδευμένο ιατρικό προσωπικό.<sup>21</sup>

Η καλύτερη θεραπεία όμως είναι η πρόληψη. Γνωρίζοντας η ασθενής τι πρέπει να κάνει, τι να αποφύγει και πότε πρέπει να συμβουλευτεί τον ιατρό της προλαμβάνει την ανάπτυξη του λεμφοιδήματος, μιας επιπλοκής με απρόβλεπτες συνέπειες. Η ασθενής πρέπει να ενημερώνεται ότι πρέπει να μην πάρει βάρος, να αποφεύγει αιμοληψίες και ενέσεις στο άκρο που έχει γίνει η χειρουργική επέμβαση ή η ακτινοβολία, να μη φορά στενά ρούχα ή κοσμήματα, να μη σηκώνει βαριά αντικείμενα, να προσέχει να μη γρατσουνίσει το προσβεβλημένο άκρο ώστε να μη μολυνθεί και όταν παρατηρήσει ελαφρό οίδημα ή ερυθρότητα στο άκρο να έρθει γρήγορα σε επικοινωνία με τον εξειδικευμένο ιατρό της. Επιτρέπεται και επιβάλλεται να είναι δραστήρια και κοινωνική. Πρέπει να τονιστεί και να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που θα διαγνωσθούν και θα αντιμετωπιστούν άμεσα έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες για γρήγορη και αποτελεσματική ανάρρωση από τους ασθενείς οι

οποίοι δεν θα δώσουν δυστυχώς την πρόπουσα σημασία στην πάθησή τους.<sup>4</sup>

## 7. Επίλογος

Ο αυξανόμενος αριθμός των επιβιωσάντων ασθενών με καρκίνο του μαστού καθώς και το γεγονός ότι αυξάνει η επίπτωση εμφάνισης του λεμφοιδήματος κάθε χρόνο μετά την αρχική αντιμετώπιση του καρκίνου έχει ως αποτέλεσμα η παραπάνω επιπλοκή του καρκίνου να εμφανίζεται ολοένα και περισσότερο με βαριά σωματικά και ψυχολογικά προβλήματα και με επιδείνωση της ποιότητας της ζωής της ασθενούς. Οι ιατροί και οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να γνωρίζουν ότι το λεμφοίδημα σημαίνει πολλά περισσότερα από ένα απλό οίδημα του άκρου και οφείλουν να συμβουλευθούν γρήγορα και άμεσα την ασθενή ώστε να καθοδηγηθεί, κάνοντας σωστή πρόληψη και θεραπεία της πάθησής της.

## Βιβλιογραφία

- Rosalyn M, Morrell RM, Halyard MY et al. Breast cancer-related lymphedema. *Mayo Clin Proc* 2005, 80:1480–1484
- Ridner SH. Breast cancer treatment-related lymphedema-A continuing problem. *J Support Oncol* 2006, 4:389–390
- Foeldi M, Foeldi E. *Textbook of Lymphology*. Urban and Fischer Verlag, Munchen Germany, 2003:232–241
- Golshan M, Smith B. Prevention and management of arm lymphedema in the patient with breast cancer. *J Support Oncol* 2006, 4:381–386
- Petrek JA, Senie RT, Peters M et al. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer* 2001, 92:1368–1377
- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2000*. Bethesda, Md, National Cancer Institute, 2003
- Nikannen TA, Vanharanta H, Helenius-Reunanen H. Swelling of the upper extremity, function and muscle strength of shoulder joint following mastectomy combined with radiotherapy. *Ann Clin Res* 1978, 10:273–279
- Paci E, Cariddi A, Barchielli A et al. Long-term sequelae of breast cancer surgery. *Tumori* 1996, 82:321–324
- Ball AB, Waters R, Fish S, Thomas JM. Radical axillary dissection in the staging and treatment of breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1992, 74:126–129
- Schunemann H, Willich N. Lymphedema after breast cancer: a study of 5868 cases (in German). *Dtsch Med Wochenschr* 1997, 122:536–541
- Armer J, Fu MR, Wainstock JM et al. Lymphedema following breast cancer treatment, including sentinel lymph node biopsy. *Lymphology* 2004, 37:73–91
- Purushotham AD, Upponi S, Klevenstath MB et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005, 23:4312–4321
- Kelley MC, Hansen N, McMasters KM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2004, 188:49–61
- Wilke LG, McCall LM, Whitworth PW et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 2006, 13:491–500
- Ragaz J, Jackson SM, Le N et al. Auxiliary radiotherapy and chemotherapy in node positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997, 337:956–962
- Petrek JA, Pressman PI, Smith RA. Lymphedema: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2000, 50:292–307
- Leduc O, Leduc A, Bourgeois P et al. The physical treatment of upper limb edema. *Cancer* 1998, 83:2835–2839
- Cheville AL, McGarvey CL, Petrek JA et al. Lymphedema management. *Semin Radiat Oncol* 2003, 13:290–301
- Andersen L, Hojris I, Erlandsen M et al. Treatment of breast-cancer-related lymphedema with or without manual lymphatic drainage. *Acta Oncol* 2000, 39:399–405
- Rockson SG, Miller LT, Senie R et al. American Cancer Society Lymphedema Workshop. Workgroup III: diagnosis and management of lymphedema. *Cancer* 1998, 83(Suppl Am 12):2882–2885
- Campisi C, Davini D, Bellini C et al. Lymphatic microsurgery for the treatment of lymphedema. *Microsurgery* 2006, 26:65–69

Ιατρική 2012, 101(5):347–361

Iatriki 2012, 101(5):347–361

## CD138 (syndecan 1) και καρκίνος Από το εργαστήριο στην κλινική πράξη

Μ. Παλαιολόγου,<sup>1</sup> Ι. Δελλαδέτσιμα,<sup>2</sup>  
Ντ.Γ. Τηνιακού<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας, <sup>2</sup>Α' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Το CD138 (syndecan-1, Sdc-1) ανήκει στην οικογένεια των syndecan, διαμεμβρανικών πρωτεογλυκανών θεικής ηπαρίνης (heparin sulfate proteoglycans, HSPGs), οι οποίες παίζουν ρόλο στις αλληλεπιδράσεις του κυττάρου με άλλα κύτταρα και με το εξωκυττάριο στρώμα. Φυσιολογικά, το CD138 στον ενήλικα εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα και στα πλασματοκύτταρα. Η έκφραση του CD138 μεταβάλλεται σε φλεγμονώδεις και ινωτικές νόσους (νεφρίτιδα, αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, ίνωση σε διάφορα όργανα κ.ά.), στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ενώ, επιπλέον, διαδραματίζει ρόλο σε ιογενείς, βακτηριακές και παρασιτικές λοιμώξεις. Το CD138 εμπλέκεται σε κομβικά μονοπάτια μεταγωγής σήματος που διαταράσσονται στην καρκινογένεση και αφορούν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την απόπτωση, την αγγειογένεση, τη διήθηση και μετάσταση. Η ιστική ανοσοέκφρασή του (επιθηλιακή και των κυττάρων του στρώματος) μεταβάλλεται σε πολλούς τύπους καρκίνου και σχετίζεται με κλινικοπαθολογοανατομικές παραμέτρους και με την πρόγνωση των ασθενών, ενώ η διαλυτή μορφή του CD138 στον ορό προτείνεται ως δείκτης πρόγνωσης για τους ασθενείς με καρκίνωμα του πνεύμονα. Το CD138 αποτελεί ελκυστικό ερευνητικό στόχο για την ανάπτυξη αντικαρκινικής θεραπείας.

**Λέξεις ευρετηρίου:** CD138, syndecan-1, καρκίνωμα, φλεγμονή, διήθηση, μετάσταση, απόπτωση, αγγειογένεση, πρόγνωση.

*Αλληλογραφία:* Ντ.Γ. Τηνιακού, Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Μ. Ασίας 75, 115 27 Γουδί, Αθήνα  
e-mail: dtiniak@med.uoa.gr

## CD138 (syndecan 1) in human carcinoma From bench to clinical practice

Μ. Palaiologou,<sup>1</sup> I. Delladetsima,<sup>2</sup>  
D.G. Tiniakos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Histology & Embryology, <sup>2</sup>1st Department of Pathology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

**ABSTRACT** CD138 (syndecan-1, Sdc-1) is a member of the family of syndecans, which are membrane heparin sulfate proteoglycans, that play role in cell-cell and cell-extracellular matrix interactions. In adult human tissues, CD138 is predominantly expressed in epithelial cells and plasmacells. CD138 immunoexpression is altered in a wide spectrum of benign diseases like inflammatory, infectious and fibrotic diseases (colitis, allergic contact dermatitis, fibrosis in various organs etc), and diabetes mellitus type II. Furthermore, CD138 is involved in molecular pathways that are deregulated during carcinogenesis and are related to cell proliferation, apoptosis, angiogenesis, tumor invasion and metastasis. CD138 epithelial and stromal immunoexpression is altered in various types of cancer, and is frequently correlated with clinico-pathological parameters and patients' prognosis, while the soluble form of CD138 may be used as a prognostic serum biomarker in carcinomas of the respiratory tract. CD138 is an attractive target for the development of anticancer therapy.

**Key words:** CD138, syndecan-1, carcinoma, inflammation, infiltration, metastasis, apoptosis, angiogenesis, prognosis.

*Corresponding author:* D.G. Tiniakos, Laboratory of Histology & Embryology, Medical School, University of Athens, 75 M. Asias street, GR-115 27 Goudi Athens, Greece  
e-mail: dtiniak@med.uoa.gr

## 1. Εισαγωγή

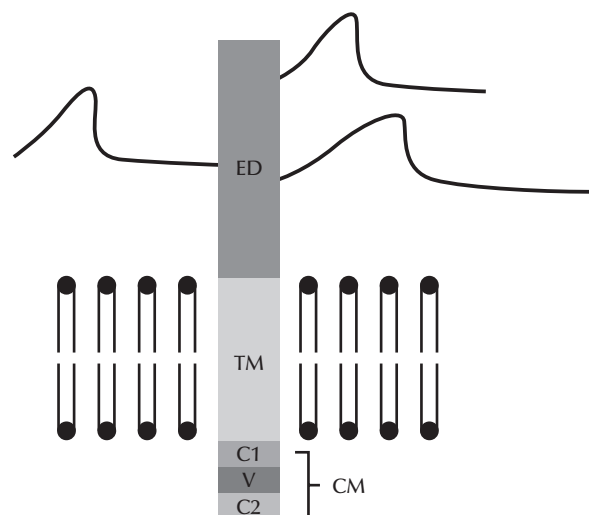
Το CD138 (syndecan-1, Sdc-1) ανήκει στην οικογένεια των syndecan, οι οποίες είναι πρωτεογλυκάνες θειικής ηπαρίνης (heparin sulfate proteoglycans, HSPGs). Η λέξη “syndecan” προέρχεται από την ελληνική λέξη «συνδέω», καθότι οι syndecan παίζουν ρόλο στις αλληλεπιδράσεις του κυττάρου με άλλα κύτταρα και με το εξωκυττάριο στρώμα. Στα θηλαστικά, η οικογένεια αριθμεί τέσσερα μέλη (syndecan-1 έως syndecan-4). Όλα τα κύτταρα εκφράζουν τουλάχιστον ένα μέλος της οικογένειας, με εξαίρεση τα ερυθροκύτταρα. Φυσιολογικά, το CD138 στον ενήλικα άνθρωπο εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα και στα πλασματοκύτταρα.<sup>1,2</sup>

Σκοπός του παρόντος άρθρου ανασκόπησης είναι να αναλύσει τον σύνθετο ρόλο του CD138 στα σηματοδοτικά μοριακά μονοπάτια που διαταράσσονται κατά την καρκινογένεση και να δώσει μια ολοκληρωμένη εικόνα σχετικά με την ανοσοϊστοχημική έκφραση του CD138 σε διάφορες μορφές επιθηλιακού καρκίνου. Θα συζητηθούν οι έως σήμερα γνωστές κλινικο-παθολογοανατομικές συσχετίσεις και η προγνωστική σημασία του CD138 στον καρκίνο του ανθρώπου. Επιπλέον, θα αναφερθούν στοιχεία σχετικά με τον ρόλο του CD138 σε μη νεοπλασματικά νοσήματα.

### 1.1. Δομή του CD138

Στα μέλη της οικογένειας των syndecan διακρίνονται τρεις δομικές επικράτειες (domains): εξωκυττάρια (ectodomain, ED), διαμεμβρανική (transmembrane, TM) και κυτταροπλασματική (cytoplasmic, CM) επικράτεια (εικ. 1).

Η εξωκυττάρια επικράτεια (ED) είναι ξεχωριστή για κάθε μέλος της οικογένειας και έχει εξελικτικά συντηρημένες θέσεις πρόσδεσης αλυσίδων θειωμένων ηπαρινικών γλυκοζαμινογλυκανών (heparin sulfated glycozaminoglycan, HS-GAG). Η πρόσδεση γίνεται με ομοιοπολικό δεσμό σε αμινοξικά κατάλοιπα σερίνης (S), τα οποία βρίσκονται μέσα σε ένα μοτίβο πλούσιο σε σερίνη και γλυκίνη (G), που περιβάλλεται από όξινα αμινοξικά κατάλοιπα. Οι HS αλυσίδες συνδέονται στην κυρίως πρωτεΐνη (protein core) μέσω ενός τετρασακχαρίτη-συνδέτη (ξυλόζη-γαλακτόζη, γα-



**Εικόνα 1.** Δομή του CD138. Στα μέλη της οικογένειας των syndecan και επομένως και στο CD138, διακρίνονται τρεις δομικές επικράτειες (domains): εξωκυττάρια (ectodomain, ED), διαμεμβρανική (transmembrane, TM) και κυτταροπλασματική (cytoplasmic, CM)

λακτόζη-ουρονικό οξύ), ακολουθούμενου από επαναλαμβανόμενους διασακχαρίτες γλυκουρονικό οξύ-N-ακέτυλο γλυκοζαμίνη ή γλυκουρονικό οξύ-N-ακετυλο-γαλακτοζαμίνη. Έτσι, στις HS-GAGs δημιουργούνται «κρυπιδώματα» πρόσδεσης διαφόρων συνδετών, όπως κυτταροκίνες, αυξητικοί παράγοντες, ένζυμα, αναστολείς πρωτεασών και πρωτεΐνες του εξωκυττάρου στρώματος.

Η διαμεμβρανική επικράτεια (TM) είναι εξελικτικά συντηρημένη.<sup>2</sup> Στην TM διακρίνεται μοτίβο διμερισμού GxxxG, για τον διμερισμό ομοίων (ομοτυπική αλληλεπίδραση-homotypic interaction), αλλά και διαφορετικών syndecan (ετεροτυπική αλληλεπίδραση-heterotypic interaction).<sup>3</sup>

Στην κυτταροπλασματική επικράτεια (CM) διακρίνονται τρεις περιοχές: δύο εξελικτικά συντηρημένες περιοχές C1 και C2, οι οποίες βρίσκονται κοντά και μακριά, αντίστοιχα, στην κυτταρική μεμβράνη, ανάμεσα στις οποίες υπάρχει μια μεταβλητή περιοχή (variable region, V), που είναι ξεχωριστή για κάθε syndecan. Ακόμη, στη CM μπορεί να διακριθεί μια περιοχή που προσδένεται σε πρωτεΐνες που έχουν επικράτεια PDZ (PSD95-Dlg-1-Zo-1)<sup>2</sup>, όπως είναι η syntenin, η

οποία παίζει ρόλο στην πολικότητα του κυττάρου (εικ. 1).<sup>4</sup>

Όλα τα μέλη της οικογένειας των syndecan αλληλεπιδρούν με διάφορους συνδέτες, μεταβάλλοντας τη βιολογική δραστηριότητα των συνδετών με το να επηρεάζουν τη σταθερότητα και τη διαμόρφωση στον χώρο ή τον ολιγομερισμό τους. Η αλληλεπίδραση με συνδέτες γίνεται και με τις τρεις επικράτειες (ED, TM, CM), καθιστώντας τις σημαντικές για τη λειτουργία μονοπατιών μεταγωγής σήματος.<sup>1</sup>

### 1.2. Αποκοπή της εξωκυττάριας επικράτειας του CD138

Η εξωκυττάρια επικράτεια (ED) όλων των syndecan, κι επομένως του CD138, αποκόπτεται με τη δράση ενζύμων. Η αποκοπή έχει ιδιαίτερη σημασία για τη λειτουργία του μορίου στα φυσιολογικά και στα νεοπλασματικά κύτταρα. Έτσι, οι HS αλυσίδες της ED κόβονται ανά δέκα έως είκοσι μονάδες σακχάρου με τη δράση του ενζύμου ηπαρινάση (heparinase).<sup>4</sup> Επιπρόσθετα, η ED αποκόπτεται (shedding) με τη δράση ενζύμων που ονομάζονται “sheddases”. Η αποκοπή της ED, αφενός μειώνει τη συγκέντρωση των HS, αφετέρου παράγει αποκομμένες ED (sCD138-soluble CD138), οι οποίες δρουν ως τελεστές (effectors) με αυτοκρινή και παρακρινή δράση.<sup>1</sup> Η αποκοπή μπορεί: (1) να αναστείλει μονοπάτια μεταγωγής σήματος, καθώς το απομένον τμήμα του CD138 δεν έχει την ικανότητα πρόσδεσης συνδετών, (2) να μετατρέψει μεμβρανοσυνδεδεμένους υποδοχείς σε διαλυτούς τελεστές ή ανταγωνιστές. Οι αποκομμένες ED ανταγωνίζονται τις μεμβρανοσυνδεδεμένες για την πρόσδεση συνδετών στο μικροπεριβάλλον του κυττάρου.

Η διαδικασία αποκοπής είναι αυστηρά ελεγχόμενη. Η αποκοπή από τις “sheddases” ενισχύεται αν έχει προηγηθεί η αποκοπή των HS αλυσίδων από την ηπαρινάση, καθώς έτσι διευκολύνεται η πρόσβασή τους στο υπόστρωμα.<sup>4</sup> Η ED του CD138 αποκόπτεται από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (metalloproteinases) MMP-7 (Matrix Metalloproteinase-7 ή Matrylisin),<sup>5</sup> MMP-2, MMP-9,<sup>6</sup> τις μεμβρανοσχετιζόμενες μεταλλοπρωτεϊνάσες (membrane associated metalloproteinases) MT1-MMP, MT3-MMP,<sup>7</sup> και το μέλος της οικογένειας

ADAM (disintegrin and metalloproteinase membrane-anchored proteinase), ADAM17 (TACE).<sup>8</sup> Η αποκοπή επάγεται από αυξητικούς παράγοντες, χυμικές, βακτηριακές τοξίνες και κυτταρικό στρες. Σε παθολογικές καταστάσεις, όπως ο καρκίνος, η διαδικασία της αποκοπής διαταράσσεται.<sup>1</sup>

### 1.3. CD138 στη μη νεοπλασματική νόσο

1.3.1. *CD138 και φλεγμονώδεις νόσοι.* Το CD138 προσδένεται σε παράγοντες που συμμετέχουν και ρυθμίζουν τη φλεγμονή. Ο ρόλος του σε φλεγμονώδεις νόσους έχει μελετηθεί *in vivo* και *in vitro*. Το CD138 διαδραματίζει ρόλο στην επιστράτευση των λευκοκυττάρων, στη δημιουργία και ρύθμιση της συγκέντρωσης χυμοκινών στην περιοχή της φλεγμονής και στην αναδιάταξη του εξωκυττάρου στρώματος κατά την αποκατάσταση του ιστού μετά τη φλεγμονή. Πειράματα σε κυτταρικές σειρές και ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι το CD138 εμπλέκεται στην αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, σε πνευμονικές νόσους αλλεργικής αιτιολογίας, στην επαγόμενη από dextran sodium sulfate κολίτιδα, στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, στην anti-GBM (antiglomerular basement membrane) νεφρίτιδα, στην καρδιακή ίνωση, στην εντεροπάθεια με απώλεια βασικής μεμβράνης και στην αθηροσκλήρυνση.<sup>1</sup>

1.3.2. *CD138 και λοίμωξη.* Το CD138 αποτελεί την κύρια HSPG των ενδοθηλιακών κυττάρων, με σημαντικό ρόλο στην προσβολή από παθογόνους μικροοργανισμούς, κυρίως στα πρώτα στάδια της λοίμωξης. Μεταβολές στο μόριο του CD138 επηρεάζουν την αρχική πρόσδεση και επακόλουθη είσοδο του παθογόνου στο κύτταρο-ξενιστή, καθώς και την αναστολή της ανοσολογικής απάντησης του ξενιστή. Οι syndecans έχουν ρόλο υποδοχέων πρόσδεσης των παθογόνων μικροοργανισμών (ιοί, βακτήρια, παράσιτα). Το CD138 εμπλέκεται στην προσβολή από HEV (Hepatitis E Virus-ιός ηπατίτιδας E), HPV (Human Papilloma Virus-ιός ανθρώπινου θηλώματος), HSV (Herpes Simplex Virus-ιός απλού έρπητα) και HIV (Human Immunodeficiency Virus-ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας). Η κυτταροπλασματική επικράτεια του CD138 παίζει επίσης ρόλο στη λοίμωξη από *Neisseria gonorrhoeae*. Τέλος, τα βακτήρια *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*,

*Streptococcus pneumoniae* και *Bacillus anthracis* επάγουν την αποκοπή της εξωκυττάριας επικράτειας του CD138.<sup>1</sup>

1.3.3. *CD138 και άλλες καλοήθειες νόσοι του ανθρώπου.* Το CD138 πιθανόν διαδραματίζει ρόλο στην παχυσαρκία γιατί προσδένεται στον υποδοχέα ARG (aguti related protein), που εμπλέκεται στη διέγερση πρόσληψης τροφής.<sup>2</sup> Η υπερέκφραση του CD138 σε δείγματα χοριακών λαχνών σχετίζεται με τον πρόωρο τοκετό και τη γέννηση ελλειποβαρών νεογνών.<sup>9</sup> Ακόμη, μελέτες εμπλέκουν το CD138 στην παθογένεια του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Αυξημένη συγκέντρωση της διαλυτής μορφής του CD138 (sCD138) έχει βρεθεί στον ορό των πασχόντων και ουδετερόφιλα που απομονώθηκαν από διαβητικούς υπερεκφράζουν το CD138.<sup>10</sup> Τέλος, αυξημένη είναι η συγκέντρωση του sCD138 στον ορό ασθενών με ενεργό συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο.<sup>11</sup>

## 2. CD138 και μοριακά μονοπάτια καρκινογένεσης

Το CD138 εμπλέκεται στη διαταραχή σηματοδοτικών μονοπατιών που ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την απόπτωση, την αγγειογένεση και την κυτταρική προσκόλληση κατά την εξέλιξη της καρκινογένεσης.

### 2.1. CD138 κυτταρικός πολλαπλασιασμός και απόπτωση

Το κύριο χαρακτηριστικό των καρκινικών κυττάρων είναι ο αένας πολλαπλασιασμός. Οι φυσιολογικοί ιστοί έχουν αυστηρούς μηχανισμούς ελέγχου της παραγωγής και απελευθέρωσης σημάτων, που προάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την απόπτωση, ώστε να διατηρείται η δομή και η λειτουργία τους. Τα καρκινικά κύτταρα απορρυθμίζουν αυτά τα σήματα και τα χρησιμοποιούν προς όφελός τους.<sup>12</sup>

Υπάρχουν ενδείξεις ότι το CD138 εμπλέκεται στο σηματοδοτικό μονοπάτι της WNT (Wingless and Int-1). Διαγονιδιακά ποντίκια που δεν εκφράζουν το CD138 (CD138<sup>-/-</sup>) προστατεύονται από τη WNT-1-επαγόμενη καρκινογένεση.<sup>13</sup> Επίσης, το CD138 μπορεί να δράσει ως συνυποδοχέας στο μονοπάτι WNT, με τρόπο εξαρτώμενο από

τις αλυσίδες HS και επηρεάζει την καρκινογόνο δράση του WNT σε κυτταροκαλλιέργειες μαζικού αδένου ποντικού.<sup>14</sup>

Ο αυξητικός παράγοντας HGF (Hepatocyte Growth Factor) προσδένεται στις αλυσίδες HS του CD138 σε κύτταρα μυελώματος μέσω του υποδοχέα c-MET (Hepatocyte Growth Factor Receptor), που εμπλέκεται σε πολλά σηματοδοτικά μονοπάτια. Η πρόσδεση αυτή επάγει: (α) τον ολιγομερισμό του HGF, γεγονός που αυξάνει τη διασταυρούμενη σύνδεση με τον c-MET, (β) την αλλαγή της στερεοδιαμόρφωσης του HGF ενισχύοντας τη μεταγωγή σήματος, (γ) τη συνεντόπιση c-MET, CD138 και HGF, φέροντάς τα εγγύτερα. Τελικά, ο HGF ενεργοποιεί σηματοδοτικά μονοπάτια της κινάσης PI3K (Phosphatidylinositol kinase) και της Ras/MAPkinase (Mitogen Activated Protein Kinase).<sup>15</sup> Σε κύτταρα μυελώματος η υπερέκφραση ηπαρινάσης αυξάνει την έκφραση του HGF και την αποκοπή της εξωκυττάριας επικράτειας του CD138, συντελώντας στην ενεργοποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού c-MET.<sup>16</sup>

Η υπερέκφραση του CD138 προάγει τον πολλαπλασιασμό σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του ενδομητρίου, μέσω του μονοπατιού του NFκβ (Nuclear Factor κβ).<sup>17</sup> Ακόμη, σε κυτταρικές σειρές καρκίνου μαστού το CD138, που εκφράζεται από στρωματικούς ινοβλάστες, επάγει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων με μηχανισμό εξαρτώμενο από την αποκοπή του sCD138.<sup>18</sup>

Για την ανάπτυξη νεοπλασμάτων δεν αρκεί μόνο η παραγωγή «αυξητικών σημάτων», αλλά και η υπερπήδηση του φραγμού της απόπτωσης. Το CD138 εμπλέκεται σε μηχανισμούς κυτταρικής απόπτωσης. Σε κύτταρα μυελώματος η απενεργοποίηση (knockdown) του γονιδίου που κωδικοποιεί το CD138 προκαλεί στάση ανάπτυξης και απόπτωση,<sup>19</sup> μέσω του εξωγενούς μονοπατιού TRAIL (APO2-L) (TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand).<sup>20</sup> Ακόμη, το CD138 εμπλέκεται στο σηματοδοτικό μονοπάτι PDK1/AKT/BAD (phosphoinositide-dependent kinase 1/v-akt murine thymoma viral oncogene homologue/Bcl2 antagonist of cell death).<sup>21</sup> Παρεμφερή αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί σε κυτταρικές σειρές καρκίνου μαστού, με επαγωγή της απόπτωσης μέσω του μονοπατιού MEK/ERK/BAD (Mitogen Activated Protein

Kinase/Extracellular-Signal-Regulated Kinases/ Bcl2 Antagonist of Cell Death).<sup>22</sup>

Εκτός των ανωτέρω, υπάρχουν ενδείξεις ότι σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού υπάρχει διακριτός ρόλος μεταξύ μεμβρανοσυνδεόμενου και αποκομμένου CD138 (sCD138): το μεμβρανοσυνδεόμενο αυξάνει τον πολλαπλασιασμό και αναστέλλει τη διήθηση, ενώ το sCD138 έχει αντίθετη δράση.<sup>23</sup> Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα μπορούν να εξηγηθούν αν ανατρέξουμε στη βασική λειτουργία των πρωτεογλυκανών, οι οποίες δρουν ως «κρηπιδώματα» φέροντας κοντά τους κατάλληλους παράγοντες, ώστε να διατηρείται η ομοιότητα στα σηματοδοτικά μονοπάτια κυτταρικού πολλαπλασιασμού και απόπτωσης.<sup>1</sup>

## 2.2. Η σημασία του CD138 στη διήθηση και μετάσταση των νεοπλασμάτων

Η διήθηση και η μετάσταση ενός όγκου είναι σύνθετη διαδικασία, που περιλαμβάνει τα στάδια: (1) τοπική διήθηση, (2) ενδαγγείωση των καρκινικών κυττάρων στα γειτονικά αιμοφόρα αγγεία και λεμφαγγεία, (3) μεταφορά καρκινικών κυττάρων μέσω των αιμοφόρων αγγείων και λεμφαγγείων, (4) εξαγγείωση των καρκινικών κυττάρων σε απομακρυσμένους ιστούς, (5) δημιουργία μικρών όζων καρκινικών κυττάρων (μικρομετάσταση), (6) δημιουργία μακροσκοπικώς ορατών όζων (απόικιση),<sup>12</sup> που προϋποθέτουν αλλαγές στην κυτταρική προσκόλληση, τη μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων και την αποδιάταξη της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Το CD138 αλληλεπιδρά με μόρια που εμπλέκονται στις ανωτέρω διαδικασίες. Μεταβολές της ανοσοέκφρασης του CD138 στον καρκίνο σχετίζονται με τη διηθητικότητα και μετάσταση των κακοήθων νεοπλασμάτων και με πτωχή επιβίωση των ασθενών.

Το CD138 αλληλεπιδρά με μόρια ιντεγκρινών, που είναι υποδοχείς πρόσδεσης του εξωκυττάρου στρώματος, της κυτταρικής μεμβράνης και του κυτταροσκελετού. Στα θηλαστικά υπάρχουν 18 α και 8 β διαφορετικές υπομονάδες, που μπορούν να συγκροτήσουν 24 διαφορετικές ιντεγκρίνες, άλλες από τις οποίες προσδένονται στο κολλαγόνο, άλλες σε λαμινίνες κι άλλες σε πρωτεΐνες που περιέχουν αλληλουχία-μοτίβο RGD (Αργινίνη-R, Γλυκίνη-G, Ασπαρτικό Οξύ-D).<sup>24</sup> Το

CD138 συνεντοπίζεται με την ιντεγκρίνη α2β1 και ρυθμίζει την οργάνωση της ακτίνης σε υπόστρωμα κολλαγόνου τύπου I. Επιπρόσθετα, μοριακή «συνομιλία» μεταξύ α2β1 ιντεγκρίνης και CD138 επάγει τη μεταγραφή της MMP1, ως απάντηση στην πρόσδεση στο κολλαγόνο.<sup>25</sup> Ενδείξεις ενοχοποιούν το CD138 ως αρνητικό ρυθμιστή της μετάστασης στο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου<sup>26</sup> και στο διηθητικό αδενοκαρκίνωμα του μαστού.<sup>27</sup>

Εκτός από την ιντεγκρίνη α2β1, το CD138 ρυθμίζει τις ιντεγκρίνες ανβ5 και ανβ3, οι οποίες ανήκουν στην οικογένεια των ιντεγκρινών που προσδένονται σε πρωτεΐνες που φέρουν αλληλουχία-μοτίβο RGD. Αρχικά, σε ινοβλάστες ποντικού φάνηκε πειραματικά ότι το CD138 συγκροτεί σύμπλοκο και ρυθμίζει την ιντεγκρίνη ανβ5.<sup>28</sup> Τελικά, δείχθηκε ότι το CD138 ρυθμίζει την ενεργοποίηση των ανβ5 με το να τις συνδέει με τον IGF1R (Insulin-like Growth Factor 1 Receptor) σε κυτταρικές σειρές καρκινώματος μαστού και σε ενδοθηλιακά κύτταρα.<sup>29</sup> Η συσώρευση (clustering) μορίων του CD138 ως ανταπόκριση της πρόσδεσης του κυττάρου στη βιτρονεκτίνη, οδηγεί σε αυτοφωσφορυλίωση του IGF1R, που ενεργοποιεί σηματοδοτικό μονοπάτι των ιντεγκρινών. Σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του ενδομητρίου που υπερέκφραζαν το CD138, βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα ιντεγκρίνης ανβ5.<sup>17</sup> Το CD138 παίζει ρόλο και στη ρύθμιση της ιντεγκρίνης α6β4, η οποία ανήκει στην οικογένεια των ιντεγκρινών που προσδένονται σε λαμινίνες.<sup>24</sup>

Όπως στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την απόπτωση, έτσι στη διήθηση και τη μετάσταση υπάρχει διακριτός ρόλος μεταξύ του μεμβρανοσυνδεόμενου CD138 και της αποκομμένης εξωκυττάριας επικράτειάς του. Το μεμβρανοσυνδεόμενο CD138 αναστέλλει τη διήθηση σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού<sup>23</sup> και ινοσαρκώματος,<sup>7</sup> ενώ η αποκομμένη εξωκυττάρια επικράτεια του CD138 έχει την αντίθετη δράση. Σημειώνεται ότι η περιοχή αλληλεπίδρασης του CD138 με τις ιντεγκρίνες ανβ3, ανβ5 βρίσκεται στην εξωκυττάρια επικράτεια του CD138.<sup>29</sup> Επίσης, διαφαίνεται μηχανισμός ανάδρασης μεταξύ CD138 και MT1-MMP. Έχει προταθεί ότι το CD138 πλήρους αλληλουχίας αναστέλλει τη MT-1MMP, ενώ η αποκομμένη εξωκυττάρια επικράτεια, η οποία

αποκόπτεται από τη δράση της MT-1MMP, επάγει τη διήθηση και μετάσταση. Ο ακριβής μηχανισμός μένει να διευκρινιστεί.<sup>27</sup>

Ο διακριτός ρόλος μεταξύ επιθηλιακής και στρωματικής έκφρασης του CD138 στη ρύθμιση της κυτταρικής προσκόλλησης, κι επομένως της διήθησης και μετάστασης, είναι ιδιαίτερα σημαντικός. Στον καρκίνο του μαστού αυξημένη έκφραση του CD138 από ινοβλάστες άλλαξε την οργάνωση του εξωκυττάριου στρώματος και προκάλεσε αυξημένη κυτταρική κινητικότητα.<sup>30</sup>

### 2.3. CD138 και αγγειογένεση

Η νεοαγγειογένεση είναι απαραίτητη για την παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στα κύτταρα του όγκου και την απομάκρυνση των παραγόμενων από τον κυτταρικό μεταβολισμό τοξικών ουσιών.<sup>12</sup>

Το διαμεμβρανικό μόριο του CD138 και η αποκομμένη εξωκυττάρια επικράτεια (sCD138) εμπλέκονται στη νεοαγγειογένεση με διακριτούς ρόλους: (α) αυξάνουν τοπικά τη συγκέντρωση αυξητικών παραγόντων, (β) διαμεσολαβούν την πρόσδεση στους υποδοχείς τους, και (γ) αλληλεπιδρούν άμεσα με τους υποδοχείς αγγειογόνων παραγόντων. Έτσι, «ολόκληρο» το CD138 μπορεί να προσδεθεί στους αγγειογόνους παράγοντες VEGF (vascular endothelial growth factor) και FGF-2 (fibroblast growth factor-2) και να τους παρουσιάσει στους αντίστοιχους υποδοχείς των ενδοθηλιακών κυττάρων, ώστε να ξεκινήσει η διαδικασία εκβλάστησης νέων αγγείων (budding).<sup>31</sup> Το CD138 υπερέκφραζεται σε ενδοθηλιακά κύτταρα προερχόμενα από μυελό των οστών ασθενών με μυέλωμα και προσδέεται στον VEGFR-2 ρυθμίζοντας τη δράση του. Θεωρείται ότι το CD138 συμμετέχει στη διατήρηση του υποδοχέα στην κυτταρική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων αποτρέποντας την ενδοκυττάρια ανακύκλωσή του.<sup>32</sup>

Το sCD138 προσδεδεμένο σε αγγειογόνους παράγοντες ενισχύει την αγγειογένεση σε προμεταστατικές καρκινικές φωλεές και η παρουσία του είναι απαραίτητη για την προαγγειογόνο δράση των ιντεγκρινών ανβ3 και ανβ5.<sup>37</sup>

Όπως στη μετάσταση, έτσι και στην αγγειογένεση διαφαίνεται διακριτός ρόλος μεταξύ επιθη-

λιακής και στρωματικής έκφρασης του CD138. Σε μοντέλο ξενομοσχεύματος όπου κύτταρα ανθρώπινου καρκινώματος μαστού και ινοβλάστες ποντικού που υπερέκφραζαν το CD138, μεταμοσχεύθηκαν σε ποντίκια, μόνο η στρωματική υπερέκφραση του CD138 σχετίστηκε με αυξημένη πυκνότητα τριχοειδών αγγείων και εκτεταμένη αγγειογένεση.<sup>33</sup>

## 3. Έκφραση του CD138 και καρκίνος του ανθρώπου

Το CD138 εκφράζεται φυσιολογικά στα επιθηλιακά κύτταρα και στα πλασματοκύτταρα. Ως βιοδείκτης χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση των πλασματοκυττάρων σε φυσιολογικούς και νεοπλασματικούς ιστούς και αποτελεί δείκτη για την αξιολόγηση και ταξινόμηση αιματολογικών κακοήθων νεοπλασμάτων.<sup>34</sup> Τα επίπεδα έκφρασης του CD138 είναι υψηλά στο πολλαπλούν μυέλωμα.<sup>35</sup>

Στα καρκινώματα, το CD138 εκφράζεται από τα επιθηλιακά κύτταρα (επιθηλιακή έκφραση) (πίν. 1, εικ. 2) και τα κύτταρα του στρώματος (στρωματική έκφραση) (πίν. 2). Η έκφρασή του στον ιστό αυξάνεται ή μειώνεται ανάλογα με τον τύπο του καρκινώματος και συσχετίζεται με ποιότητες κλινικο-παθολογοανατομικές παραμέτρους.

### 3.1. Επιθηλιακή ανοσοέκφραση του CD138 στο καρκίνωμα

#### 3.1.1. Αύξηση της ανοσοϊστοχημικής επιθηλιακής έκφρασης του CD138

– **Καρκίνωμα ουροδόχου κύστης.** Η επιθηλιακή ανοσοέκφραση του CD138 αυξάνεται στο καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης και σχετίζεται με χαμηλή διαφοροποίηση, προχωρημένο στάδιο και υποτροπή της νόσου εντός πενταετίας.<sup>36</sup>

#### 3.1.2. Μείωση της ανοσοϊστοχημικής επιθηλιακής έκφρασης του CD138

– **Καρκίνωμα πνεύμονα.** Στον πρωτοπαθή καρκίνο του πνεύμονα η έκφραση του CD138 μειώνεται σε σχέση με το μη νεοπλασματικό ιστό.<sup>37–40</sup> Ιδιαίτερα στο πλακώδες μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (ΜΜΚΠ), η έκφραση είναι εντονότερη σε σχέση με άλλους ιστολογι-

**Πίνακας 1.** Επιθηλιακή ανοσοέκφραση του CD138 σε καρκινώματα ανάλογα με το όργανο προέλευσης και σε σχέση με κλινικο-παθολογοανατομικές παραμέτρους και την επιβίωση των ασθενών

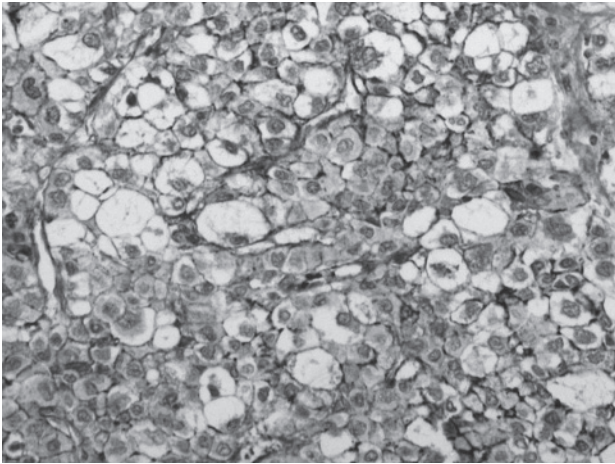
Καρκίνος	CD138	Συσχέτιση με	Πρόγνωση	Βιβλιογραφία
Κεφαλής & τραχήλου	↓↑	- Μέγεθος όγκου - Προχωρημένο στάδιο - Απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων - Χαμηλή διαφοροποίηση	↓ επιβίωση	55-62
Πνεύμονα	↓	- Χαμηλή διαφοροποίηση	↓ επιβίωση	37-40
Μαστού	↓↑	- ER(-), PR(-) - HER2(+) - Υψηλό Ki 67 - Πτωχή ανταπόκριση σε χημειοθεραπεία - Χαμηλή διαφοροποίηση	↓ επιβίωση ↓ ελεύθερα νόσου επιβίωση	70-75, 77-78
Οισοφάγου (πλακώδες καρκίνωμα)	↓	- Χαμηλή διαφοροποίηση - Προχωρημένο στάδιο		41, 44
Γαστρικός	↓		↓ επιβίωση	43-45
Ορθοκολικός	↓	- Προχωρημένο στάδιο - Χαμηλή διαφοροποίηση - Παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων	↓ επιβίωση	46-49
Παγκρέατος	↓↑	- Παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων	↓ επιβίωση	91, 92
Ήπατος	↓↑	- Χαμηλή διαφοροποίηση - Υποτροπή νόσου - Παρουσία μεταστάσεων (ενδοηπατικών/εξωηπατικών)	↓ επιβίωση	94-99
Νεφρού	↓	- Χαμηλή διαφοροποίηση		50
Ωθηκών	↓↑	- Προχωρημένο στάδιο νόσου - Παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων	↓ επιβίωση	79-81
Ενδομητρίου	↓↑	- Στάδιο FIGO - Εν τω βάθει διήθηση του μυομητρίου - Παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων	↓ επιβίωση ↓ ελεύθερα νόσου επιβίωση ↓ επιβίωση	81-83
Τραχήλου μήτρας	↓	- Χαμηλή διαφοροποίηση		51-56
Προστάτη	↓↑	- Αποδιαφοροποίηση όγκου - Υψηλό Gleason score - Υποτροπή PSA ορού - Υποτροπή νόσου - Ki67		
Ουροδόχου κύστεως	↑	- Χαμηλή διαφοροποίηση - Προχωρημένο στάδιο νόσου - Υποτροπή		36

↑: αύξηση ανοσοέκφρασης/χρόνου επιβίωσης, ↓: μείωση ανοσοέκφρασης/χρόνου επιβίωσης

κούς υποτύπους (βρογχιολοκυψελιδικό, αδενοκαρκίνωμα), αλλά και σε σχέση με το μικροκυτταρικό καρκίνωμα και είναι ανεξάρτητη της έκφρασης του EGFR.<sup>37</sup> Η ανοσοθετικότητα για το CD1<sup>38</sup> σχετίζεται με τον βαθμό διαφοροποίησης<sup>38</sup> και με καλύτερη επιβίωση στο MMKP39 και MKP.<sup>38</sup>

- *Καρκίνωμα πεπτικής οδού.* Μείωση της επιθηλιακής έκφρασης του CD138 παρατηρείται στα

καρκινώματα της πεπτικής οδού. Στο πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου η ελάττωση της ανοσοέκφρασης του CD138 είναι μεγαλύτερη στους όγκους χαμηλής διαφοροποίησης και προχωρημένου σταδίου.<sup>41,42</sup> Η ανοσοέκφραση του CD138 μειώνεται στο αδενοκαρκίνωμα στομάχου και αποτελεί δείκτη πτωχής επιβίωσης των ασθενών.<sup>43-45</sup> Στο ορθοκολικό καρκίνωμα η ανοσοέκφραση του CD138 μειώνεται<sup>46-49</sup>



**Εικόνα 2.** Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα grade II. Έντονη μεμβρανή και ήπια κυτταροπλασματική ανοσοϊστοχημική χρώση για CD138 στα καρκινικά κύτταρα, x200

και το ίδιο παρατηρείται στην υψηλόβαθμη δυσπλασία σε σχέση με το παρακείμενο φυσιολογικό επιθήλιο.<sup>46</sup> Η ανοσοθετικότητα για το CD138 σχετίζεται με καλύτερη διαφοροποίηση, μικρότερο στάδιο νόσου,<sup>48,49</sup> απουσία λεμφαδενικής μετάστασης<sup>47,49</sup> και αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη καλής επιβίωσης των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου.<sup>47</sup>

– **Καρκίνωμα νεφρού.** Η μείωση της επιθηλιακής ανοσοέκφρασης του CD138 σχετίζεται με χαμηλή διαφοροποίηση και είναι ανεξάρτητη του

ιστολογικού υποτύπου στο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα.<sup>50</sup>

- **Καρκίνωμα τραχήλου της μήτρας.** Μείωση της επιθηλιακής ανοσοέκφρασης του CD138 αποτελεί πρώιμο γεγονός κατά την εξέλιξη ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας<sup>51</sup> και χαρακτηρίζει το διηθητικό καρκίνωμα,<sup>54–57</sup> με ταυτόχρονη μεταβολή της ανοσοεντόπισης από την κυτταρική μεμβράνη στο κυτταρόπλασμα.<sup>60</sup> Η μείωση της ανοσοέκφρασης είναι εμφανέστερη στο αδενοκαρκίνωμα<sup>55</sup> και σχετίζεται με χαμηλή διαφοροποίηση.<sup>55</sup>
- **Καρκίνωμα κεφαλής-τραχήλου.** Μείωση της επιθηλιακής ανοσοέκφρασης του CD138 παρατηρείται στο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου.<sup>55–62</sup> Η χαμηλότερη ανοσοέκφραση σχετίζεται με μεγαλύτερο μέγεθος πρωτοπαθούς όγκου,<sup>55,57,58</sup> χαμηλότερη διαφοροποίηση,<sup>57,58,61</sup> μεγαλύτερο στάδιο νόσου<sup>57,59</sup> και παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων.<sup>63</sup> Στο καρκίνωμα της γλώσσας, η μειωμένη ανοσοέκφραση του CD138 σχετίζεται με πτωχή διαφοροποίηση και προχωρημένο στάδιο νόσου.<sup>58</sup> Τέλος, η χαμηλή ανοσοέκφραση του CD138 αποτελεί δείκτη πτωχής πρόγνωσης των ασθενών,<sup>58–60,64</sup> ιδιαίτερως στο ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα.<sup>59</sup>
- **Καρκίνωμα δέρματος.** Η ανοσοέκφραση του CD138 ελαττώνεται στο καρκίνωμα του δέρματος (πλακώδες ή βασικοκυτταρικό καρκίνωμα)<sup>63,64</sup> και στο μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα.<sup>64</sup>

**Πίνακας 2.** Στρωματική ανοσοέκφραση του CD138 σε καρκινώματα ανάλογα με το όργανο προέλευσης και σε σχέση με κλινικο-παθολογοανατομικές παραμέτρους και την επιβίωση των ασθενών

Καρκίνος	CD138	Συσχέτιση με	Πρόγνωση	Βιβλιογραφία
Κεφαλής & τραχήλου	+	– Υποτροπή	↓ επιβίωση	60
Θυρεοειδούς	+	– Μέγεθος όγκου		67, 68
Μαστού	+/-	– Αγγειακή πικνότητα		33, 75, 77, 78
Οισοφάγου	+	– Αποδιαφοροποίηση – Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων		42
Γαστρικός	+		↓ επιβίωση	44, 104
Παγκρέατος	+/-		↓ επιβίωση	91, 92
Ωοθηκών	+	– Προχωρημένο στάδιο νόσου – Ασκήτη – Παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων	↓ επιβίωση	79, 81
Ενδομητρίου	+/-	– Εξέλιξη του όγκου	↓ επιβίωση	82, 84

+: παρουσία ανοσοέκφρασης, -: απουσία ανοσοέκφρασης, ↓: μείωση χρόνου επιβίωσης

Ειδικότερα, το διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα έχει σημαντικά μειωμένη έκφραση του CD138 σε σχέση με το μη διηθητικό και το κερατοακάνθωμα.<sup>65</sup> Το CD138 προτείνεται ως βιοδείκτης για τη διάκριση μεταξύ της εξωμαστικής νόσου Paget (κυτταροπλασματική ανοσοέκφραση), της νόσου Bowen παζετοειδούς τύπου (μεμβρανική ανοσοέκφραση) και του μελανώματος (πλήρης απώλεια ανοσοέκφρασης).<sup>66</sup>

### 3.1.3. Μεταβολή της ανοσοϊστοχημικής επιθηλιακής έκφρασης του CD138 και καρκίνος-αντικρουόμενα αποτελέσματα

- **Καρκίνωμα θυρεοειδούς.** Στις περισσότερες μελέτες στο καρκίνωμα του θυρεοειδούς, η επιθηλιακή ανοσοέκφραση του CD138 φαίνεται να αυξάνεται. Αναλυτικότερα, στο αδιαφοροποίητο (αναπλαστικό) καρκίνωμα του θυρεοειδούς, η υπερέκφραση του CD138 είναι μεγαλύτερη σε σχέση με το θηλώδες ή το θυλακίωδες καρκίνωμα. Στο θυλακίωδες καρκίνωμα η ανοσοϊστοχημική επιθηλιακή υπερέκφραση του CD138 είναι μεγαλύτερη στα διηθητικά όρια του όγκου σε σχέση με τις πιο κεντρικές περιοχές.<sup>67</sup> Η σχέση της αυξημένης έκφρασης CD138 με τη διήθηση έχει παρατηρηθεί και στα θηλώδη καρκινώματα, όπου είναι μεγαλύτερη στις περιπτώσεις με εξωκαψική διήθηση.<sup>68</sup> Η ανοσοέκφραση του CD138 στο καρκίνωμα του θυρεοειδούς παρατηρήθηκε ελαττωμένη σε σχέση με αυτή του φυσιολογικού θυρεοειδούς σε μία μόνο μελέτη.<sup>69</sup>
- **Καρκίνωμα μαστού.** Στο καρκίνωμα του μαστού, η ανοσοέκφραση του CD138 στις περισσότερες μελέτες εμφανίζεται αυξημένη<sup>70-74</sup> και σχετίζεται με απουσία υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης (ER-, PR-), θετική έκφραση ERBB2 (HER2),<sup>70</sup> υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού Ki67,<sup>70,72,74</sup> πτωχή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία<sup>75</sup> και πτωχή συνολική και ελεύθερα νόσου επιβίωση<sup>70,72</sup> των ασθενών. Ακόμη, το CD138 εκφράζεται πιο συχνά στα *in situ* από ό,τι στα διηθητικά πορογενή καρκινώματα του μαστού,<sup>73</sup> ενώ υπερέκφρασή του έχει παρατηρηθεί σε μεταστατικές εστίες στους μασχαλιαίους λεμφαδένες.<sup>76</sup> Αντίθετα, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η επιθηλιακή ανοσοέκφραση του CD138 μειώνεται στο καρκίνωμα του μαστού<sup>77,78</sup> και σχετίζεται με χαμηλότερη διαφοροποίηση του όγκου και μικρότερη ελεύθερα νόσου επιβίωση.<sup>78</sup>
- **Καρκίνωμα ωοθηκών.** Υπερέκφραση του CD138 έχει παρατηρηθεί στο καρκίνωμα των ωοθηκών στις περισσότερες μελέτες.<sup>79,80</sup> Όμως, σε μια πρόσφατη μελέτη η ανοσοέκφραση του CD138 παρατηρήθηκε μειωμένη και σχετίστηκε με προχωρημένο στάδιο νόσου, λεμφαδενική μετάσταση και μικρότερη επιβίωση.<sup>81</sup>
- **Καρκίνωμα ενδομητρίου.** Στο καρκίνωμα του ενδομητρίου, το CD138 σε άλλες μελέτες φαίνεται να υπερεκφράζεται<sup>82</sup> από το στάδιο της υπερπλασίας και να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξής της σε καρκίνωμα<sup>83</sup> και σε άλλες η έκφρασή του να μειώνεται. Η μείωση της ανοσοέκφρασης του CD138 σχετίζεται με προχωρημένο στάδιο FIGO, εν τω βάθει διήθηση μυομητρίου, παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων, καθώς και με τη συνολική και ελεύθερα νόσου επιβίωση των ασθενών.<sup>84</sup>
- **Καρκίνωμα προστάτη.** Στην πλειοψηφία των μελετών, η επιθηλιακή ανοσοέκφραση του CD138 φαίνεται να ελαττώνεται στο αδενοκαρκίνωμα προστάτη.<sup>85-88</sup> Η μείωση αυτή είναι εντονότερη στο τοπικά διηθητικό καρκίνωμα και σχετίζεται με αυξημένη αποδιαφοροποίηση του νεοπλασματος,<sup>86</sup> υψηλό Gleason score,<sup>88</sup> υποτροπή PSA ορού και υποτροπή της νόσου.<sup>85</sup> Εκτός από την ένταση της ανοσοχρώσης, μεταβολή παρατηρείται και στην εντόπισή της. Στο αδενοκαρκίνωμα, η χρώση από μεμβρανική γίνεται κοκκώδης κυτταροπλασματική.<sup>88</sup> Αντίθετα, σε άλλη μελέτη η ανοσοέκφραση του CD138 παρατηρήθηκε αυξημένη και σχετίστηκε με υψηλό Gleason score, υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού, πτωχή επιβίωση των ασθενών και υποτροπή της νόσου.<sup>89</sup> Άλλοι ερευνητές αμφισβητούν τη σημασία της ανοσοέκφρασης του CD138 ως προγνωστικού δείκτη στο καρκίνωμα του προστάτη.<sup>90</sup>
- **Αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος.** Στο αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος, το CD138 σε άλλες μελέτες φαίνεται να υπερεκφράζεται και να σχετίζεται με λεμφαδενική μετάσταση<sup>91</sup> και σε άλλες η ανοσοέκφρασή του να μειώνεται<sup>92,93</sup> και να σχετίζεται με πτωχή επιβίωση των ασθενών.<sup>92</sup> Στα βλεννώδη κυστικά νεοπλασμάτα του

παγκρέατος, η ανοσοέκφραση του CD138 προτείνεται ως δείκτης για την ταξινόμησή τους, επειδή ελαττώνεται στα καρκινώματα σε σχέση με τα καλοήγη κυσταδενώματα.<sup>93</sup>

– *Πρωτοπαθές καρκίνωμα ήπατος.* Στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ), τα δεδομένα για τη μεταβολή της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης του CD138 είναι αντικρουόμενα. Έτσι, η μείωση της ανοσοέκφρασης του CD138 έχει συσχετισθεί με χαμηλό βαθμό διαφοροποίησης του όγκου,<sup>94</sup> υποτροπή της νόσου και παρουσία ενδοηπατικής και εξωηπατικής μετάστασης.<sup>94–96</sup> Αντίθετα, σε άλλη μελέτη παρατηρήθηκε τάση αύξησης της ανοσοέκφρασής του, όσο ο όγκος αποδιαφοροποιείται.<sup>97</sup> Η μελέτη της ομάδας μας κατέδειξε ότι η μείωση της μεμβρανικής CD138 ανοσοχρώσης σε ΗΚΚ σχετίζεται με αύξηση της κυτταροπλασματικής έκφρασης και με αποδιαφοροποίηση του καρκινώματος. Η έκφραση του CD138 φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο αρνητικό προγνωστικό δείκτη για τη συνολική επιβίωση των ασθενών με ΗΚΚ.<sup>98,99</sup> Όσον αφορά στους ιστολογικούς υποτύπους του ΗΚΚ, σε άλλη πολύ πρόσφατη μελέτη το CD138 εμφανίζει τη χαμηλότερη ανοσοέκφραση στο ινοπεταλιώδες σε σχέση με το κλασικό ΗΚΚ.<sup>100</sup> Στο χολαγγειοκαρκίνωμα, η μείωση της ανοσοέκφρασης του CD138 έχει συσχετισθεί με την παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων και χειρότερη πρόγνωση των ασθενών.<sup>101</sup>

### 3.2. Στρωματική έκφραση του CD138 στο καρκίνωμα

Όταν τα κύτταρα ενός όγκου αναπτύσσονται, το μικροπεριβάλλον τους συνεξελίσσεται με συνεχή παρακρινή επικοινωνία, έτσι ώστε να συμβάλει στην ανάπτυξη, αρχικά του πρωτοπαθούς και εν τέλει του μεταστατικού νεοπλάσματος.<sup>12</sup> Στο μικροπεριβάλλον περιλαμβάνονται κύτταρα του στρώματος (ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες, περικύτταρα και λευκοκύτταρα), τα οποία παίζουν ρόλο σε διάφορα σηματοδοτικά μονοπάτια της καρκινογένεσης.<sup>102</sup>

Κατά την αξιολόγηση της ανοσοέκφρασης του CD138 στους διάφορους τύπους καρκινωμάτων πολλές φορές παρατηρήθηκε θετικότητα στα κύτταρα του στρώματος (ινοβλάστες), η οποία

σε κάποιες περιπτώσεις είχε σημαντική σχέση με ποικίλες παθολογοανατομικές παραμέτρους.

3.2.1. *Στρωματική έκφραση του CD138 σε καρκινώματα διαφόρων οργάνων.* Στο καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου, η στρωματική CD138 ανοσοχρώση αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη υποτροπής και πτωχής επιβίωσης των ασθενών.<sup>60</sup>

Στο καρκίνωμα του μαστού, η στρωματική ανοσοέκφραση του CD138 άλλοτε αναφέρεται ως αρνητική<sup>75</sup> κι άλλοτε ως θετική.<sup>77,78</sup> Η θετικότητα του CD138 στο στρώμα έχει συσχετισθεί με μεγαλύτερη αγγειακή πυκνότητα<sup>33</sup> και ελαττώνεται μετά τη χημειοθεραπεία.<sup>103</sup>

Στο καρκίνωμα του οισοφάγου, η στρωματική ανοσοέκφραση σχετίστηκε με αποδιαφοροποίηση και παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων,<sup>42</sup> ενώ στον γαστρικό καρκίνο έχει αναδειχθεί ως δείκτης πτωχής επιβίωσης των ασθενών.<sup>43,104</sup> Στον ορθοκολικό καρκίνο, η στρωματική ανοσοέκφραση αναφέρεται ως αρνητική<sup>49</sup> ή θετική και δεν σχετίζεται με κλινικο-παθολογοανατομικά στοιχεία.<sup>48,49</sup>

Στο καρκίνωμα του παγκρέατος, η στρωματική ανοσοχρώση αναφέρεται ως αρνητική<sup>91</sup> ή θετική, με τη θετικότητα να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πτωχής πρόγνωσης.<sup>92</sup>

Στο καρκίνωμα των ωοθηκών, η παρουσία στρωματικής ανοσοχρώσης σχετίζεται με προχωρημένο στάδιο νόσου, παρουσία ασκίτη, ορώδη ιστολογικό υπότυπο, παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων<sup>81</sup> και αποτελεί δείκτη πτωχής επιβίωσης των ασθενών.<sup>79,81</sup>

Στο καρκίνωμα του ενδομητρίου, τα δεδομένα για τη στρωματική ανοσοέκφραση του CD138 είναι αντιφατικά, καθώς σε μια μελέτη βρέθηκε θετική και σχετίστηκε με ταχεία εξέλιξη του όγκου και πτωχή πρόγνωση,<sup>83</sup> ενώ σε άλλη ήταν σπάνια και με απουσία οποιασδήποτε κλινικο-παθολογοανατομικής συσχέτισης.<sup>82</sup>

Στο καρκίνωμα του προστάτη, δεν παρατηρήθηκε έκφραση του CD138 στα κύτταρα του στρώματος.<sup>85,87,105</sup>

Στον καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης παρατηρήθηκε αυξημένη στρωματική έκφραση του CD138.<sup>105</sup>

Στο καρκίνωμα του θυρεοειδούς, η στρωματική ανοσοχρώση του CD138 σχετίστηκε με μεγαλύτερο μέγεθος όγκου και ήταν εντονότερη στο αναπλαστικό σε σχέση με το θηλώδες ή το θυλακώδες καρκίνωμα.<sup>67</sup> Η υπερέκφραση του CD138 ήταν συχνότερη στις περιπτώσεις θηλώδους καρκινώματος με εξωκαψική διήθηση όπου ήταν ακόμη πιο έκδηλος ο συσχετισμός με το μέγεθος του όγκου.<sup>88</sup>

Η στρωματική ανοσοέκφραση του CD138 σε καρκινώματα που δεν αναφέρθηκαν δεν έχει μέχρι στιγμής μελετηθεί.

**3.2.2. Προέλευση της στρωματικής ανοσοέκφρασης του CD138.** Το CD138 παράγεται από τα ίδια τα κύτταρα του στρώματος ή είναι η αποκομμένη εξωκυττάρια επικράτειά του (sCD138), που ανιχνεύεται στο στρώμα ανοσοϊστοχημικά; Η απάντηση στο ερώτημα αυτό είναι περίπλοκη. Ενδεικτικό της πολυπλοκότητας είναι ότι πειράματα σε κυτταρική σειρά καρκίνου μαστού έδειξαν ότι τα καρκινικά κύτταρα επάγουν την έκφραση του CD138 στους ινοβλάστες, ενώ ταυτόχρονα οι ινοβλάστες επάγουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων με μηχανισμό εξαρτώμενο από την αποκοπή του sCD138 από την επιφάνειά τους.<sup>105</sup>

Η έκφραση του mRNA CD138 ανιχνεύεται σε στρωματικά κύτταρα καρκίνου μαστού, παχέως εντέρου και ουροδόχου κύστης.<sup>105</sup> Τα καρκινικά κύτταρα μαστού επάγουν την έκφραση CD138 από τους στρωματικούς ινοβλάστες κι αυτοί με τη σειρά τους επάγουν την ανάπτυξη του όγκου. Σε ξενομοσχεύματα με μίξη καρκινικών κυττάρων και ινοβλαστών βρέθηκε ότι οι ινοβλάστες επάγουν την έκφραση του CD138 και την αγγειογένεση.<sup>33</sup>

Λίγες μελέτες έχουν δείξει με σαφήνεια ότι η παρατηρούμενη στρωματική έκφραση του CD138 προέρχεται όντως από τα κύτταρα του στρώματος. Σε καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος έναντι αντιγονικών επιτόπων της εξωκυττάριας και της ενδοκυττάριας επικράτειάς του έδειξε ότι η στρωματική έκφραση του CD138 προέρχεται από κύτταρα του στρώματος.<sup>60</sup> Στην πλειοψηφία των μελετών έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι στιγμής αντισώματα

που προσδένονται στην εξωκυττάρια επικράτεια του CD138 (κλώνος BB4,<sup>106</sup> MI15<sup>107</sup>), οπότε η οποιαδήποτε στρωματική ανοσοχρώση δεν είναι σαφές αν αντιστοιχεί στο αποκομμένο sCD138 ή σε «ολόκληρο» το CD138 που εκφράζεται από τα στρωματικά κύτταρα και σε τι ποσοστό.

#### **4. Συγκέντρωση του διαλυτού CD138 στον ορό ως βιοδείκτης στον καρκίνο**

Το sCD138 στον ορό αφορά στην εξωκυττάρια επικράτεια, που έχει αποκοπεί με τη δράση ενζύμων. Η αυξημένη συγκέντρωση του sCD138 στον ορό έχει προγνωστική σημασία σε ορισμένους τύπους καρκίνου, όπως το πολλαπλό μυέλωμα,<sup>108,109</sup> και η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία,<sup>110, 111</sup> ενώ δεν ισχύει το ίδιο για το λέμφωμα Hodgkin.<sup>112</sup>

Όσον αφορά στα μη αιματολογικά νεοπλασμάτα, η αυξημένη συγκέντρωση του sCD138 στον ορό πριν τη θεραπεία (χειρουργική ή/και χημειοθεραπεία) είναι δείκτης πτωχής πρόγνωσης για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, ανεξαρτήτως σταδίου νόσου.<sup>113-115</sup> Στον καρκίνο του λάρυγγα και του υποφάρυγγα, η μείωση των τιμών του sCD138 στον ορό μετά την ακτινοθεραπεία θεωρείται δείκτης καλύτερης πρόγνωσης των ασθενών, η δε αύξησή τους 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας υποδηλώνει πιθανή υποτροπή.<sup>115</sup> Τέλος, όσον αφορά στο ΗΚΚ πολύ πρόσφατα η αυξημένη συγκέντρωση του sCD138 στον ορό σχετίστηκε με προχωρημένο στάδιο κατά BCLC και αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών.<sup>116</sup>

#### **5. Επίλογος-Συμπεράσματα**

Παρόλα τα αντικρουόμενα αποτελέσματα που υπάρχουν μέχρι στιγμής στη βιβλιογραφία σχετικά με τη σημασία της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης του CD138 στον επιθηλιακό καρκίνο, είναι εμφανής ο πολύ σημαντικός ρόλος που διαδραματίζει στην καρκινογένεση. Για τον λόγο αυτό, ήδη η εφαρμοσμένη έρευνα στρέφει το ενδιαφέρον της αφενός στην ανάπτυξη αναστολέων της ηπαρίνάσης, ενζύμου που αποκόπτει την εξωκυττάρια επικράτεια του CD138 και αφετέρου αντισωμάτων για ανοσοθεραπεία.<sup>117</sup> Αναλυτικότερα, ο αναστολέας της ηπαρίνάσης SST001 έχει δώσει τα

πρώτα ενθαρρυντικά προκλινικά αποτελέσματα αντιαγγειογόνου δράσης *in vivo* σε ποντίκια και *in vitro* στο μύελωμα, αναστέλλοντας την αποκοπή της εξωκυττάριας επικράτειας του CD138 και μειώνοντας την έκφραση των παραγόντων HGF, VEGF και της μεταλλοπρωτεϊνάσης MMP9.<sup>118</sup> Όσον αφορά στην ανάπτυξη ανοσοθεραπείας, το μονοκλωνικό αντίσωμα nBT062 έναντι του CD138, προσδεμένο με μόρια υψηλής κυτταροτοξικότητας μειώνει την ανάπτυξη του πολλαπλού μυ-

ελώματος και αυξάνει την επιβίωση σε πειραματόζωα.<sup>119</sup> Για να αναπτυχθεί όμως ένα φαρμακευτικό σκεύασμα που θα έχει αντικαρκινική δράση στοχεύοντας την αναστολή του CD138, μένει να διερευνηθούν και να διαλευκανθούν πολλά αδιευκρίνιστα σημεία όσον αφορά στην εμπλοκή του στην καρκινογένεση. Τέλος, ακόμη περισσότερες μελέτες πρέπει να διεξαχθούν για την επιβεβαίωση της κλινικής σημασίας του CD138 ως δείκτη πρόγνωσης σε ασθενείς με καρκίνο.

### Βιβλιογραφία

1. Teng YH, Aquino RS, Park PW. Molecular functions of syndecan-1 in disease. *Matrix Biol* 2012, 31:3–16
2. Fears CY and Woods A. The role of syndecans in disease and wound healing. *Matrix Biol* 2006, 25:443–456
3. Dews IC, Mackenzie KR. Transmembrane domains of the syndecan family of growth factor coreceptors display a hierarchy of homotypic and heterotypic interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, 104:20782–20787
4. Lambaerts K, Wilcox-Adelman SA, Zimmermann P. The signaling mechanisms of syndecan heparan sulfate proteoglycans. *Curr Opin Cell Biol* 2009, 21:662–669
5. Ding K, Lopez-Burks M, Sanchez-Duran JA et al. Growth factor-induced shedding of syndecan-1 confers glypican-1 dependence on mitogenic responses of cancer cells. *J Cell Biol* 2005, 171:729–738
6. Brule S, Charnaux N, Sutton A et al. The shedding of syndecan-4 and syndecan-1 from HeLa cells and human primary macrophages is accelerated by SDF-1/CXCL12 and mediated by the matrix metalloproteinase-9. *Glycobiology* 2006, 16:488–501
7. Endo K, Takino T, Miyamori H et al. Cleavage of syndecan-1 by membrane type matrix metalloproteinase-1 stimulates cell migration. *J Biol Chem* 2003, 278:40764–40770
8. Pruessmeyer J, Martin C, Hess FM et al. A disintegrin and metalloproteinase 17 (ADAM17) mediates inflammation-induced shedding of syndecan-1 and -4 by lung epithelial cells. *J Biol Chem* 2010, 285(1):555–564
9. Schmedt A, Götte M, Heinig J et al. Evaluation of placental syndecan-1 expression in early pregnancy as a predictive fetal factor for pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2012, 32:131–137
10. Wang JB, Zhang YJ, Guan J et al. Enhanced syndecan-1 expression on neutrophils in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2012, 49:41–46
11. Minowa K, Amano H, Nakano S et al. Elevated serum level of circulating syndecan-1 (CD138) in active systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2011, 44:357–362
12. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011, 144:646–674
13. Alexander CM, Reichsman F, Hinkes MT et al. Syndecan-1 is required for Wnt-1-induced mammary tumorigenesis in mice. *Nat Genet* 2000, 25:329–332
14. Liu B, McDermott S, Khwaja S et al. The transforming activity of Wnt effectors correlates with their ability to induce the accumulation of mammary progenitor cells. *PNAS* 2004, 101:4158–4163
15. Derksen PW, Keehnen RM, Evers LM et al. Surface proteoglycan syndecan-1 mediates hepatocyte growth factor binding and promotes Met signaling in multiple myeloma. *Blood* 2002, 99:1405–1410
16. Ramani VC, Yang Y, Ren Y et al. Heparanase plays a dual role in driving hepatocyte growth factor (HGF) signaling by enhancing HGF expression and activity. Heparanase plays a dual role in driving hepatocyte growth factor (HGF) signaling by enhancing HGF expression and activity. *J Biol Chem* 2011, 286:6490–6499
17. Oh JH, Kim JH, Ahn HJ et al. Syndecan-1 enhances the endometrial cancer invasion by modulating matrix metalloproteinase-9 expression through nuclear factor kappaB. *Gynecol Oncol* 2009, 114:509–515
18. Su G, Blaine SA, Qiao D et al. Membrane type 1 matrix metalloproteinase-mediated stromal syndecan-1 shedding stimulates breast carcinoma cell proliferation. *Cancer Res* 2008, 68:9558–9565
19. Khotskaya YB, Dai Y, Ritchie JP et al. Syndecan-1 is required for robust growth, vascularization and metastasis of myeloma tumors *in vivo*. *J Biol Chem* 2009, 284:26085–26095
20. Wu YH, Yang CY, Chien WL et al. Removal of syndecan-1 promotes TRAIL-induced apoptosis in myeloma cells. *J Immunol* 2012, 188:2914–2921
21. Hu Y, Sun H, Owens RT et al. Syndecan-1-dependent suppression of PDK1/Akt/bad signaling by docosahexaenoic acid induces apoptosis in prostate cancer. *Neoplasia* 2010, 12:826–836
22. Sun H, Hu Y, Gu Z, Owens RT et al. Omega-3 fatty acids induce apoptosis in human breast cancer cells and mouse mammary tissue through syndecan-1 inhibition of the MEK-Erk pathway. *Carcinogenesis* 2011, 32:1518–1524
23. Nikolova V, Koo CY, Ibrahim SA et al. Differential roles for membrane-bound and soluble syndecan-1 (CD138) in breast cancer progression. *Carcinogenesis* 2009, 30:397–407
24. Margadant C, Monsuur HN, Norman JC et al. Mechanisms of integrin activation and trafficking. *Curr Opin Cell Biol* 2011, 23:607–614

25. Vuoriluoto K, Jokinen J, Kallio K et al. Syndecan-1 supports integrin alpha2beta1-mediated adhesion to collagen. *Exp Cell Res* 2008, 314:3369–3381
26. Ishikawa T, Kramer RH. Sdc1 negatively modulates carcinoma cell motility and invasion. *Exp Cell Res* 2010, 316:951–965
27. Vuoriluoto K, Högnäs G, Meller P et al. Syndecan-1 and -4 differentially regulate oncogenic K-ras dependent cell invasion into collagen through  $\alpha 2\beta 1$  integrin and MT1-MMP. *Matrix Biol* 2011, 30:207–217
28. McQuade KJ, Beauvais DM, Burbach BJ et al. Syndecan-1 regulates  $\alpha 5\beta 1$  integrin activity in B82L fibroblasts. *J Cell Sci* 2006, 119:2445–2456
29. Beauvais DM, Ell BJ, McWhorter AR et al. Syndecan-1 regulates  $\alpha 3\beta 1$  and  $\alpha 5\beta 1$  integrin activation during angiogenesis and is blocked by synstatin, a novel peptide inhibitor. *J Exp Med* 2009, 206:691–705
30. Yang N, Mosher R, Seo S et al. Syndecan-1 in breast cancer stroma fibroblasts regulates extracellular matrix fiber organization and carcinoma cell motility. *Am J Pathol* 2011, 178:325–335
31. Purushothaman A, Uyama T, Kobayashi F et al. Heparanase-enhanced shedding of syndecan-1 by myeloma cells promotes endothelial invasion and angiogenesis. *Blood* 2010, 115:2449–2457
32. Lamorte S, Ferrero S, Aschero S et al. Syndecan-1 promotes the angiogenic phenotype of multiple myeloma endothelial cells. *Leukemia* 2012, 26:1081–1090
33. Maeda T, Desouky J, Friedl A. Syndecan-1 expression by stromal fibroblasts promotes breast carcinoma growth in vivo and stimulates tumor angiogenesis. *Oncogene* 2006, 25:1408–1412
34. O'Connell FP, Pinkus JL, Pinkus GS. CD138 (syndecan-1), a plasma cell marker immunohistochemical profile in hematopoietic and nonhematopoietic neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2004, 121:254–263
35. Sanderson RD, Yang Y. Syndecan-1: a dynamic regulator of the myeloma microenvironment. *Clin Exp Metastasis* 2008, 25:149–159
36. Shimada K, Nakamura M, De Velasco MA et al. Role of syndecan-1 (CD138) in cell survival of human urothelial carcinoma. *Cancer Sci* 2010, 101:155–160
37. Toyoshima E, Ohsaki Y, Nishigaki Y et al. Expression of syndecan-1 is common in human lung cancers independent of expression of epidermal growth factor receptor. *Lung Cancer* 2001, 31:193–202
38. Anttonen A, Heikkilä P, Kajanti M et al. High syndecan-1 expression is associated with favourable outcome in squamous cell lung carcinoma treated with radical surgery. *Lung Cancer* 2001, 32:297–305
39. Shah L, Walter KL, Borczuk AC et al. Expression of Syndecan-1 and Expression of epidermal growth factor receptor are associated with survival in patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2004, 101:1632–1638
40. Al-Shibl K, Al-Saad S, Andersen S et al. The prognostic value of intraepithelial and stromal CD3-, CD117- and CD138-positive cells in non-small cell lung carcinoma. *APMIS* 2010, 118:371–382
41. Mikami S, Ohashi K, Usui Y et al. Loss of syndecan-1 and increased expression of heparanase in invasive esophageal carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 2001, 92:1062–1073
42. Szumilo J, Burdan F, Zinkiewicz K et al. Expression of syndecan-1 and cathepsins D and K in advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Folia Histochem Cytobiol* 2009, 47:571–578
43. Watari J, Saitoh Y, Fujiya M et al. Reduction of syndecan-1 expression in differentiated type early gastric cancer and background mucosa with gastric cellular phenotype. *J Gastroenterol* 2004, 39:104–112
44. Wiksten JP, Lundin J, Nordling S et al. Comparison of the prognostic value of a panel of tissue tumor markers and established clinicopathological factors in patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2008, 28:2279–2287
45. Huang MF, Zhu YQ, Chen ZF et al. Syndecan-1 and E-cadherin expression in differentiated type of early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2010, 11:2975–2980
46. Day RM, Hao X, Ilyas M et al. Changes in the expression of syndecan-1 in the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Virchows Arch* 1999, 434:121–125
47. Fujiya M, Watari J, Ashida T et al. Reduced expression of syndecan-1 affects metastatic potential and clinical outcome in patients with colorectal cancer. *Jpn J Cancer Res* 2001, 92:1074–1081
48. Lundin M, Nordling S, Lundin J et al. Epithelial syndecan-1 expression is associated with stage and grade in colorectal cancer. *Oncology* 2005, 68:306–313
49. Hashimoto Y, Skacel M, Adams JC. Association of loss of epithelial syndecan-1 with stage and local metastasis of colorectal adenocarcinomas: an immunohistochemical study of clinically annotated tumors. *BMC Cancer* 2008, 8:185–189
50. Gökden N, Greene GF, Bayer-Garner IB et al. Expression of CD138 (Syndecan-1) in renal cell carcinoma is reduced with increasing nuclear grade. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2006, 14:173–177
51. Shinyo Y, Kodama J, Hasengaowa et al. Loss of cell-surface heparan sulfate expression in both cervical intraepithelial neoplasm and invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005, 96:776–783
52. Numa F, Hirabayashi K, Kawasaki K et al. Syndecan-1 expression in cancer of the uterine cervix: association with lymph node metastasis. *Int J Oncol* 2002, 20:39–43
53. Rintala M, Inki P, Klemi P et al. Association of syndecan-1 with tumor grade and histology in primary invasive cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999, 75:372–378
54. Kim YI, Lee A, Lee H et al. Prognostic significance of syndecan-1 expression in cervical cancers. *J Gynecol Oncol* 2011, 22:161–167
55. Inki P, Joensuu H, Grénman R et al. Association between syndecan-1 expression and clinical outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 1994, 70:319–323
56. Pulkkinen JO, Penttinen M, Jalkanen M et al. Syndecan-1: a new prognostic marker in laryngeal cancer. *Acta Otolaryngol* 1997, 117:312–315
57. Anttonen A, Kajanti M, Heikkilä P et al. Syndecan-1 expression has prognostic significance in head and neck carcinoma. *Br J Cancer* 1999, 79:558–564
58. Ro Y, Muramatsu T, Shima K et al. Correlation between reduction of syndecan-1 expression and clinico-pathological parameters in squamous cell carcinoma of tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006, 35:252–257

59. Chen CL, Ou DL. Expression of syndecan-1 (CD138) in nasopharyngeal carcinoma is correlated with advanced stage and poor prognosis. *Hum Pathol* 2006, 37:1279–1285
60. Mōthi M, Suba Z, Nimeth Z et al. Stromal syndecan-1 expression is an adverse prognostic factor in oral carcinomas. *Oral Oncol* 2006, 42:493–500
61. Kurokawa H, Zhang M, Matsumoto S et al. Reduced syndecan-1 expression is correlated with the histological grade of malignancy at the deep invasive front in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2006, 35:301–306
62. Martínez A, Spencer ML, Brethauer U et al. Reduction of syndecan-1 expression during lip carcinogenesis. *J Oral Pathol Med* 2009, 38:580–583
63. Bayer-Garner IB, Dilday B, Sanderson RD et al. Syndecan-1 expression is decreased with increasing aggressiveness of basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2000, 22:119–122
64. Stepp MA, Pal-Ghosh S, Tadvalkar G et al. Loss of syndecan-1 is associated with malignant conversion in skin carcinogenesis. *Mol Carcinog* 2010, 49:363–373
65. Mukunyadzi P, Sanderson RD, Fan CY et al. The level of syndecan-1 expression is a distinguishing feature in behavior between keratoacanthoma and invasive cutaneous squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2002, 15:45–49
66. Bayer-Garner IB, Reed JA. Immunolabeling pattern of syndecan-1 expression may distinguish pagetoid Bowen's disease, extramammary Paget's disease, and pagetoid malignant melanoma *in situ*. *J Cutan Pathol* 2004, 31:169–173
67. Ito Y, Yoshida H, Nakano K et al. Syndecan-1 expression in thyroid carcinoma: stromal expression followed by epithelial expression is significantly correlated with dedifferentiation. *Histopathology* 2003, 43:157–164
68. Bologna-Molina R, González-González R, Mosqueda-Taylor A et al. Expression of syndecan-1 in papillary carcinoma of the thyroid with extracapsular invasion. *Arch Med Res* 2010, 41:33–37
69. Mitselou A, Ioachim E, Peschos D et al. E-cadherin adhesion molecule and syndecan-1 expression in various thyroid pathologies. *Exp Oncol* 2007, 29:54–60
70. Barbareschi M, Maisonneuve P, Aldovini D et al. High syndecan-1 expression in breast carcinoma is related to an aggressive phenotype and to poorer prognosis. *Cancer* 2003, 98:475–483
71. Leivonen M, Lundin J, Nordling S et al. Prognostic value of syndecan-1 expression in breast cancer. *Oncology* 2004, 67:11–18
72. Baba F, Swartz K, van Buren R et al. Syndecan-1 and syndecan-4 are overexpressed in an estrogen receptor negative, highly proliferative breast carcinoma subtype. *Breast Cancer Treat* 2006, 98:91–98
73. Götte M, Kersting C, Radke I et al. An expression signature of syndecan-1 (CD138), E-cadherin and c-met is associated with factors of angiogenesis and lymphangiogenesis in ductal breast carcinoma *in situ*. *Breast Cancer Res* 2007, 9:R8
74. Lendorf ME, Manon-Jensen T, Kronqvist P et al. Syndecan-1 and syndecan-4 are independent indicators in breast carcinoma. *J Histochem Cytochem* 2011, 59:615–629
75. Götte M, Kersting C, Ruggiero M et al. Predictive value of syndecan-1 expression for the response to neoadjuvant chemotherapy of primary breast cancer. *Anticancer Res* 2006, 26:621–627
76. Thanakit V, Ruangvejvorachai P, Sampatanukul P et al. Expression of E-cadherin and syndecan-1 in axillary lymph node metastases of breast cancer with and without extracapsular extension. *J Med Assoc Thai* 2008, 91:1087–1092
77. Lofgren L, Sahlin L, Jiang S et al. Expression of Syndecan-1 in paired samples of normal and malignant breast tissue from postmenopausal women. *Anticancer Research* 2007, 27:3045–3050
78. Loussouarn D, Campion L, Sagan C et al. Prognostic impact of syndecan-1 expression in invasive ductal breast carcinomas. *Br J Cancer* 2008, 98:1993–1998
79. Davies EJ, Blackhall FH, Shanks JH et al. Distribution and clinical significance of heparan sulfate proteoglycans in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004, 10:5178–5186
80. Salani R, Neuberger I, Kurman RJ et al. Expression of extracellular matrix proteins in ovarian serous tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2007, 26:141–146
81. Kusumoto T, Kodama J, Seki N et al. Clinical significance of syndecan-1 and versican expression in human epithelial ovarian cancer. *Oncol Rep* 2010, 23:917–925
82. Choi DS, Kim JH, Ryu HS et al. Syndecan-1, a key regulator of cell viability in endometrial cancer. *Int J Cancer* 2007, 121:741–750
83. Kim H, Choi DS, Chang SJ et al. The expression of syndecan-1 is related to the risk of endometrial hyperplasia progressing to endometrial carcinoma. *J Gynecol Oncol* 2010, 21:50–55
84. Hasengaowa, Kodama J, Kusumoto T et al. Prognostic significance of syndecan-1 expression in human endometrial cancer. *Ann Oncol* 2005, 16:1109–1115
85. Chen D, Adenekan B, Chen L et al. Syndecan-1 expression in locally invasive and metastatic prostate cancer. *Urology* 2004, 63:402–407
86. Kiviniemi J, Kallajoki M, Kujala I et al. Altered expression of syndecan-1 in prostate cancer. *APMIS* 2004, 112:89–97
87. Shariat SF, Svatek RS, Kabbani W et al. Prognostic value of syndecan-1 expression in patients treated with radical prostatectomy. *BJU Int* 2008, 101:232–237
88. Contreras HR, Ledezma RA, Vergara J et al. The expression of syndecan-1 and -2 is associated with Gleason score and epithelial-mesenchymal transition markers, E-cadherin and beta-catenin, in prostate cancer. *Urol Oncol* 2010, 28:534–540
89. Zellweger T, Ninck C, Mirlacher M et al. Tissue microarray analysis reveals prognostic significance of syndecan-1 expression in prostate cancer. *Prostate* 2003, 55:20–29
90. Brimo F, Vollmer RT, Friszt M et al. Syndecan-1 expression in prostate cancer and its value as biomarker for disease progression. *BJU Int* 2010, 106(3):418–423
91. Conejo JR, Kleeff J, Koliapanos A et al. Syndecan-1 expression is up-regulated in pancreatic but not in other gastrointestinal cancers. *Int J Cancer* 2000, 88:12–20
92. Juuti A, Nordling S, Lundin J et al. Syndecan-1 expression—a novel prognostic marker in pancreatic cancer. *Oncology* 2005, 68:97–106
93. Kylänpää L, Hagström J, Lepistö A et al. Syndecan-1 and Tenascin expression in cystic tumors of the pancreas. *J Pancreas* 2009, 10:378–382
94. Li HG, Xie DR, Shen XM et al. Clinicopathological significance of expression of paxillin, syndecan-1 and EMMPRIN in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005, 11:1445–1451

95. Matsumoto A, Ono M, Fujimoto Y et al. Reduced expression of syndecan-1 in human hepatocellular carcinoma with high metastatic potential. *Int J Cancer* 1997, 74:482–491
96. Ló ZL, Zhang WM, Xiao G et al. (Study of expression of CD138 and heparinase in hepatocellular carcinoma by tissue microarray). *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2006, 35:82–86
97. Ramalingam P, Adeagbo B, Bollag R et al. Metastatic hepatocellular carcinoma with CD138 positivity: an unusual mimic of multiple myeloma? *Diagn Cytopathol* 2008, 36:742–748
98. Tiniakos D, Palaiologou M, Karanikolas M et al. Prognostic Significance of CD138 immunorexpression in human hepatocellular carcinoma. *Virchows Archiv* 2011, 459(Suppl 1): S157–S158
99. Tiniakos D, Palaiologou M, Tsioli P et al. CD138: a new immunohistochemical marker for hepatocellular carcinoma (HCC)? *Virchows Archiv* 2009, 45(Suppl 1):S113
100. Patonai A, Erdilyi-Belle B, Korompay A et al. Molecular characteristics of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2012 (In press)
101. Harada K, Masuda S, Hirano M et al. Reduced expression of syndecan-1 correlates with histologic dedifferentiation, lymph node metastasis, and poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2003, 34:857–863
102. Pietras K, Ostman A. Hallmarks of cancer: interactions with the tumor stroma. *Exp Cell Res* 2010, 316:1324–1331
103. Tokes AM, Szasz AM, Farkas A et al. Stromal matrix protein expression following preoperative systemic therapy in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009, 15:731–739
104. Wiksten JP, Lundin J, Nordling S et al. Epithelial and stromal syndecan-1 expression as predictor of outcome in patients with gastric cancer. *Int J Cancer* 2001, 95:1–6
105. Mennerich D, Vogel A, Klaman I et al. Shift of syndecan-1 expression from epithelial to stromal cells during progression of solid tumours. *Eur J Cancer* 2004, 40:1373–1382
106. Su G, Blaine SA, Qiao D et al. Shedding of syndecan-1 by stromal fibroblasts stimulates human breast cancer cell proliferation via FGF2 activation. *J Biol Chem* 2007, 282:14906–14915
107. Gattei V, Godeas C, Degan M et al. Characterization of anti-CD138 monoclonal antibodies as tools for investigating the molecular polymorphism of syndecan-1 in human lymphoma cells. *Br J Haematol* 1995, 91:55–59
108. Seidel C, Sundan A, Hjorth M et al. Serum syndecan-1: a new independent prognostic marker in multiple myeloma. *Blood*. 2000, 95:388–392
109. Lovell R, Dunn JA, Begum G et al. Soluble syndecan-1 level at diagnosis is an independent prognostic factor in multiple myeloma and the extent of fall from diagnosis to plateau predicts for overall survival. *Br J Haematol* 2005, 130:542–548
110. Molica S, Vitelli G, Mirabelli R et al. Serum levels of syndecan-1 in B-cell chronic lymphocytic leukemia: correlation with the extent of angiogenesis and disease-progression risk in early disease. *Leuk Lymphoma* 2006, 47:1034–1040
111. Jilani I, Wei C, Bekele BN, Zhang ZJ et al. Soluble syndecan-1 (sCD138) as a prognostic factor independent of mutation status in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Int J Lab Hematol* 2009, 31:97–105
112. Vassilakopoulos TP, Kyrtsonis MC, Papadogiannis A et al. Serum levels of soluble syndecan-1 in Hodgkin's lymphoma. *Anticancer Res* 2005, 25:4743–4746
113. Joensuu H, Anttonen A, Eriksson M et al. Soluble syndecan-1 and serum basic fibroblast growth factor are new prognostic factors in lung cancer. *Cancer Res* 2002, 62:5210–5217
114. Anttonen A, Heikkilä P, Kajanti M et al. High syndecan-1 expression is associated with favourable outcome in squamous cell lung carcinoma treated with radical surgery. *Lung Cancer* 2003, 41:171–177
115. Anttonen A, Leppä S, Heikkilä P et al. Effect of treatment of larynx and hypopharynx carcinomas on serum syndecan-1 concentrations. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006, 132:451–457
116. Metwaly HA, Al-Gayyar MM, Eletreby S et al. Relevance of serum levels of interleukin-6 and syndecan-1 in patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Pharm* 2012, 80:179–188
117. Theocharis AD, Skandalis SS, Tzanakakis GN et al. Proteoglycans in health and disease: novel roles for proteoglycans in malignancy and their pharmacological targeting. *FEBS J* 2010, 277:3904–3923
118. Ritchie JP, Ramani VC, Ren Y et al. SST0001, a chemically modified heparin, inhibits myeloma growth and angiogenesis via disruption of the heparanase/syndecan-1 axis. *Clin Cancer Res* 2011, 17:1382–1393
119. Ikeda H, Hideshima T, Fulciniti M et al. The monoclonal antibody nBT062 conjugated to cytotoxic Maytansinoids has selective cytotoxicity against CD138-positive multiple myeloma cells *in vitro* and *in vivo*. *Clin Cancer Res* 2009, 15:4028–4037

Ιατρική 2012, 101(5):362–376

Iatriki 2012, 101(5):362–376

## Διαπίστευση ιατρικών εργαστηρίων κατά το διεθνές πρότυπο ISO 15189:2007

**Στ.Κ. Αρχοντάκης**

Κντταρολογικό Εργαστήριο, 401 ΓΣΝΑ, Αθήνα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Η ενημέρωση της ιατρικής κοινότητας σχετικά με τις απαιτήσεις του προτύπου ISO 15189:2007 και η παράθεση σύντομων και περιεκτικών κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με την εφαρμογή του προτύπου στην καθημέρα εργαστηριακή πράξη. Έγινε ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την εφαρμογή του προτύπου ISO 15189:2007 και παράλληλα μια συνοπτική αναφορά στη μέχρι τώρα εμπειρία από την εφαρμογή του Προτύπου στα πρώτα κλινικά εργαστήρια στη Χώρα μας. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στη μελέτη των απαιτήσεων του προτύπου σχετικά με την Οργάνωση και Διοίκηση, το Σύστημα Διαχείρισης Ποιότητας, τον Έλεγχο Εγγράφων, τη χρήση εργαστηρίων δεύτερης γνώμης, τη διαχείριση των προμηθειών, την παροχή συμβουλευτικών υπηρεσιών, τη διαχείριση παραπόνων και μη συμμορφώσεων, τη λήψη προληπτικών και διορθωτικών ενεργειών. Την τήρηση τεχνικών αρχείων, τη διενέργεια εσωτερικών ελέγχων, το προσωπικό του Εργαστηρίου, τους χώρους και τις περιβαλλοντικές συνθήκες εργασίας, τον εξοπλισμό του εργαστηρίου, τις προαναλυτικές, αναλυτικές και μετααναλυτικές διαδικασίες και τέλος την αναφορά αποτελεσμάτων. Το διεθνές πρότυπο ISO 15189:2007 αποτελεί ένα διεθνές μνημόνιο για την Ποιότητα των Κλινικών Εργαστηρίων. Η εφαρμογή του στη χώρα μας έχει ακόμα προαιρετικό χαρακτήρα, ωστόσο αποτελεί μία εκ των πραγμάτων υποχρέωση των εργαστηρίων, αυτών που θέλουν να ενταχθούν όσο το δυνατόν ταχύτερα και αποδοτικότερα στο σύγχρονο ευρωπαϊκό επιχειρηματικό περιβάλλον.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Πιστοποίηση, διαπίστευση, κλινικά εργαστήρια, ISO 15189:2007.

Αλληλογραφία: Στ. Αρχοντάκης, Ξενίας 1, 121 37 Περιστέρι Αθήνα  
e-mail: fourfouras@yahoo.com

## Medical laboratories accreditation according to ISO 15189:2007

**St.K. Archondakis**

Department of Cytology, 401 General Army Hospital, Athens, Greece

**ABSTRACT** To update medical community's knowledge about ISO 15189:2007 requirements and give brief and comprehensive guidelines on its implementation in everyday laboratory practice. A comprehensive review of existing literature on the application of the standard ISO 15189:2007 was made, as well as a brief reference to past experience of implementing the standard in first clinical laboratories in our country. Particular emphasis was given to study the requirements of the standard on specific topics such as the Organization and Management, Quality Management System, Document Control, second opinion laboratories, management fees, advisory services, management of complaints and non conformances, preventive and corrective actions, technical records, internal audits, laboratory staff, premises and environmental working conditions, laboratory equipment, the pre-analytical, analytical and post-analytical procedures and finally results reporting. ISO 15189:2007 consists an international memorandum on the Quality of Clinical Laboratories. The implementation in our country is still optional, but is a de facto requirement for those laboratories wishing to be fast and effectively incorporated in the modern European business environment.

**Key words:** Certification, accreditation, medical laboratories, ISO 15189:2007.

Corresponding author: St. Archondakis, 1 Xenias street, GR-121 37 Peristeri, Athens, Greece  
e-mail: fourfouras@yahoo.com

## 1. Εισαγωγή

Στη σύγχρονη ιατρική πρακτική, ο ρόλος του κλινικού εργαστηρίου γίνεται ολοένα και πιο σημαντικός για τη διάγνωση, πρόγνωση, παρακολούθηση και θεραπευτική αγωγή των ασθενών.<sup>1</sup> Η απαίτηση, συνεπώς, για εργαστηριακά αποτελέσματα ακριβή και αξιόπιστα, είναι προφανής και αναγκαία και η διαπίστευση αποτελεί το μέσο διασφάλισης αυτής της απαίτησης, συμβάλλοντας έτσι στην εδραίωση και στην περαιτέρω ανάπτυξη σχέσεων εμπιστοσύνης μεταξύ, αφενός, του Εργαστηρίου και, αφετέρου, των ασθενών, αλλά και των κλινικών ιατρών που συνεργάζονται με αυτό.<sup>1</sup>

Η Διαπίστευση αποτελεί, σε παγκόσμιο επίπεδο, τον ακρογωνιαίο λίθο αξιολόγησης της Συμμόρφωσης. Ένα νομικό ή φυσικό πρόσωπο διαπιστεύεται όταν τεκμηριώνει, μέσω καθορισμένων διαδικασιών, ότι ασκεί συγκεκριμένες δραστηριότητες με υπευθυνότητα, αμεροληψία και τεχνική επάρκεια σύμφωνα με τις απαιτήσεις, αφενός μεν της τυποποίησης (διεθνή ή/και εθνικά πρότυπα), αφετέρου των ειδικών κανονιστικών απαιτήσεων.<sup>2-4</sup>

Η εφαρμογή προτύπων στα κλινικά εργαστήρια προέκυψε από την ανάγκη για τεκμηρίωση και αμοιβαία αναγνώριση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων που διακινούνται και παρέχονται παγκοσμίως. Αυτό οδηγεί σε μια ελεύθερη διακίνηση των υπηρεσιών των κλινικών εργαστηρίων διεθνώς, ισοδυναμία ελέγχων σε όλα τα κράτη-μέλη, εναρμόνιση μέσω ομοιόμορφης εφαρμογής οδηγιών, αποδοχή της αξιοπιστίας αποτελεσμάτων και δημόσιων πιστοποιητικών από όλα τα κράτη και υγιή ανταγωνισμό, ο οποίος αποβαίνει τελικά προς όφελος του ασθενούς.<sup>1,5-7</sup>

Το Εθνικό Σύστημα Διαπίστευσης, με τον διακριτικό τίτλο ΕΣΥΔ, αποτελεί τον Εθνικό φορέα διαπίστευσης και η δραστηριότητά του στον τομέα της διαπίστευσης των κλινικών εργαστηρίων έχει ξεκινήσει από το 2003.

Τα Κλινικά Εργαστήρια στη χώρα μας μπορούν να διαπιστευθούν σύμφωνα με το Διεθνές Πρότυπο ΕΛΟΤ EN ISO 15189:2007, το οποίο εκδόθηκε ως εξειδικευμένο πρότυπο για τη διαπί-

στευση Κλινικών Εργαστηρίων, βασισμένο στο EN ISO/IEC 17025.

## 2. Συμβολή της διαπίστευσης στη βελτίωση των παρεχομένων υπηρεσιών υγείας

Τα οφέλη της εφαρμογής του προτύπου ISO 15189:2007 στα κλινικά εργαστήρια είναι πολλαπλά και αφορούν τόσο στον ασθενή, όσο στο Εργαστήριο αλλά και το ευρύτερο κοινωνικό σύνολο.<sup>1,8,9</sup>

Πιο συγκεκριμένα μέσω της διαπίστευσης:

1. Διασφαλίζεται η αξιοπιστία και η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων των διαπιστευμένων υπηρεσιών.
2. Διαπιστευμένες υπηρεσίες στην Ελλάδα από το ΕΣΥΔ είναι αποδεκτές στην Ευρώπη και παγκοσμίως, χωρίς την ανάγκη επανελέγχου (συνεργασίες εργαστηρίων).
3. Ενισχύεται η ανάγκη συνεχούς προσαρμογής των εργαστηρίων σε διεθνή πρότυπα διαπίστευσης (ετήσιες επιτηρήσεις από το ΕΣΥΔ), εθνικές ρυθμίσεις και κανονισμούς υγείας, εξασφαλίζοντας αναβαθμισμένη ποιότητα παροχής υπηρεσιών.
4. Εξασφαλίζονται συγκρίσιμα αποτελέσματα ομοειδών μεθόδων εργαστηριακών δοκιμών.
5. Εδραιώνεται η εμπιστοσύνη του πολίτη στα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων.
6. Ενισχύεται το κύρος του εργαστηρίου και βελτιώνεται η ανταγωνιστικότητά του στον χώρο των Υπηρεσιών της Υγείας.
7. Εξασφαλίζεται η λειτουργία ενός Συστήματος Διαχείρισης της Ποιότητας με υποχρεωτική εφαρμογή συγκεκριμένων ρυθμίσεων και απαιτήσεων που βοηθούν στη σωστή οργάνωση και λειτουργία του Εργαστηρίου.
8. Αναβαθμίζεται γενικότερα το υφιστάμενο Σύστημα Υγείας.
9. Διασφαλίζεται το συμφέρον των ασφαλιστικών ταμείων.
10. Προστατεύεται το περιβάλλον.

### 3. Προετοιμασία για διαπίστευση

Ένα εργαστήριο που επιθυμεί να διαπιστευτεί πρέπει οπωσδήποτε να καταστρώσει με ακρίβεια ένα ολοκληρωμένο σχέδιο δράσης, ξεκινώντας με τον ορισμό ενός μέλους του προσωπικού του ως Υπεύθυνο Ποιότητας.<sup>1,8,9</sup>

Ο Υπεύθυνος Ποιότητας θα πρέπει να είναι εξοικειωμένος με το υπάρχον Σύστημα Ποιότητας του Εργαστηρίου και να έχει ως αποστολή τον συντονισμό όλων των δραστηριοτήτων που θα οδηγήσουν στην απόκτηση της διαπίστευσης.<sup>2-4</sup> Προκειμένου ένα εργαστήριο να ετοιμαστεί για διαπίστευση, θα πρέπει να έχει προβεί, τουλάχιστον, σε όλες τις παρακάτω σημαντικές ενέργειες:

1. Προμήθεια του προτύπου Διαπίστευσης και όλων των σχετικών εντύπων που αφορούν στη διαδικασία της αξιολόγησης, όπως οι Διαδικασίες Διαπίστευσης, τα Κριτήρια Διαπίστευσης και ο Κανονισμός Διαπίστευσης του ΕΣΥΔ, όπου και αναφέρονται με λεπτομέρεια οι υποχρεώσεις και τα δικαιώματα των διαπιστευμένων και των υπό διαπίστευση εργαστηρίων.
  2. Προετοιμασία του Εγχειριδίου Ποιότητας σύμφωνα με τις προδιαγραφές του προτύπου διαπίστευσης.
  3. Προετοιμασία των εφαρμοζόμενων Διαδικασιών για κάθε εργασία που πραγματοποιείται στο Εργαστήριο.
  4. Εξασφάλιση των κατάλληλων για τη λειτουργία του Εργαστηρίου περιβαλλοντικών συνθηκών (θερμοκρασία, υγρασία, αποθηκευτικοί χώροι, κ.λπ.).
  5. Διακρίβωση, έλεγχο καλής λειτουργίας και συντήρηση του εξοπλισμού του.
  6. Επικύρωση ή επαλήθευση των αναλυτικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται.
  7. Εκτίμηση της αβεβαιότητας των λαμβανομένων αποτελεσμάτων.
  8. Εξασφάλιση ιχνηλασιμότητας των μετρήσεων.
  9. Σύνταξη των απαραίτητων, για τη διαπίστευση, εγγράφων βάσει συγκεκριμένων παραμέτρων που αφορούν στη μορφή, στην εξουσιοδότηση, στις διαδικασίες έκδοσης και απόσυρσης, στην ανασκόπηση, στην αλλαγή κ.λπ.
- Τονίζεται ότι κάθε έγγραφο πρέπει να διαθέτει μονοσήμαντο κωδικό αριθμό αναγνώρισης, όνομα του συντάκτη, όνομα του υπευθύνου έγκρισης, περίοδο ισχύος κ.λπ.<sup>8-10</sup>
10. Αξιολόγηση της συμμόρφωσης της υπάρχουσας κατάστασης, συμπεριλαμβανομένων του Συστήματος Ποιότητας και της τεχνικής επάρκειας, με τα κριτήρια του ΕΣΥΔ και απάντηση στην ερώτηση: «Είναι το σύστημα αποτελεσματικό ή απαιτεί τροποποιήσεις;».
  11. Υποστήριξη του Εγχειριδίου Ποιότητας από μια σειρά, επαρκώς προετοιμασμένων, συνοδευτικών εγγράφων.
  12. Ορθή εφαρμογή των Οδηγιών και Διαδικασιών όλων των διεργασιών που περιγράφονται στο Εγχειρίδιο Ποιότητας ή στα υπόλοιπα συνοδευτικά έγγραφα.
  13. Εφαρμογή εσωτερικού ελέγχου ποιότητας και καταγραφή όλων των παραγόμενων δεδομένων.
  14. Εφαρμογή εξωτερικού ελέγχου ποιότητας με συμμετοχή σε Προγράμματα Δοκιμών Ικανότητας, σύμφωνα με τις απαιτήσεις ανάλογης διαδικασίας που έχει εκδόσει το ΕΣΥΔ. Σε περίπτωση που ένα τέτοιο πρόγραμμα δεν είναι διαθέσιμο για κάποιο παράμετρο ή δοκιμή, το εργαστήριο πρέπει να συμμετέχει σε διεργαστηριακές συγκρίσεις, με ανταλλαγή δειγμάτων με ομοειδή εργαστήρια (κατά πρόταση διαπιστευμένα).
  15. Καταγραφή των διορθωτικών ενεργειών που έπονται της διερεύνησης πιθανών αποκλίσεων του Εσωτερικού και Εξωτερικού Ελέγχου Ποιότητας.
  16. Συστηματική διενέργεια εσωτερικής επιθεώρησης και ανασκόπησης, από τη διοίκηση, του συστήματος διαχείρισης ποιότητας.
  17. Υποβολή στο ΕΣΥΔ συμπληρωμένης έντυπης αίτησης, συνοδευμένης από το εγχειρίδιο ποιότητας και τις σχετικές διαδικασίες, μαζί με το απαιτούμενο χρηματικό παράβολο.

### 4. Διοικητικές προαπαιτήσεις για την εφαρμογή του προτύπου

Το ιατρικό εργαστήριο ή ο ευρύτερος οργανισμός στον οποίο ανήκει πρέπει να είναι αναγνω-

ρισμένο νομικό πρόσωπο.<sup>1,11</sup> Οι υπηρεσίες του ιατρικού εργαστηρίου πρέπει να είναι σχεδιασμένες έτσι ώστε να ανταποκρίνονται στις ανάγκες των ασθενών και όλου του εμπλεκόμενου ιατρικού και παραϊατρικού προσωπικού.<sup>2-4</sup> Οι ευθύνες του προσωπικού με ανάμιξη ή επιρροή στην ανάλυση των δειγμάτων πρέπει να είναι προσδιορισμένες, με σκοπό να αποφεύγεται το φαινόμενο τυχόν αντικρουόμενων συμφερόντων.<sup>2,3,4,12</sup> Οικονομικές ή πολιτικές παρεμβάσεις δεν πρέπει να επηρεάζουν την εξεταστική διαδικασία.<sup>5-7</sup>

Η Διεύθυνση του εργαστηρίου είναι υπεύθυνη για τον σχεδιασμό, εφαρμογή, διατήρηση και βελτίωση του συστήματος διαχείρισης ποιότητας. Αυτή η υποχρέωση περιλαμβάνει τα παρακάτω:

- Διοικητική υποστήριξη σε όλο το προσωπικό μέσω παροχής όλων των απαραίτητων αρμοδιοτήτων και υλικοτεχνικής υποδομής με σκοπό την επιτέλεση του έργου τους
- Διακανονισμό για την εξασφάλιση ότι η διεύθυνση και το προσωπικό δεν δεσμεύονται από οποιαδήποτε εσωτερική ή εξωτερική, εμπορική, οικονομική ή άλλης μορφής πίεση και επιρροή η οποία θα μπορούσε να υποβαθμίσει την ποιότητα της δουλειάς τους
- Εφαρμογή πολιτικών και διαδικασιών για την εξασφάλιση της ασφάλειας των εμπιστευτικών πληροφοριών
- Εφαρμογή πολιτικών και διαδικασιών για την αποφυγή ανάμιξης σε οποιαδήποτε δραστηριότητα θα μπορούσε να μειώσει την εμπιστοσύνη στην ικανότητα, αμεροληψία, ευθυκρισία ή επιχειρηματική ακεραιότητα
- Σαφή καθορισμό για τις ευθύνες, αρμοδιότητες και ενδοεργαστηριακές σχέσεις όλων των μελών του προσωπικού
- Επαρκή εκπαίδευση όλου του προσωπικού και επίβλεψη ανάλογη της εμπειρίας και του επιπέδου υπευθυνότητάς τους από ικανά άτομα που είναι εξοικειωμένα με τον σκοπό, τις διαδικασίες και την επικύρωση των αποτελεσμάτων των διενεργούμενων εξετάσεων
- Τεχνική διεύθυνση, η οποία έχει τη συνολική ευθύνη για τις τεχνικές εργασίες και την προμήθεια υλικών που απαιτούνται για τη διασφάλιση

της ποιότητας των εργαστηριακών δοκιμών

- Διορισμό διευθυντή ποιότητας με υπευθυνότητα και αρμοδιότητα να επιβλέπει τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις του συστήματος διασφάλισης ποιότητας και θα αναφέρεται απευθείας στο επίπεδο της διεύθυνσης του εργαστηρίου, όπου και θα λαμβάνονται οι αποφάσεις σχετικά με την πολιτική και τη διαχείριση της υλικοτεχνικής υποδομής του εργαστηρίου.

Οι πολιτικές και διαδικασίες του εργαστηρίου πρέπει να είναι καταγεγραμμένες και αρχειοθετημένες καθώς επίσης και κοινοποιημένες σε όλο το εμπλεκόμενο προσωπικό.<sup>2-4</sup> Η διεύθυνση εξασφαλίζει ότι τα έγγραφα γίνονται αντιληπτά και εφαρμόζονται.<sup>1,13</sup> Το σύστημα διαχείρισης ποιότητας πρέπει να περιλαμβάνει αλλά όχι να περιορίζεται σε εσωτερικό έλεγχο ποιότητας και συμμετοχή σε οργανωμένα διεργαστηριακά προγράμματα, όπως τα σχήματα εξωτερικού ποιοτικού ελέγχου.<sup>2-4</sup>

Οι πολιτικές και στόχοι του συστήματος διαχείρισης ποιότητας πρέπει να είναι καθορισμένοι σε μία δήλωση πολιτικής ποιότητας υπό την αρμοδιότητα του διευθυντή του εργαστηρίου και να είναι καταγεγραμμένοι σε ένα εγχειρίδιο ποιότητας.<sup>8,9</sup> Αυτή η πολιτική πρέπει να είναι διαθέσιμη στο κατάλληλο προσωπικό, να είναι συγκεκριμένη και να περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Το αντικείμενο της παρεχόμενης από το εργαστήριο υπηρεσίας
- Τη δήλωση της διεύθυνσης σχετικά με τις απαιτήσεις για τη λειτουργία του εργαστηρίου
- Τους στόχους του συστήματος διασφάλισης ποιότητας
- Μια προαπαίτηση ότι όλο το εμπλεκόμενο στην εξέταση προσωπικό έχει εξοικειωθεί με τα έγγραφα που αφορούν στην ποιότητα και εφαρμόζουν όλες τις σχετικές πολιτικές και διαδικασίες συνεχώς και σε κάθε περίπτωση
- Τη δέσμευση του εργαστηρίου ότι παρέχει καλής ποιότητας επαγγελματικές υπηρεσίες, εξετάσεις υψηλής ποιότητας και ότι συμμορφώνεται με το σύστημα διαχείρισης ποιότητας

- Τη δέσμευση της διεύθυνσης του εργαστηρίου για συμμόρφωση με το πρότυπο.

Ένα εγχειρίδιο ποιότητας πρέπει να περιγράφει το σύστημα διαχείρισης ποιότητας και τη δομή του αρχειακού υλικού (εγγράφων) που χρησιμοποιείται στο σύστημα διαχείρισης ποιότητας.<sup>2-4</sup> Το εγχειρίδιο ποιότητας πρέπει να περιλαμβάνει ή να κάνει αναφορά στις υποστηρικτικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένων και των τεχνικών διαδικασιών. Θα πρέπει να τονίζει τη δομή του αρχειακού υλικού (εγγράφων) του συστήματος διαχείρισης ποιότητας.<sup>5-7</sup> Οι ρόλοι και ευθύνες της τεχνικής διεύθυνσης και του διευθυντή ποιότητας, συμπεριλαμβανόμενης της υπευθυνότητάς τους να διασφαλίζουν τη συμμόρφωση με το πρότυπο, πρέπει να καθορίζονται από το εγχειρίδιο ποιότητας.<sup>2-4</sup>

Όλο το προσωπικό πρέπει να εκπαιδευτεί στη χρήση και εφαρμογή του εγχειριδίου ποιότητας και όλων των αναφερόμενων σε αυτό εγγράφων καθώς επίσης και για τις προβλεπόμενες προδιαγραφές για την εφαρμογή τους.<sup>5-7</sup> Το εγχειρίδιο ποιότητας πρέπει να διατηρείται ενημερωμένο, υπό την επίβλεψη και ευθύνη ενός ατόμου που έχει οριστεί υπεύθυνο για την ποιότητα από τη διεύθυνση του εργαστηρίου.<sup>1,8,9</sup>

Η Διεύθυνση του εργαστηρίου πρέπει να εισάγει και να εφαρμόσει ένα πρόγραμμα που να παρακολουθεί τακτικά και να επιδεικνύει καλή ρύθμιση και λειτουργία των μηχανημάτων, αντιδραστηρίων και αναλυτικών συστημάτων.<sup>8,9,14</sup> Επίσης η Διεύθυνση του εργαστηρίου πρέπει να διαθέτει ένα καταγεγραμμένο και αρχειοθετημένο πρόγραμμα προληπτικής συντήρησης και ρύθμισης, το οποίο κατ' ελάχιστο πρέπει να ακολουθεί τις οδηγίες της κατασκευάστριας εταιρείας.<sup>2-4</sup>

Το εργαστήριο πρέπει να καθορίσει, αρχειοθετήσει και διατηρήσει διαδικασίες για τον έλεγχο όλων των εγγράφων και των πληροφοριών που αποτελούν το σύνολο των εγγράφων ποιότητας.<sup>5-7</sup> Ένα αντίγραφο από όλα τα ελεγχόμενα αυτά έγγραφα πρέπει να αρχειοθετείται για παραπομπή σε δεύτερο χρόνο και ο διευθυντής του εργαστηρίου πρέπει να καθορίζει τον χρόνο διατήρησης του εγγράφου. Αυτά τα ελεγχόμενα

έγγραφα μπορούν να διατηρούνται σε οποιοδήποτε κατάλληλο μέσο, χειρόγραφο ή μη.<sup>1,15</sup>

Το εργαστήριο πρέπει να διαθέτει αποτελεσματική καταγεγραμμένη διαδικασία για να αξιολογεί και να επιλέγει εργαστήρια δεύτερης γνώμης καθώς επίσης και συμβούλους με σκοπό την παροχή συμβουλευτικής γνώμης.<sup>8,9</sup> Η διεύθυνση του εργαστηρίου είναι υπεύθυνη για την επιλογή και την παρακολούθηση της ποιότητας των εργαστηρίων δεύτερης γνώμης και των συμβούλων και πρέπει να διασφαλίζει ότι τα εργαστήρια δεύτερης γνώμης και οι σύμβουλοι είναι ικανοί να εκτελέσουν τις ζητούμενες εξετάσεις.<sup>1,5-7,16</sup>

Το εργαστήριο πρέπει να διατηρεί ένα αρχείο όλων των εργαστηρίων δεύτερης γνώμης στα οποία απευθύνεται. Επίσης πρέπει να διατηρείται ένα αρχείο όλων των δειγμάτων που έχουν αποσταλεί για συμβουλευτική γνώμη.<sup>5-7</sup> Το όνομα και η διεύθυνση του εργαστηρίου που έχει την ευθύνη για την τελική γνωμάτευση πρέπει να γνωστοποιείται στον χρήστη των εργαστηριακών υπηρεσιών. Ένα αντίγραφο της έκθεσης θα διατηρείται τόσο στο αρχείο του ασθενούς όσο και στο μόνιμο αρχείο του εργαστηρίου.<sup>1,17</sup>

Η διεύθυνση του εργαστηρίου πρέπει να καθορίζει και να καταγράφει τις πολιτικές και διαδικασίες που χρησιμοποιεί για την επιλογή και χρήση αγορασμένων εξωτερικών υπηρεσιών, μηχανημάτων και αναλωσίμων που θα μπορούσε να επηρεάσει την ποιότητα των παρεχομένων υπηρεσιών.<sup>2,3,4,18</sup> Τα αγορασμένα υλικά θα πρέπει να πληρούν τις προδιαγραφές ποιότητας του εργαστηρίου.<sup>8,9</sup> Πρέπει να υπάρχουν διαδικασίες και κριτήρια για την επιθεώρηση, αποδοχή-απόρριψη και αποθήκευση των αναλωσίμων υλικών.<sup>5-7</sup> Ο αγορασμένος εξοπλισμός και αναλώσιμα που επηρεάζουν την ποιότητα της παρεχόμενης υπηρεσίας δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται έως ότου επαληθευτεί η συμβατότητά τους με τους όρους και τις προδιαγραφές που ορίζονται από τις σχετικές διαδικασίες.<sup>2-4</sup> Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσω εξέτασης δειγμάτων ελέγχου ποιότητας και επαλήθευσης ότι τα λαμβανόμενα αποτελέσματα είναι αποδεκτά.<sup>5-7</sup> Τα έγγραφα που αποδεικνύουν τη συμμόρφωση του προμηθευτή με το δικό

του σύστημα ποιότητας μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για επαλήθευση.<sup>1,19,20</sup>

Θα πρέπει να υπάρχει ένα σύστημα ελέγχου του καταλόγου προμηθευτών. Κατάλληλοι έλεγχοι ποιότητας από εξωτερικές υπηρεσίες, υπηρεσίες και αγορασμένα προϊόντα πρέπει να διατηρούνται για μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο, όπως καθορίζει το σύστημα διαχείρισης ποιότητας.<sup>5-7</sup> Όλα αυτά τα αρχεία ποιότητας πρέπει να είναι διαθέσιμα για ανασκόπηση από τη διεύθυνση του εργαστηρίου.<sup>2-4</sup> Το εργαστήριο θα πρέπει να αξιολογήσει τους προμηθευτές σημαντικών αντιδραστηρίων, τις προμήθειες και υπηρεσίες που επηρεάζουν την ποιότητα των εξετάσεων και να διατηρεί αρχείο αυτών των αξιολογήσεων καθώς και λίστα των εγκεκριμένων υλικών.<sup>5-7,15</sup>

Κατάλληλο προσωπικό του εργαστηρίου θα πρέπει να παρέχει συμβουλές σχετικά με την επιλογή των εξετάσεων και τη χρήση των υπηρεσιών, συμπεριλαμβανόμενης της συχνότητας επανάληψης της εξέτασης και του απαιτούμενου τύπου δείγματος. Όταν κρίνεται σκόπιμο, πρέπει να παρέχεται ερμηνεία των αποτελεσμάτων των εξετάσεων.<sup>5-7,14</sup> Πρέπει να υπάρχουν τακτικά καταγεγραμμένες συναντήσεις του επαγγελματικού προσωπικού με τους κλινικούς ιατρούς σχετικά με τη χρήση των υπηρεσιών του εργαστηρίου και τον σκοπό της σύσκεψης σε επιστημονικά θέματα.<sup>2-4,18</sup> Το επαγγελματικό προσωπικό πρέπει να συμμετέχει σε κλινικά συμβούλια, παρέχοντας συμβουλές σχετικά με την αποτελεσματικότητα τόσο γενικά, όσο και σε συγκεκριμένες περιπτώσεις.<sup>5-7</sup>

Το εργαστήριο πρέπει να έχει πολιτική και διαδικασίες για την επίλυση παραπόνων από ασθενείς, κλινικούς ιατρούς ή άλλους.<sup>2-4,7</sup> Αρχεία των παραπόνων και των σχετικών ερευνών και διορθωτικών ενεργειών του εργαστηρίου πρέπει να διατηρούνται όπως προβλέπεται.<sup>5-7,12</sup> Τα εργαστήρια ενθαρρύνονται να λαμβάνουν τόσο θετικά όσο και αρνητικά σχόλια από τους χρήστες των υπηρεσιών τους, κατά προτίμηση με συστηματικό τρόπο.<sup>2-4,17</sup>

Η διεύθυνση του εργαστηρίου πρέπει να έχει εφαρμόσει πολιτική και διαδικασία ανίχνευσης

τυχόν μη συμμόρφωσης οποιασδήποτε παραμέτρου της εξεταστικής διαδικασίας με τις διαδικασίες του συστήματος ποιότητας ή με τις απαιτήσεις του εντέλλοντος ιατρού.<sup>5-7</sup> Η πολιτική και η διαδικασία αυτή θα εξασφαλίζουν ότι:

- Έχουν οριστεί συγκεκριμένα άτομα του προσωπικού, τα οποία είναι υπεύθυνα για την επίλυση του προβλήματος
- Έχουν οριστεί οι ενέργειες που πρέπει να ληφθούν
- Έχει εξεταστεί η ιατρική σημασία της μη συμμόρφωσης της εξέτασης και όταν κρίνεται σκόπιμα, ενημερώνεται ο εντέλλων ιατρός
- Οι εξετάσεις διακόπτονται και οι εκθέσεις κατακρατούνται όπως χρειάζεται
- Αμέσως λαμβάνονται διορθωτικές ενέργειες
- Τα αποτελέσματα των μη συμμορφούμενων εξετάσεων τα οποία έχουν ήδη κοινοποιηθεί, ανακαλούνται ή ταυτοποιούνται, αν χρειαστεί
- Η ευθύνη για την εξουσιοδότηση έχει προσδιοριστεί
- Κάθε επεισόδιο μη συμμόρφωσης καταγράφεται και αρχειοθετείται και αυτά τα αρχεία ανασκοπούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα από τη διεύθυνση του εργαστηρίου με σκοπό την ανίχνευση τάσεων και την απόφαση για λήψη προληπτικών ενεργειών.

Οι μη συμμορφούμενες εξετάσεις ή μπορούν να ανιχνευθούν με πολλούς διαφορετικούς τρόπους, και πιο συγκεκριμένα από τα παράπονα των κλινικών ιατρών, τις ενδείξεις του ελέγχου ποιότητας, τις βαθμονομήσεις των οργάνων, τον έλεγχο των αναλώσιμων υλικών, τα σχόλια του προσωπικού, τις ανασκοπήσεις των αναφορών και ελέγχων της διεύθυνσης του εργαστηρίου και τους εσωτερικούς και εξωτερικούς ελέγχους ποιότητας.<sup>2-4,8,9,17</sup> Οι διαδικασίες για διορθωτικές ενέργειες πρέπει να περιλαμβάνουν μια διερευνητική διαδικασία με σκοπό να προσδιοριστεί η υποβόσκουσα αιτία ή αιτίες του προβλήματος.<sup>2-8,9,12,16</sup> Αυτές θα οδηγούν, όταν κρίνεται σκόπιμο, στη λήψη προληπτικών μέτρων.<sup>5-7</sup> Οι διορθωτικές ενέργειες πρέπει να είναι ανάλογες με το μέγεθος του προβλήματος και να συνυπολογίζουν τυχόν κινδύνους από την εφαρμογή τους.<sup>5-7</sup> Οι απαραί-

τητες διορθώσεις και οι πιθανές πηγές μη συμμόρφωσης, είτε είναι τεχνικές είτε αφορούν στο σύστημα διαχείρισης ποιότητας, πρέπει να ταυτοποιούνται.<sup>5-7</sup> Εάν απαιτείται διορθωτική ενέργεια, πρέπει να αναπτυχθούν, να εφαρμοστούν και να παρακολουθηθούν σχέδια δράσης με σκοπό τη μείωση της πιθανότητας υποτροπής παρόμοιων μη συμμορφώσεων ή την εκμετάλλευση της ευκαιρίας αυτοβελτίωσης.<sup>1,8,9,19,20</sup>

Το εργαστήριο πρέπει να σχεδιάσει και να εφαρμόσει διαδικασίες για την ταυτοποίηση, συλλογή, ταξινόμηση, πρόσβαση, αποθήκευση, διατήρηση και ασφαλή αποκομιδή των τεχνικών αρχείων και των αρχείων ποιότητας.<sup>5-7</sup> Όλα τα αρχεία πρέπει να είναι αποθηκευμένα με τέτοιο τρόπο ώστε να είναι εύκολα προσβάσιμα.<sup>2-4</sup> Τα αρχεία μπορούν να είναι αποθηκευμένα σε οποιοδήποτε μέσο, σύμφωνα με τις εθνικές ή τοπικές σχετικές διατάξεις. Οι εγκαταστάσεις πρέπει να παρέχουν άνετο περιβάλλον, ώστε να αποφεύγεται καταστροφή, αλλοίωση, απώλεια ή μη εξουσιοδοτημένη πρόσβαση στα αρχεία.<sup>1,8,9,17,19</sup>

Το εργαστήριο πρέπει να διαθέτει πολιτική που θα καθορίζει το μήκος του χρόνου διατήρησης των αρχείων που ανήκουν στο σύστημα διαχείρισης ποιότητας ή στα αποτελέσματα των εξετάσεων. Ο χρόνος διατήρησης των αρχείων καθορίζεται από τη φύση της εξέτασης ή ειδικά για κάθε αρχείο.<sup>15,6,7</sup>

Με σκοπό να επιβεβαιώσουμε ότι οι εργασίες του εργαστηρίου συνεχίζουν να συμμορφώνονται με το σύστημα διαχείρισης ποιότητας, εσωτερικές επιθεωρήσεις όλων των στοιχείων του συστήματος, τόσο τεχνικών όσο και διοικητικών, πρέπει να διενεργούνται σε προσδιοριζόμενα από το σύστημα χρονικά διαστήματα.<sup>2-4</sup> Ο εσωτερικός έλεγχος θα επικεντρωθεί σταδιακά σε αυτά τα στοιχεία και θα τονίσει τις παραμέτρους που είναι ζωτικής σημασίας για τη φροντίδα του ασθενούς. Οι έλεγχοι πρέπει να είναι τυπικά σχεδιασμένοι, οργανωμένοι και εκτελεσμένοι από τον διευθυντή ποιότητας ή διορισμένο προσωπικό με κατάλληλες ικανότητες.<sup>5-7</sup> Το προσωπικό αυτό δεν θα επιθεωρεί τις δικές του δραστηριότητες.<sup>2-4</sup> Οι διαδικασίες για εσωτερικές επιθεωρήσεις πρέπει να καθορίζονται και να καταγράφονται και

να περιλαμβάνουν τους τύπους επιθεώρησης, τη συχνότητα, τη μεθοδολογία και τα απαραίτητα έγγραφα.<sup>5-7</sup> Όταν σημειώνονται ανεπάρκειες ή ευκαιρίες για βελτίωση, το εργαστήριο πρέπει να αναλάβει κατάλληλες διορθωτικές ή προληπτικές ενέργειες, οι οποίες θα είναι καταγεγραμμένες και θα εκτελούνται μέσα σε προσυμφωνημένο χρονικό διάστημα.<sup>5-7</sup> Τα κύρια στοιχεία του συστήματος διαχείρισης ποιότητας πρέπει κανονικά να περιλαμβάνονται σε εσωτερικές επιθεωρήσεις μία φορά τον χρόνο. Τα αποτελέσματα των εσωτερικών επιθεωρήσεων πρέπει να υποβάλλονται για ανασκόπηση στη διεύθυνση του εργαστηρίου.<sup>1,8-10,15,17</sup>

Με σκοπό τη διασφάλιση της ικανότητας και αποτελεσματικότητας της διοίκησης να υποστηρίζει τη φροντίδα του ασθενούς και να εισάγει όλες τις απαραίτητες αλλαγές ή διορθώσεις, η διεύθυνση του εργαστηρίου θα ανασκοπεί το σύστημα διαχείρισης ποιότητας του εργαστηρίου και όλες τις ιατρικές της υπηρεσίες, συμπεριλαμβανομένων των εξετάσεων και της παροχής συμβουλών.<sup>5-7</sup> Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης πρέπει να ενσωματώνονται σε ένα πλάνο που περιλαμβάνει στόχους, αντικειμενικούς σκοπούς και σχέδια δράσης. Μια τυπική περίοδος για τη διενέργεια ανασκόπησης της διοίκησης είναι μία φορά κάθε 12 μήνες.<sup>1,8,9,28,29</sup>

Η ανασκόπηση της διοίκησης θα εκτιμήσει αλλά δεν θα περιοριστεί στα εξής:

- Τη συνέχεια προηγούμενων ανασκοπήσεων της διοίκησης
- Κατάσταση των διορθωτικών ενεργειών που ελήφθησαν και απαιτούμενες προληπτικές ενέργειες
- Αναφορές από διοικητικό και επιβλέπον προσωπικό
- Το αποτέλεσμα πρόσφατων εσωτερικών επιθεωρήσεων
- Τον έλεγχο από εξωτερικούς φορείς
- Το αποτέλεσμα εξωτερικού ποιοτικού ελέγχου και άλλων μορφών διεργαστηριακής σύγκρισης
- Οποιαδήποτε αλλαγή στον όγκο και τον τύπο της αναλαμβανόμενης δουλειάς

- Ανατροφοδότηση, συμπεριλαμβανομένων παραπόνων και άλλων σχετικών παραγόντων, από κλινικούς ιατρούς, ασθενείς ή άλλα μέρη
- Ποιοτικοί δείκτες για την παρακολούθηση της συμβολής του εργαστηρίου στη φροντίδα του ασθενούς
- Μη συμμορφώσεις
- Αποτελέσματα διαδικασιών συνεχούς βελτίωσης
- Αξιολόγηση των προμηθευτών.

Τα ευρήματα και οι ενέργειες που αναλαμβάνονται από ανασκοπήσεις της διοίκησης πρέπει να καταγράφονται και το προσωπικό του εργαστηρίου πρέπει να ενημερώνεται για αυτά τα ευρήματα και για τις αποφάσεις που ελήφθησαν σχετικά.<sup>2-4</sup> Η διεύθυνση του εργαστηρίου θα διασφαλίσει ότι οι ενέργειες θα διατηρούνται αρχαιοθετημένες για ένα κατάλληλο, προσυμφωνημένο χρονικό διάστημα.<sup>1,8,9,11,13,17</sup>

### 5. Τεχνικές προαπαιτήσεις για την εφαρμογή του προτύπου

Η διεύθυνση του εργαστηρίου πρέπει να έχει οργανωτικό σχέδιο και περιγραφές θέσεων εργασίας που να προσδιορίζουν τα προσόντα και τις υποχρεώσεις όλων των μελών του προσωπικού.<sup>2-4</sup> Η διεύθυνση του εργαστηρίου πρέπει να διατηρεί αρχεία των σχετικών εκπαιδευτικών και επαγγελματικών προσόντων, εκπαίδευσης και επαγγελματικής εμπειρίας και ικανότητας για όλο το προσωπικό.<sup>1,8,9,15,16</sup> Το εργαστήριο πρέπει να διευθύνεται από ένα άτομο ή άτομα που διαθέτουν διοικητική υπευθυνότητα και την επάρκεια να αναλαμβάνουν ευθύνες για τις παρεχόμενες από το εργαστήριο υπηρεσίες.<sup>5-7</sup>

Ο διευθυντής του εργαστηρίου ή τα εντεταλμένα για κάθε εργασία μέλη του προσωπικού πρέπει να διαθέτουν την κατάλληλη εκπαίδευση και εμπειρία έτσι ώστε να μπορούν να αναλαμβάνουν τις εξής ευθύνες:

- Παροχή συμβουλών σε όσους ζητούν πληροφορίες σχετικά με την επιλογή των εξετάσεων, τη χρήση των υπηρεσιών του εργαστηρίου και την ερμηνεία των εργαστηριακών ευρημάτων

- Να υπηρετούν ως ενεργά μέλη του ιατρικού προσωπικού για τις υπηρεσίες που παρέχονται, αν χρειαστεί
- Να έρχονται σε επαφή και να λειτουργούν αποτελεσματικά με:
  - Αρμόδιους φορείς ρυθμιστικούς ή διαπίστευσης
  - Αρμόδιους κυβερνητικούς αξιωματούχους
  - Την κοινότητα των επαγγελματιών υγείας
  - Τον πληθυσμό των εξυπηρετούμενων ασθενών
- Να ορίζουν, εφαρμόζουν και παρακολουθούν τα στάνταρ απόδοσης και ποιοτικής βελτίωσης των ιατρικών υπηρεσιών του εργαστηρίου
- Να εφαρμόζουν το σύστημα διαχείρισης ποιότητας (ο διευθυντής και το λοιπό επαγγελματικό προσωπικό του εργαστηρίου θα συμμετέχουν ως μέλη σε διάφορες επιτροπές ποιοτικής βελτίωσης του οργανισμού, εάν είναι δυνατόν)
- Να παρακολουθούν όλη τη δουλειά που γίνεται στο εργαστήριο με σκοπό να εξασφαλίσουν ότι παράγεται αξιόπιστη ιατρική πληροφορία
- Να διασφαλίζουν ότι υπάρχει επαρκής αριθμός ικανού προσωπικού με επαρκή καταγεγραμμένη εμπειρία και εκπαίδευση ώστε να καλύπτει τις ανάγκες του εργαστηρίου
- Να παρέχουν αποτελεσματική και επαρκή διοίκηση των ιατρικών υπηρεσιών του εργαστηρίου, συμπεριλαμβανομένου του σχεδιασμού και ελέγχου δαπανών με υπεύθυνη οικονομική διαχείριση, σύμφωνα με τις εκχωρημένες από τον ευρύτερο οργανισμό σχετικές αρμοδιότητες
- Να παρέχουν εκπαιδευτικά προγράμματα για το ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό και να συμμετέχουν στα εκπαιδευτικά προγράμματα του οργανισμού
- Να σχεδιάζουν και να διευθύνουν την έρευνα και την ανάπτυξη σύμφωνα με τις ανάγκες και τις δυνατότητες του τμήματος
- Να επιλέγουν και να παρακολουθούν όλα τα εργαστήρια δεύτερης γνώμης σχετικά με την ποιότητα των υπηρεσιών τους

- Να εφαρμόζουν ένα ασφαλές εργαστηριακό περιβάλλον σε συνδυασμό με καλές πρακτικές και εφαρμόσιμους κανονισμούς
- Να αποδέχονται κάθε παράπονο ή αίτημα ή πρόταση από τους χρήστες των υπηρεσιών του εργαστηρίου
- Να διασφαλίζουν το υψηλό ηθικό του προσωπικού του εργαστηρίου.

Ο διευθυντής του εργαστηρίου δεν χρειάζεται να εκτελεί όλες τις παραπάνω αρμοδιότητες προσωπικά.<sup>1,8,9,11,14,17</sup> Ωστόσο, είναι αυτός που παραμένει συνολικά υπεύθυνος για τη λειτουργία και τη διοίκηση του εργαστηρίου, καθώς και για τη διασφάλιση ότι το εργαστήριο παρέχει υπηρεσίες ποιότητας στους χρήστες του. Θα υπάρχει επαρκής αριθμός προσωπικού ώστε να αναλάβει την απαιτούμενη εργασία και για την εκτέλεση άλλων λειτουργιών του συστήματος διαχείρισης ποιότητας.<sup>2-4</sup> Το προσωπικό θα έχει εκπαιδευτεί ειδικά στη διασφάλιση ποιότητας και στη διαχείριση ποιότητας για τις παρεχόμενες υπηρεσίες.<sup>8,9</sup> Η διεύθυνση του εργαστηρίου πρέπει να έχει εξουσιοδοτήσει μέλη του προσωπικού να εκτελούν συγκεκριμένες εργασίες, όπως δειγματοληψία, εξέταση και λειτουργία συγκεκριμένων τύπων εξοπλισμού, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης ηλεκτρονικών υπολογιστών στο σύστημα πληροφορικής του εργαστηρίου.<sup>1,8,12,15,16</sup> Πρέπει να εισαχθούν πολιτικές που καθορίζουν ποιος μπορεί να χρησιμοποιεί τον ηλεκτρονικό υπολογιστή, ποιος μπορεί να έχει πρόσβαση στις πληροφορίες του ασθενούς και ποιος είναι εξουσιοδοτημένος να μπαίνει και να αλλάζει τα αποτελέσματα των εξετάσεων, να διορθώνει τις χρεώσεις και να τροποποιεί τα ηλεκτρονικά προγράμματα. Θα πρέπει να υπάρχει πρόγραμμα συνεχούς εκπαίδευσης για το προσωπικό όλων των βαθμίδων.<sup>1,4,5,8,14,18</sup>

Οι υπάλληλοι πρέπει να εκπαιδεύονται να προλαμβάνουν ή να περιορίζουν τις συνέπειες τυχόν ανεπιθύμητων συμβάντων.<sup>2-6</sup> Η ικανότητα κάθε προσώπου να εκτελεί εντεταλμένες εργασίες πρέπει να εξακριβώνεται μετά την εκπαίδευση και κατά περιόδους στη συνέχεια. Η επανεκπαίδευση και η επαναξιολόγηση θα επιχειρούνται όποτε κρίνεται απαραίτητο.<sup>2-4,7,12,16,18</sup> Το προσω-

πικό που προβαίνει σε επαγγελματικές κρίσεις με αναφορά σε εξετάσεις πρέπει να έχει το αναγκαίο θεωρητικό και πρακτικό υπόβαθρο καθώς και πρόσφατη εμπειρία.<sup>8,9</sup> Οι επαγγελματικές κρίσεις μπορούν να εκφράζονται ως γνώμες, ερμηνείες, προβλέψεις, υποθέσεις, μοντέλα και τιμές και πρέπει να είναι σύμφωνες με τις εθνικές ή τοπικές διατάξεις.<sup>5-7</sup> Η εμπιστευτικότητα της πληροφορίας σχετικά με τους ασθενείς πρέπει να τηρείται από όλο το προσωπικό.<sup>1,5,6,9,13,17</sup>

Το εργαστήριο πρέπει να διαθέτει χώρους έτσι διαμορφωμένους ώστε η εργασία του να μπορεί να επιτελεστεί χωρίς συμβιβασμούς σε θέματα ποιότητας, διαδικασιών ποιοτικού ελέγχου, ασφάλειας του προσωπικού ή φροντίδας του ασθενούς.<sup>5-7</sup> Οι πόροι που διατίθενται πρέπει να είναι αρκετοί για να υποστηρίξουν τις δραστηριότητες του εργαστηρίου.<sup>2-4</sup> Οι πόροι του εργαστηρίου πρέπει να διατηρούνται σε λειτουργική και αξιόπιστη κατάσταση.<sup>5-7</sup> Παρόμοιες προβλέψεις πρέπει να γίνουν για τη δειγματοληψία και τις εξετάσεις σε χώρους εκτός της μόνιμης εγκατάστασης του εργαστηρίου.<sup>5-7</sup>

Ο σχεδιασμός και το περιβάλλον του εργαστηρίου πρέπει να είναι κατάλληλα για τις εργασίες του εργαστηρίου.<sup>5-7</sup> Το περιβάλλον στο οποίο συλλέγεται το πρωτογενές δείγμα ή στο οποίο γίνονται οι εξετάσεις δεν πρέπει να προκαλεί απαξίωση των αποτελεσμάτων ή ανεπιθύμητη υποβάθμιση της απαιτούμενης ποιότητας ή οποιασδήποτε μέτρησης.<sup>1,3,6,9,13,15,18,19</sup>

Οι εγκαταστάσεις του εργαστηρίου για εξετάσεις πρέπει να επιτρέπουν την ορθή διενέργεια των εξετάσεων.<sup>5-7,8,12,16</sup> Αυτές οι προϋποθέσεις περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε ενεργειακές πηγές, φωτισμό, εξαερισμό, ύδρευση, αποχέτευση, απομάκρυνση απορριμμάτων και περιβαλλοντικές συνθήκες. Το εργαστήριο πρέπει να διαθέτει πολιτικές για να μεριμνά ότι το περιβάλλον δεν προκαλεί ανεπιθύμητες παρενέργειες στην απόδοση της δειγματοληψίας ή του εξοπλισμού.<sup>1,4,6,8,12,15</sup>

Το εργαστήριο πρέπει να παρακολουθεί, ελέγχει και καταγράφει τις περιβαλλοντικές συνθήκες, όπως απαιτείται από σχετικές ειδικές δια-

τάξεις ή όπου μπορεί να επιδράσουν στην ποιότητα των αποτελεσμάτων.<sup>5-7</sup> Προσοχή πρέπει να δοθεί στην αποστείρωση, στη σκόνη, στην αλληλεπίδραση με ηλεκτρομαγνητικά πεδία, στην ακτινοβολία, την υγρασία, την ηλεκτρική παροχή, τη θερμοκρασία, τα επίπεδα θορύβου και κραδασμών, όπως προβλέπεται στις σχετικές τεχνικές δραστηριότητες.<sup>2-4</sup>

Οι περιοχές εργασίας πρέπει να είναι καθαρές και καλοδιατηρημένες. Η αποθήκευση και η αποκομιδή επικίνδυνων υλικών θα πρέπει να γίνεται με βάση τους σχετικούς κανονισμούς.<sup>1,4,5,7,8,13,15,16,19</sup>

Μέτρα πρέπει να ληφθούν για τη διασφάλιση καλής καθαριότητας και ευταξίας στο εργαστήριο. Ειδικές διαδικασίες και εκπαίδευση του προσωπικού μπορεί να χρειαστούν γι' αυτόν τον σκοπό.<sup>5-7</sup>

Για το διεθνές πρότυπο, τα εργαλεία, υλικά αναφοράς, αναλώσιμα, αντιδραστήρια και αναλυτικά συστήματα περιλαμβάνονται στον όρο εργαστηριακός εξοπλισμός.<sup>5-7,8,12,15</sup> Το εργαστήριο πρέπει να είναι εξοπλισμένο με όλα τα είδη που απαιτούνται για την παροχή υπηρεσιών (συμπεριλαμβανομένης της λήψης πρωτογενούς δείγματος, της επεξεργασίας και παρασκευής του δείγματος αλλά και της αποθήκευσής του).<sup>1,4,6,7,13,15</sup>

Η διεύθυνση του εργαστηρίου πρέπει να εφαρμόσει ένα πρόγραμμα τακτικής παρακολούθησης και επίδειξης ορθής βαθμονόμησης και λειτουργίας του εξοπλισμού, αντιδραστηρίων και αναλυτικών συστημάτων.<sup>5-10</sup> Επίσης πρέπει να διαθέτει καταγεγραμμένο και αρχειοθετημένο πρόγραμμα προληπτικής συντήρησης, το οποίο κατ' ελάχιστον ακολουθεί τις οδηγίες του κατασκευαστή.<sup>1,9-11,13</sup>

Αρχεία πρέπει να διατηρούνται για κάθε μηχάνημα του εξοπλισμού που συνεισφέρει στην απόδοση των εξετάσεων. Αυτά τα αρχεία θα περιλαμβάνουν τουλάχιστον τα ακόλουθα:

- Ταυτότητα του εξαρτήματος
- Όνομα κατασκευαστή, τύπος ταυτοποίησης και σειριακός αριθμός ή άλλη μονοσήμαντη ταυτοποίηση
- Όνομα και τηλέφωνο του πράκτορα του κατασκευαστή, όπως προβλέπεται

- Ημερομηνία παραλαβής και θέσης σε λειτουργία του μηχανήματος
- Σημερινή θέση, όπως προβλέπεται
- Κατάσταση όταν παρελήφθη (νέο, μεταχειρισμένο ή ανακατασκευασμένο)
- Οδηγίες κατασκευαστή, εάν υπάρχουν, ή αναφορά σε διατήρησή τους
- Αρχεία απόδοσης του μηχανήματος που αποδεικνύουν τη δυνατότητα χρήσης του
- Συντήρηση που έχει γίνει ή που έχει προγραμματιστεί για το μέλλον
- Καταστροφή, δυσλειτουργία, τροποποίηση ή επισκευή του μηχανήματος
- Προβλεπόμενη ημερομηνία αντικατάστασης, ει δυνατόν.

Ο εξοπλισμός πρέπει να χρησιμοποιείται από εξουσιοδοτημένο προσωπικό και μόνο. Επικαιροποιημένες οδηγίες σχετικά με τη χρήση και τη διατήρηση του εξοπλισμού (συμπεριλαμβανομένων σχετικών εγχειριδίων και οδηγιών χρήσης που παρέχονται από τον κατασκευαστή) πρέπει να είναι διαθέσιμα στο προσωπικό του εργαστηρίου.<sup>1,3-6,9,12,15</sup>

Ο εξοπλισμός πρέπει να διατηρείται σε ασφαλή λειτουργική κατάσταση. Αυτό περιλαμβάνει εξέταση της ηλεκτρικής ασφάλειας, των συσκευών διακοπής λειτουργίας σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης και τον ασφαλή χειρισμό και απομάκρυνση των χημικών, ραδιενεργών και βιολογικών υλικών από εξουσιοδοτημένα άτομα.<sup>2-4,7-9</sup> Οι οδηγίες του κατασκευαστή πρέπει να τηρούνται όπως προβλέπεται.<sup>5-7</sup> Οποτεδήποτε ένα μηχάνημα βρίσκεται να είναι ελαττωματικό, πρέπει να τίθεται εκτός λειτουργίας, να σημαίνεται και να αποθηκεύεται κατάλληλα μέχρι να επιδιορθωθεί και αποδειχθεί ότι πληροί τα στάνταρ κριτήρια μέσω βαθμονόμησης, επαλήθευσης ή διενέργειας εξέτασης. Το εργαστήριο θα πρέπει να εξετάσει την επίδραση του ελαττώματος σε προηγούμενες εξετάσεις.<sup>2,3,5-7</sup> Όταν το μηχάνημα απομακρύνεται από τον άμεσο έλεγχο του εργαστηρίου ή επισκευάζεται, το εργαστήριο θα πρέπει να διασφαλίζει ότι είναι ελεγμένο και δείχνει να λειτουργεί ικανοποιητικά πριν επιστραφεί στο εργαστήριο για χρήση.<sup>5-8</sup> Όταν χρησιμοποιούνται ηλεκτρονι-

κοί υπολογιστές ή αυτοματοποιημένα συστήματα για τη συλλογή, επεξεργασία, αρχειοθέτηση, καταγραφή, αναφορά, αποθήκευση ή ανάλυση των πληροφοριών της εξέτασης, το εργαστήριο πρέπει να διασφαλίζει ότι:

- Το λογισμικό του ηλεκτρονικού υπολογιστή, συμπεριλαμβανομένου και αυτού που είναι ενσωματωμένο στα μηχανήματα, είναι καταγεγραμμένο και κατάλληλα αξιολογημένο ως επαρκές για χρήση στην εγκατάσταση
- Έχουν εγκατασταθεί και εφαρμόζονται διαδικασίες για την προστασία της ακεραιότητας της πληροφορίας, κάθε στιγμή
- Οι ηλεκτρονικοί υπολογιστές και τα αυτοματοποιημένα μηχανήματα συντηρούνται ώστε να διασφαλίζουν ορθή λειτουργία και τους παρέχονται οι απαραίτητες λειτουργικές και περιβαλλοντικές συνθήκες που απαιτούνται για τη διατήρηση της ακεραιότητας της πληροφορίας
- Τα προγράμματα των υπολογιστών και οι ρουτίνες είναι επαρκώς προστατευμένα με σκοπό την πρόληψη τυχόν πρόσβασης, αλλοίωσης ή καταστροφής από τυχαία ή μη εξουσιοδοτημένα άτομα.

Το εργαστήριο πρέπει να διαθέτει διαδικασίες για ασφαλή χειρισμό, μεταφορά, αποθήκευση και χρήση του εξοπλισμού, με σκοπό την αποτροπή επιμόλυνσης ή αλλοίωσης.<sup>5-7</sup> Ο εξοπλισμός, συμπεριλαμβανομένου του hardware, λογισμικού, υλικών αναφοράς, αναλωσίμων, αντιδραστηρίων και αναλυτικών συστημάτων πρέπει να διαφυλάσσονται από ρυθμίσεις ή επεμβάσεις που μπορεί να απαξιώσουν τα αποτελέσματα των εξετάσεων.<sup>2-4</sup>

Το παραπεμπτικό σημείωμα πρέπει να περιέχει επαρκείς πληροφορίες για την αναγνώριση του ασθενούς και τον εξουσιοδοτημένο εντέλλοντα ιατρό, καθώς επίσης για την παροχή σημαντικών κλινικών πληροφοριών.<sup>8,9</sup> Το παραπεμπτικό σημείωμα ή ένα ηλεκτρονικό του ισοδύναμο πρέπει να διαθέτει χώρο για τα ακόλουθα, χωρίς να περιορίζεται σε αυτά:

- Μονοσήμαντη ταυτοποίηση του ασθενούς
- Όνομα ή άλλο μονοσήμαντο χαρακτηριστικό του ιατρού ή άλλου προσώπου που είναι νο-

μικά εξουσιοδοτημένο να ζητά εξετάσεις ή να χρησιμοποιεί ιατρικές πληροφορίες μαζί με τον προορισμό της απάντησης: η διεύθυνση του εντέλλοντος ιατρού πρέπει να παρέχεται ως μέρος της πληροφορίας του παραπεμπτικού

- Τύπος πρωτογενούς δείγματος, και ανατομική προέλευση, όπου είναι δυνατόν
- Ζητούμενη εξέταση
- Κλινικές πληροφορίες σχετικές με τον ασθενή, οι οποίες θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν φύλο, ημερομηνία γέννησης, τουλάχιστον, για λόγους ερμηνείας
- Ημερομηνία και ώρα συλλογής του πρωτογενούς δείγματος
- Ημερομηνία και ώρα παραλαβής των δειγμάτων από το εργαστήριο.

Η διαμόρφωση του παραπεμπτικού (ηλεκτρονική ή χειρόγραφη) και ο τρόπος με τον οποίο τα παραπεμπτικά κοινοποιούνται στο εργαστήριο πρέπει να καθορίζονται μετά από συνεννόηση με τους χρήστες του εργαστηρίου.<sup>2-4</sup>

Το εγχειρίδιο συλλογής των πρωτογενών δειγμάτων πρέπει να περιλαμβάνει τα εξής:

- Αντίγραφα ή αναφορές σε:
  - Λίστα των διαθέσιμων για διενέργεια εξετάσεων
  - Φόρμες συναίνεσης του ασθενούς, όπου είναι εφαρμόσιμο
  - Πληροφόρηση και οδηγίες που παρέχονται στους ασθενείς σε σχέση με τη δική τους προετοιμασία πριν τη διενέργεια δειγματοληψίας
  - Πληροφόρηση σε χρήστες του εργαστηρίου σχετικά με ιατρικές ενδείξεις και κατάλληλη επιλογή μεταξύ των διαθέσιμων εξετάσεων και διαδικασιών
- Διαδικασίες για:
  - Προετοιμασία του ασθενούς
  - Ταυτοποίηση του πρωτογενούς δείγματος
  - Συλλογή του πρωτογενούς δείγματος, με περιγραφές των δοχείων που περιέχουν το πρωτογενές δείγμα ή άλλων απαραίτητων προσθετικών μέσων.

- Οδηγίες για:
  - Συμπλήρωση του χειρόγραφου ή ηλεκτρονικού παραπεμπτικού
  - Τύπο και ποσότητα του πρωτογενούς δείγματος που πρόκειται να συλλέγει
  - Συγκεκριμένος χρονικός προσδιορισμός της δειγματοληψίας (εάν απαιτείται)
  - Οποιαδήποτε ιδιαίτερη ανάγκη του δείγματος μεταξύ του χρόνου συλλογής και του χρόνου παράδοσής του στο εργαστήριο (προδιαγραφές μεταφοράς, ψύξη, θέρμανση, άμεση παράδοση κ.λπ.)
  - Σήμανση των πρωτογενών δειγμάτων
  - Κλινικές πληροφορίες (π.χ. ιστορικό χορήγησης φαρμάκων)
  - Θετική ταυτοποίηση, με λεπτομέρειες, του ασθενούς από τον οποίο ελήφθη το πρωτογενές δείγμα.
  - Καταγραφή του ατόμου που διενέργησε τη δειγματοληψία
  - Ασφαλής αποκομιδή των υλικών που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη δειγματοληψία.
- Οδηγίες για:
  - Αποθήκευση των εξετασθέντων δειγμάτων
  - Χρονικά περιθώρια για την αίτηση επιπλέον εξετάσεων
  - Επιπλέον εξετάσεις
  - Επανάληψη της εξέτασης λόγω αναλυτικής αποτυχίας ή για επιπλέον εξετάσεις του ίδιου πρωτογενούς δείγματος.

Το εγχειρίδιο συλλογής των πρωτογενών δειγμάτων πρέπει να αποτελεί μέρος του συστήματος ελέγχου εγγράφων.<sup>2-4</sup> Τα πρωτογενή δείγματα που στερούνται κατάλληλης ταυτοποίησης, δεν πρέπει να γίνονται δεκτά ή να προωθούνται για επεξεργασία από το εργαστήριο.<sup>5-7</sup> Όπου υπάρχει αμφιβολία σχετικά με την ταυτοποίηση του πρωτογενούς δείγματος ή αστάθεια των αναλυτών στο πρωτογενές δείγμα και το πρωτογενές δείγμα είναι αναντικατάστατο ή πολύ σημαντικό, το εργαστήριο μπορεί να επιλέξει αρχικά να επεξεργαστεί το δείγμα αλλά να μην εκδόσει τα αποτελέσματα μέχρι ο εντέλλων ιατρός ή το άτομο

που ήταν υπεύθυνο για τη συλλογή του πρωτογενούς δείγματος να αναλάβει την ευθύνη ταυτοποίησης και αποδοχής του δείγματος ή να προσφέρει τις απαραίτητες πληροφορίες.<sup>1,2,4,6,8-10</sup>

Το εργαστήριο θα παρακολουθεί τη μεταφορά των δειγμάτων έτσι ώστε τα δείγματα να μεταφέρονται στο εργαστήριο:

- Μέσα σε ένα χρονικό διάστημα κατάλληλο για τη φύση των ζητούμενων εξετάσεων και την εμπλεκόμενη ιατρική ειδικότητα
- Μέσα σε θερμοκρασιακό περιβάλλον που καθορίζεται από το εγχειρίδιο συλλογής του πρωτογενούς δείγματος και με τα κατάλληλα συντηρητικά που διασφαλίζουν την ακεραιότητα του δείγματος
- Με τρόπο που διασφαλίζει την ασφάλεια του μεταφορέα, του κοινού και του παραλαμβάνοντος το δείγμα εργαστηρίου.

Όλα τα πρωτογενή δείγματα που παραλαμβάνονται θα πρέπει να καταγράφονται σε βιβλίο ευρετηρίου, ηλεκτρονικό υπολογιστή ή σε άλλο παρόμοιο σύστημα. Η ημερομηνία και ώρα παραλαβής των δειγμάτων καθώς και η ταυτότητα του παραλαμβάνοντος πρέπει να καταγράφονται. Πρέπει να σχεδιαστούν και να εφαρμοστούν κριτήρια για την αποδοχή ή αποβολή των πρωτογενών δειγμάτων.<sup>2,3,5,7,9,12</sup> Σε περίπτωση που παραλαμβάνονται δείγματα που δεν πληρούν τα κριτήρια, η τελική έκθεση θα υποδεικνύει τη φύση του προβλήματος. Εξουσιοδοτημένο προσωπικό θα πρέπει να ανασκοπεί συστηματικά τα παραπεμπτικά και τα δείγματα και να αποφασίζει ποιες εξετάσεις και με ποια μέθοδο θα εκτελούνται.<sup>5-7</sup> Το εργαστήριο πρέπει να διαθέτει μια καταγεγραμμένη διαδικασία για παραλαβή, σήμανση, επεξεργασία και απάντηση των πρωτογενών δειγμάτων που λαμβάνονται από το εργαστήριο με την ειδική σήμανση «επείγον».<sup>5-7</sup> Η διαδικασία θα περιλαμβάνει λεπτομέρειες οποιασδήποτε ειδικής σήμανσης του παραπεμπτικού και του πρωτογενούς δείγματος, τον μηχανισμό μεταφοράς του πρωτογενούς δείγματος στην περιοχή εξέτασης του εργαστηρίου, οποιαδήποτε ταχεία διαδικασία παρασκευής πρόκειται να χρησιμοποιηθεί και οποιαδήποτε ειδικά κριτή-

ρια κοινοποίησης του αποτελέσματος πρόκειται να ακολουθηθούν.<sup>5,6,8,9,13</sup> Τα δείγματα πρέπει να αποθηκεύονται για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, σε συνθήκες που διασφαλίζουν τη σταθερότητα των ιδιοτήτων τους, ώστε να επιτρέπεται η επανάληψη της εξέτασης μετά την κοινοποίηση των αποτελεσμάτων ή για συμπληρωματικές εξετάσεις.<sup>2,3,5,7,9</sup>

Το εργαστήριο πρέπει να χρησιμοποιεί εξεταστικές διαδικασίες, οι οποίες να ανταποκρίνονται στις ανάγκες των χρηστών των ιατρικών υπηρεσιών και που είναι κατάλληλες για τις εξετάσεις.<sup>5-7</sup> Οι προτιμώμενες εξεταστικές διαδικασίες είναι αυτές που έχουν δημοσιευθεί σε αναγνωρισμένα βιβλία, ανασκοπήσεις, άρθρα περιοδικών, ή σε διεθνείς, εθνικές ή τοπικές ρυθμιστικές διατάξεις.<sup>5,6,8-10,17</sup> Εάν χρησιμοποιούνται in-house μέθοδοι πρέπει να είναι κατάλληλα αξιολογημένες για τη χρήση που προορίζονται και να είναι πλήρως καταγεγραμμένες.<sup>2-7</sup>

Το εργαστήριο πρέπει να χρησιμοποιεί μόνο αξιολογημένες διαδικασίες για να επιβεβαιώνει ότι οι εξεταστικές του διαδικασίες είναι κατάλληλες για τη χρήση που προορίζονται.<sup>3,5-7</sup> Οι αξιολογήσεις πρέπει να είναι όσο εκτεταμένες χρειάζεται για να ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις της δεδομένης εφαρμογής ή πεδίου εφαρμογών. Το εργαστήριο πρέπει να καταγράφει τα αποτελέσματα που λαμβάνονται και τη διαδικασία που ακολουθείται για την αξιολόγηση.<sup>2-4,8-10</sup>

Αν το εργαστήριο σκοπεύει να αλλάξει μια εξεταστική διαδικασία, με τρόπο ώστε τα αποτελέσματα και η ερμηνεία τους να είναι σημαντικά διαφορετική, οι επιπτώσεις θα πρέπει να εξηγηθούν στους χρήστες των υπηρεσιών του εργαστηρίου, γραπτώς, πριν την εισαγωγή της αλλαγής.<sup>2-4,8,9,11</sup>

Το εργαστήριο πρέπει να συμμετέχει σε διεργαστηριακές συγκρίσεις όπως αυτές που διοργανώνονται από σχήματα εξωτερικής αξιολόγησης ποιότητας. Η διεύθυνση του εργαστηρίου πρέπει να παρακολουθεί τα αποτελέσματα της εξωτερικής ποιοτικής αξιολόγησης και να συμμετέχει στην εφαρμογή διορθωτικών ενεργειών όταν δεν εκπληρώνονται τα κριτήρια ελέγχου. Προγράμματα διεργαστηριακών συγκρίσεων

πρέπει να είναι σε σημαντική συμφωνία με τον ISO/IEC Guide 43-1.<sup>8,9</sup> Όταν δεν είναι διαθέσιμο ένα τυπικό πρόγραμμα διεργαστηριακών συγκρίσεων, το εργαστήριο πρέπει να αναπτύξει έναν μηχανισμό για να καθορίσει τον βαθμό που είναι αποδεκτές οι διαδικασίες που δεν μπορούν να αξιολογηθούν με άλλο τρόπο· όποτε είναι δυνατόν, αυτός ο μηχανισμός πρέπει να χρησιμοποιεί υλικά που προέρχονται από χώρους εκτός του εργαστηρίου, παραδείγματος χάριν μέσω ανταλλαγής δειγμάτων με άλλα εργαστήρια.<sup>5-7</sup> Η διεύθυνση του εργαστηρίου πρέπει να παρακολουθεί τα αποτελέσματα αυτού του μηχανισμού διεργαστηριακών συγκρίσεων και να συμμετέχει στην εφαρμογή και καταγραφή των διορθωτικών ενεργειών.<sup>1,4-6,9,11,15</sup>

Η διεύθυνση του εργαστηρίου είναι υπεύθυνη για τη διαμόρφωση των απαντήσεων.<sup>5-7</sup> Η διαμόρφωση της απάντησης (ηλεκτρονική ή χειρόγραφη) και ο τρόπος με τον οποίο κοινοποιείται από το εργαστήριο πρέπει να καθορίζεται κατόπιν συζήτησης με τους χρήστες των υπηρεσιών του εργαστηρίου. Τα αποτελέσματα πρέπει να είναι προσβάσιμα, να μην έχουν λάθη κατά την αντιγραφή και να δίνονται σε άτομα που είναι εξουσιοδοτημένα να παραλαμβάνουν και να χρησιμοποιούν ιατρικές πληροφορίες.<sup>2-4</sup>

Η απάντηση θα περιέχει επίσης τα παρακάτω:

- Σαφή ταυτοποίηση της εξέτασης, περιλαμβανομένης, όπου πρέπει, της διαδικασίας της μέτρησης
- Την ταυτοποίηση του εργαστηρίου που εξέδωσε την απάντηση
- Μονοσήμαντη ταυτοποίηση και εντόπιση του ασθενούς
- Όνομα ή άλλο μοναδικό χαρακτηριστικό του εντέλλοντος ή της διεύθυνσής του
- Ημερομηνία και ώρα συλλογής του πρωτογενούς δείγματος
- Ημερομηνία και ώρα έκδοσης της απάντησης
- Αποτελέσματα της εξέτασης αναφερόμενα σε μονάδες SI ή σε μονάδες ανιχνεύσιμες στις μονάδες SI, όπου μπορεί να εφαρμοστεί
- Βιολογικά μεσοδιαστήματα αναφοράς

- Ερμηνεία των αποτελεσμάτων
- Ταυτοποίηση του ατόμου που είναι εξουσιοδοτημένο για την κοινοποίηση της έκθεσης
- Υπογραφή ή εξουσιοδότηση του ατόμου που ελέγχει ή κοινοποιεί την έκθεση, όπου είναι δυνατόν.

Η απάντηση θα πρέπει να αναφέρει αν η ποιότητα του ληφθέντος πρωτογενούς δείγματος ήταν κατάλληλη για εξέταση ή μπορούσε να θέσει σε κίνδυνο την αξιοπιστία του αποτελέσματος.<sup>2-4</sup> Αντίγραφα ή αρχεία από τα κοινοποιημένα αποτελέσματα πρέπει να διατηρούνται από το εργαστήριο. Το εργαστήριο πρέπει να διαθέτει διαδικασίες για άμεση ενημέρωση ενός ιατρού όταν τα αποτελέσματα των εξετάσεων για κρίσιμης σημασίας παραμέτρους βρίσκονται στα όρια συναγερμού.<sup>5-7</sup> Αυτό περιλαμβάνει και τα αποτελέσματα που ελήφθησαν από δείγματα που στάλθηκαν σε εργαστήρια δεύτερης γνώμης για εξέταση.<sup>2-4,7-9</sup>

Η διεύθυνση του εργαστηρίου, κατόπιν συνεννόησης με τους εντέλλοντες, θα καθορίσει χρόνους ολοκλήρωσης (turnaround times) για κάθε μία από τις εξετάσεις που διενεργούνται. Ο εκτιμώμενος χρόνος ολοκλήρωσης της εξέτασης θα αντανακλά τις κλινικές ανάγκες.<sup>1,5,6,8,12,15</sup>

Θα πρέπει να υπάρχει πολιτική για ειδοποίηση του εντέλλοντα όταν η απάντηση μιας εξέτασης καθυστερεί. Οι χρόνοι ολοκλήρωσης της εξέτασης καθώς και οποιαδήποτε ανατροφοδότηση από τους κλινικούς ιατρούς θα παρακολουθείται, καταγράφεται και ανασκοπείται από τη διεύθυνση του εργαστηρίου.<sup>5-7</sup> Όπου είναι απαραίτητο, θα αναλαμβάνεται διορθωτική ενέργεια για την αποκατάσταση των προβλημάτων που ανακύπτουν.<sup>2-4</sup> Αυτό δεν σημαίνει ότι το προσωπικό των κλινικών θα ενημερώνεται για οποιαδήποτε καθυστέρηση στην έκδοση αποτελεσμάτων. Η ενημέρωση θα αφορά μόνο στις περιπτώσεις στις οποίες η καθυστέρηση θα μπορούσε να υποβαθμίσει τη φροντίδα του ασθενούς. Όταν τα αποτελέσματα μιας εξέτασης από ένα ομοειδές εργαστήριο δεύτερης γνώμης πρέπει να μεταγραφούν από το αποστέλλον εργαστήριο, πρέπει να προβλεφθούν διαδικασίες επαλήθευσης της ορθότητας της μεταγραφής.<sup>2-4,6,8,9</sup> Το εργαστήριο

πρέπει να διαθέτει σαφώς καταγεγραμμένες διαδικασίες για την έκδοση των αποτελεσμάτων, συμπεριλαμβανομένων λεπτομερειών όπως ποιος μπορεί να προβεί σε έκδοση αποτελεσμάτων και προς ποιόν. Οι διαδικασίες πρέπει επίσης να περιλαμβάνουν κατευθυντήριες γραμμές για την έκδοση αποτελεσμάτων απευθείας στους ασθενείς.<sup>1-3,5,8,9,15</sup>

Το εργαστήριο θα πρέπει να διαθέτει πολιτικές και πρακτικές για να διασφαλίζει ότι τα αποτελέσματα που κοινοποιούνται μέσω τηλεφώνου ή άλλα ηλεκτρονικά μέσα φτάνουν μόνο στους εξουσιοδοτημένους αποδέκτες. Αποτελέσματα που δίνονται προφορικά πρέπει να ακολουθούνται από μία κατάλληλα καταγεγραμμένη έκθεση.<sup>2-4,8,9</sup> Το εργαστήριο πρέπει να διαθέτει γραπτές πολιτικές και διαδικασίες που θα αφορούν στην τροποποίηση των εκθέσεων. Όταν τροποποιούνται οι εκθέσεις, πρέπει να σημειώνεται η ώρα, η ημερομηνία και το άτομο που είναι υπεύθυνο για την αλλαγή.<sup>8,9</sup> Τα αποτελέσματα που διατέθηκαν στους κλινικούς για λήψη απόφασης ή ανασκόπηση, θα διατηρούνται σε αθροιστικές εκθέσεις και θα δηλώνεται σαφώς ότι έχουν ανασκοπηθεί.<sup>2-4</sup> Αν το σύστημα απαντήσεων δεν μπορεί να συμπεριλάβει προσθήκες, αλλαγές ή τροποποιήσεις, πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένας λογότυπος επιθεώρησης (audit log).<sup>2-4</sup>

## 6. Συμπέρασμα

Το σύνολο των διοικητικών και τεχνικών απαιτήσεων του προτύπου ISO 15189:2007 αποτελούν προϊόν χρόνιας, συνεχούς και επίπονης μελέτης παγκόσμιων ομάδων εργασίας, οι οποίες αποσκοπούν στην τυποποίηση και ομογενοποίηση των υπηρεσιών που παρέχονται από τα κλινικά εργαστήρια παγκοσμίως. Στη χώρα μας ο αριθμός των διαπιστευμένων εργαστηρίων είναι ακόμα μικρός, ωστόσο η ανάγκη ενσωμάτωσης και εναρμόνισης της χώρας μας στην ευρύτερη Ευρωπαϊκή πραγματικότητα καθιστά βέβαιη, στο εγγύτατο μέλλον, την ταχύτατη εξάπλωση και διάδοση της εφαρμογής της διαπίστευσης στον χώρο των ελληνικών κλινικών εργαστηρίων.

## Βιβλιογραφία

1. Burnett D. *A Practical Guide to Accreditation in Laboratory Medicine*. ACB Venture Publications, London, 2002
2. Kitagawa M. Merits of acquiring ISO 15189 accreditation *Rinsho Byori* 2010, 58:73–77
3. Horváth AR, Ring R, Fehér M et al. Accreditation of medical laboratories. *Orv Hetil* 2003, 144:1481–1487
4. Guzel O, Guner EI. ISO 15189 accreditation: Requirements for quality and competence of medical laboratories, experience of a laboratory I. *Clin Biochem* 2009, 42:274–278
5. Aoyagi T. SO 15189 medical laboratory accreditation. *Rinsho Byori* 2004, 52:860–865
6. Yanikkaya-Demirel G. ISO 15189 accreditation: Requirements for quality and competence of medical laboratories, experience of a laboratory II. *Clin Biochem* 2009, 42:279–283
7. Kubono K. Quality management system in the medical laboratory-ISO 15189 and laboratory accreditation. *Rinsho Byori* 2004, 52:274–278
8. Fritzer-Szekeres M. Quality management in medical laboratories. *Hamostaseologie* 2010, 30:55–62
9. Kawai T. History of ISO 15189 and its future perspective. *Rinsho Byori* 2010, 58:64–68
10. Kubono K. Outline of the revision of ISO 15189 and accreditation of medical laboratory for specified health checkup. *Rinsho Byori* 2007, 55:1029–1036
11. Shono K, Kishi M, Satou M et al. Efforts to achieve and effects of acquiring ISO 15189 in Tokushima university hospital. *Rinsho Byori* 2009, 57:1175–1179
12. Obayashi K, Teramoto K, Yamamoto K et al. Accreditation of ISO 15189 in the department of laboratory medicine, kumamoto university hospital: successful cases. *Rinsho Byori* 2009, 57:156–160
13. Uji Y, Kawashima T, Kuwabara T et al. Effect of ISO 15189 accreditation in clinical laboratory center of toyama university hospital. *Rinsho Byori* 2009, 57:752–760
14. Okada K, Itoshima K, Watanabe T et al. Effect of ISO 15189 accreditation on Okayama university hospital. *Rinsho Byori* 2009, 57:971–977
15. Flegar-Mestrić Z, Nazor A, Perkov S et al. Accreditation of medical laboratories in Croatia-experiences of the institute of clinical chemistry, university hospital. “Merkur”, Zagreb. *Coll Antropol* 2010, 34:181–186
16. Sithisarankul P, Santiyanont R, Wongpinairat C et al. Situation analysis of occupational and environmental health laboratory Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002, 33:400–409
17. Kayamori Y, Toyofuku M, Hotta T et al. ISO 15189 accreditation acquisition and the procedure. *Rinsho Byori* 2009, 57:146–155
18. Freeman KP, Bauer N, Jensen AL et al. Introduction to ISO 15189: a blueprint for quality systems in veterinary laboratories. *Vet Clin Pathol* 2006, 35:157–111
19. Aoyagi T, Kawai T. Validation of the ISO 15189 trial assessment results of clinical laboratories-effects of accreditation and interpretation of ISO 15189. *Rinsho Byori* 2006, 54:486–493
20. Kawai T. Evaluation of clinical laboratories-assurance of their quality and competence. *Rinsho Byori* 2007, 55:59–62

Ιατρική 2012, 101(5):377–382

Iatriki 2012, 101(5):377–382

## Η διαγνωστική αξία του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου με $^{123}\text{I}$ -MIBG στη νόσο Parkinson

Δ. Πριφτάκης, Ν. Κρητικός, Γ. Τσουκαλάς

Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, ΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Το MIBG είναι ένα ανάλογο της νορεπινεφρίνης το οποίο προσλαμβάνεται από τους προσυναπτικούς υποδοχείς επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης των μεταγαγγλιακών αδρενεργικών νευρώνων. Η κατανομή του μας επιτρέπει να απεικονίσουμε όργανα με πλούσια συμπαθητική νύρωση, όπως η καρδιά. Οι ερευνητές παρατήρησαν πως ασθενείς με νόσο Parkinson παρουσίαζαν ελαττωμένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου  $^{123}\text{I}$ -MIBG στο σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου. Αυτό τους οδήγησε στη μελέτη του αν η μέθοδος αυτή μπορεί να αποβεί χρήσιμη ως συμπληρωματικός ή αναπληρωματικός δείκτης για τη νόσο του Parkinson. Η νόσος του Parkinson είναι μία σχετικά συχνή νευροεκφυλιστική ασθένεια σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών με σοβαρά κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα. Η διάγνωσή της τίθεται από την κλινική εικόνα. Το χαρακτηριστικό της παθολογοανατομικό εύρημα είναι η ανεύρεση σωματίων Lewy, που είναι παθολογικά συσσωρεύματα α-συνουκλεΐνης, στους νευρώνες. Η διαφορική της διάγνωση από άλλες συνουκλεϊνοπάθειες και ταυοπάθειες είναι συχνά δυσχερής. Το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με  $^{123}\text{I}$ -MIBG είναι μία μέθοδος η οποία είναι αρκετά ασφαλής και αξιόπιστη ως συμπληρωματική εξέταση στη διάγνωση της νόσου Parkinson, στη διαφορική της διάγνωση από άλλα παρκινσονικά σύνδρομα και στην πρόγνωση του θεραπευτικού αποτελέσματος.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, MIBG, νόσος Parkinson, άνοια, συνουκλεϊνοπάθειες, ταυοπάθειες, σωματία Lewy.

Αλληλογραφία: Δ. Πριφτάκης, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, ΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας», Ξενοκράτους 41, 106 76 Αθήνα e-mail: d84priftakis@gmail.com

## Diagnostic value of $^{123}\text{I}$ -MIBG myocardial scintigraphy in Parkinson's disease

D. Priftakis, N. Kritikos, G. Tsoukalas

Nuclear Medicine Department, AOHA "St. Savvas", Athens, Greece

**ABSTRACT** MIBG is a norepinephrine analogue which is received by the presynaptic receptors of norepinephrine reuptake in the postganglionic adrenergic neurons. Its distribution allows the imaging of organs that have an abundant sympathetic innervation such as the heart. Researchers have observed that patients with Parkinson's disease show reduced uptake of the radiopharmaceutical  $^{123}\text{I}$ -MIBG in myocardial scintigraphy. This observation has led them to wonder if this method can be used as a complementary or surrogate marker in Parkinson's disease. Parkinson's disease is a relatively common neurodegenerative disease in patients over 60 years old which appears with severe motor and non-motor symptoms. Its diagnosis is clinical. Its characteristic pathologic feature is the presence of Lewy bodies, abnormal aggregates of  $\alpha$ -synuclein, in the neurons. Differential diagnosis from other synucleinopathies and tauopathies is often hard. The  $^{123}\text{I}$ -MIBG myocardial scintigraphy is a method safe and reliable as a complementary examination for Parkinson's diagnosis, differential diagnosis and prognosis of therapeutic results.

**Key words:** Myocardial scintigraphy, MIBG, Parkinson's disease, dementia, synucleinopathies, tauopathies, Lewy bodies.

Corresponding author: D. Priftakis, Nuclear Medicine Department, AOHA "St. Savvas", 41 Xenokratous street, GR-106 76 Athens, Greece e-mail: d84priftakis@gmail.com

## 1. Εισαγωγή

Το MIBG είναι ένα ανάλογο της νορεπινεφρίνης το οποίο προσλαμβάνεται από τους προσυναπτικούς υποδοχείς επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης (NET) των μεταγαγγλιακών αδρενεργικών νευρώνων.<sup>1-3</sup> Μετά την είσοδό του στο κυτταρόπλασμα των νευροενδοκρινών κυττάρων, το MIBG, όπως και η νορεπινεφρίνη, εισέρχεται και αποθηκεύεται στα νευροεκκριτικά κοκκία των τελικών άκρων των νοραδρενεργικών συμπαθητικών νευρώνων.<sup>2,3</sup> Αντίθετα από τη νορεπινεφρίνη, το MIBG δεν έχει καμία φαρμακολογική δράση ούτε μεταβολίζεται από ένζυμα όπως η κατεχολ-Ο-μεθυλ-τρανσφεράση (COMT) και η μονοαμινοξειδάση Α (MAO-A).<sup>3,4</sup> Η κατανομή αυτή μας επιτρέπει, χρησιμοποιώντας το ραδιοϊσοτοπικά σεσημασμένο <sup>123</sup>I-MIBG, να απεικονίσουμε όργανα με έντονη συμπαθητική δραστηριότητα, όπως ο μυελός των επινεφριδίων, το ήπαρ, ο σπλήνας, οι σιελογόνοι αδένες και η καρδιά.<sup>3-5</sup> Επίσης απεικονίζονται όγκοι νευροενδοκρινούς προελεύσεως, όπως τα φαιοχρωμοκυτώματα, τα νευροβλαστώματα και τα παραγαγγλιώματα.<sup>2</sup>

Το MIBG συνετέθη και μελετήθηκε για τον σκοπό για τον οποίο χρησιμοποιείται και σήμερα ευρέως στην καθημερινή κλινική πράξη, δηλαδή για την απεικόνιση του μυελού των επινεφριδίων και για τη διάγνωση, αλλά και θεραπεία πλέον, νευροενδοκρινών όγκων, όπως το φαιοχρωμοκύτωμα. Από την εμφάνισή του όμως, στις αρχές της δεκαετίας του 1980, η προσοχή των ερευνητών είχε εστιαστεί και στην ικανότητα του MIBG να απεικονίζει τη συμπαθητική νεύρωση του μυοκαρδίου, με συνέπεια να θεωρηθεί ως ένας πολλά υποσχόμενος παράγοντας στη μελέτη των καρδιακών παθήσεων αλλά και της επίδρασης των παθήσεων του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην καρδιακή λειτουργία. Μολονότι οι έρευνες τριών δεκαετιών δεν κατάφεραν να καθιερώσουν τον ρόλο του MIBG στην απεικόνιση του μυοκαρδίου στην καθημερινή κλινική πράξη, η πειραματική του χρήση συνεχίζει να προσφέρει τα μέγιστα στη διαλεύκανση παθοφυσιολογικών μηχανισμών επηρεασμού του μυοκαρδίου από διάφορες καταστάσεις, στην πρόγνωση της επίπτωσης και της θνησιμότητας καρδιακών ασθενειών, ενώ έχει

γίνει και η αφορμή σημαντικών κλινικών παρατηρήσεων.<sup>5,6</sup>

Μία τέτοια παρατήρηση ήταν αυτή της μειωμένης πρόσληψης MIBG από το μυοκάρδιο ασθενών με νόσο Parkinson σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Η παρατήρηση αυτή πυροδότησε πολλές μελέτες κατά τις οποίες μελετήθηκαν σειρές ασθενών, όπου αφενός το φαινόμενο αυτό αποδείχθηκε αναπαραγώγιμο, αφετέρου προέκυψαν στοιχεία για τον υπολογισμό της ευαισθησίας και ειδικότητας της μεθόδου αυτής στη νόσο Parkinson και σε άλλα παρεμφερή σύνδρομα, καθώς και στοιχεία για τους μηχανισμούς στους οποίους οφείλεται αυτός ο συσχετισμός.<sup>3,7,8</sup>

## 2. Νόσος Parkinson

Η νόσος Parkinson είναι μία από τις πιο κοινές νευρολογικές διαταραχές, καθώς επηρεάζει πάνω από 1% των ατόμων άνω των 60 ετών. Το ποσοστό αυτό φαίνεται αφενός να αυξάνεται παράλληλα με την ηλικία, αφετέρου να ποικίλει γεωγραφικά, με τη μεγαλύτερη τοπική συχνότητα να έχει καταγραφεί στο Ασιούτ της Αιγύπτου, στην περιοχή του Δυτικού Νείλου όπου βρισκόταν η αρχαία πόλη Λυκόπολις.<sup>9-11</sup>

Η νόσος Parkinson χαρακτηρίζεται από τη συμπτωματολογία της. Τα συμπτώματα διακρίνονται σε κινητικά και μη κινητικά. Τα 4 πιο χαρακτηριστικά κινητικά συμπτώματα της νόσου Parkinson είναι ο τρόμος, η βραδυκίνησια, η ακαμψία και η αστάθεια κατά την ορθοστασία. Άλλα κινητικά συμπτώματα που εμφανίζονται είναι δυσαρθρία, δυσφαγία, διαταραχές βάδισης, δυσκολία ανέγερσης από την καθιστή θέση, μικρογραφία. Στα μη κινητικά συμπτώματα συμπεριλαμβάνονται η έκπτωση των νοητικών λειτουργιών που δύναται να λάβει μέχρι και τη μορφή πλήρους άνοιας, κατάθλιψη και άλλα ψυχιατρικά προβλήματα ή διαταραχές συμπεριφοράς, αισθητηριακά συμπτώματα όπως αγευσία, ανοσμία και παραισθησίες, ενώ έχει αναγνωριστεί και η διαταραχή συμπεριφοράς του REM ύπνου (REM sleep behavior disorder) ως πιθανή πολύ πρόωμη εκδήλωση της νόσου.<sup>12,13</sup> Ιδιαίτερος σημαντικές, από κλινική αλλά και διαφοροδιαγνωστική άπο-

ψη, είναι οι διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όπως ορθοστατική υπόταση, δυσκοιλιότητα, στυτική δυσλειτουργία και σιελορροια.<sup>12</sup>

Η διάγνωση της νόσου Parkinson τίθεται από την κλινική εικόνα. Τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα κριτήρια είναι αυτά της Parkinson's UK Brain Bank, η ειδικότητα των οποίων ανέρχεται στο 93% σε ορισμένες μελέτες. Στα κριτήρια αυτά περιλαμβάνονται εκτός από τα χαρακτηριστικά συμπτώματα και ο αποκλεισμός άλλων παθήσεων του ΚΝΣ στο ιστορικό του ασθενούς ή συνδρόμων που παρουσιάζουν παρόμοια κλινική εικόνα με τη νόσο Parkinson αλλά διαφέρουν παθολογικά από αυτή και κατατάσσονται στη γενική κατηγορία των παρκινσονικών συνδρόμων. Επίσης σημαντική για την τελική διάγνωση είναι η ανταπόκριση στη θεραπεία με λεβοντόπα.<sup>14,15</sup>

Η σταδιοποίηση της νόσου γίνεται με την κλίμακα Hoehn-Yahr και αντανακλά την πρόοδο της νόσου και κυρίως των κινητικών συμπτωμάτων αυτής. Η σύγχρονη τροποποιημένη κλίμακα Hoehn-Yahr περιλαμβάνει τα εξής στάδια:<sup>16,17</sup>

- Στάδιο 0: Δεν υπάρχουν ενδείξεις της νόσου
- Στάδιο 1: Μονόπλευρα συμπτώματα μόνο
- Στάδιο 1,5: Μονόπλευρα συμπτώματα και αξονική συμμετοχή
- Στάδιο 2: Αμφοτερόπλευρα συμπτώματα. Χωρίς διαταραχή της ισορροπίας
- Στάδιο 2,5: Ήπια αμφοτερόπλευρη νόσος με επάνοδο στη δοκιμασία έλξης
- Στάδιο 3: Διαταραχή της ισορροπίας. Ήπια έως μετρίου βαθμού νόσος. Ασθενής σωματικά ανεξάρτητος
- Στάδιο 4: Σοβαρή αναπηρία, αλλά διατήρηση της ικανότητας για βάδιση ή ορθοστασία χωρίς βοήθεια
- Στάδιο 5: Ανάγκη για αναπηρική καρέκλα ή κατακεκλιμένος ασθενής.

Το χαρακτηριστικό παθολογοανατομικό εύρημα της νόσου Parkinson είναι τα σωματία Lewy. Τα σωματία αυτά αποτελούν συσσωρεύματα της παθολογικά διπλωμένης πρωτεΐνης α-συνουκλείνη στους νευρώνες. Η συσσώρευση των

σωματίων Lewy στον μεσεγκέφαλο προκαλεί την απόπτωση των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας, με αποτέλεσμα, όταν ένας ικανός αριθμός των νευρώνων αυτών χαθεί, να εμφανίζονται τα κινητικά συμπτώματα της νόσου Parkinson. Τα σωματία Lewy ανευρίσκονται και σε άλλα σημεία του ΚΝΣ από τον προμήκη μυελό μέχρι τον εγκεφαλικό φλοιό, όπου καταστρέφουν νευρώνες και με αυτόν τον τρόπο προκύπτουν και τα μη κινητικά συμπτώματα της νόσου Parkinson.<sup>18-20</sup> Τα σωματία Lewy δεν είναι ειδικά για τη νόσο Parkinson αλλά εμφανίζονται και σε άλλες νόσους, όπως η άνοια με σωματία Lewy και η πολυσυστηματική ατροφία και για τον λόγο αυτόν ταξινομούνται ως α-συνουκλείνοπάθειες.<sup>21</sup> Επίσης άλλες νευροεκφυλιστικές νόσοι παρουσιάζουν παρόμοια συμπτώματα από την απώλεια των νευρώνων, η οποία προκαλείται όμως από παθολογική συσσώρευση άλλων πρωτεϊνών. Μία από αυτές είναι η πρωτεΐνη ταυ, η παθολογική συσσώρευση της οποίας παρατηρείται στη νόσο Alzheimer και την προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση και για τον λόγο αυτόν ονομάζονται ταυοπάθειες.<sup>22</sup> Η διαφορική διάγνωση ανάμεσα στη νόσο Parkinson και τις υπόλοιπες αυτές νόσους είναι συνήθως δύσκολη λόγω της αλληλεπικλυπόμενης συμπτωματολογίας, αλλά απαραίτητη για τη σωστή αντιμετώπιση του ασθενούς.

### 3. Ο ρόλος του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου με <sup>123</sup>I-MIBG

Σχεδόν 200 χρόνια από την πρώτη περιγραφή της νόσου από τον Parkinson το 1817, πολλά προβλήματα σχετικά με τη νόσο βρίσκονται υπό επίλυση. Ένα από αυτά είναι η ακρίβεια στη διάγνωση και η διαφορική διάγνωση από άλλες νευροεκφυλιστικές νόσους που εκδηλώνονται με παρκινσονισμό. Όπως αναφέραμε παραπάνω, η ειδικότητα των κλινικών κριτηρίων διάγνωσης είναι 93%. Αυτό σημαίνει πως 7% των διαγνωσθέντων με νόσο Parkinson δεν έχουν στην πραγματικότητα τη νόσο.<sup>3</sup> Επιπλέον, συγκεκριμένα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διαφορική διάγνωση φαίνεται πως δεν παρέχουν τη μέγιστη αξιοπιστία. Για παράδειγμα, η ανταπόκριση στη θεραπεία με λεβοντόπα που θεωρείται ένα από

τα κύρια σημεία διαφοροδιάγνωσης, μπορεί να θεωρηθεί «άριστη» ή έστω «καλή» στο 77% των ασθενών με παθολογοανατομικά αποδεδειγμένη νόσο Parkinson.<sup>23</sup> Επίσης, νευροαπεικονιστικές μέθοδοι όπως MRI υψηλού μαγνητικού πεδίου 1,5 T, PET με <sup>18</sup>F-fluorodopa ή απεικόνιση των υποδοχέων ντοπαμίνης D2 με <sup>11</sup>C-*raclopride*, αν και υποσχόμενες, χρειάζονται περαιτέρω αύξηση της διακριτικής τους ικανότητας και της ευαισθησίας τους προκειμένου να καθιερωθούν στην κλινική πράξη.<sup>12</sup>

Η παρατήρηση πως ασθενείς με Parkinson παρουσιάζουν μειωμένη πρόσληψη στο σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με <sup>123</sup>I-MIBG θέτει το ερώτημα αν αυτή η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένας αναπληρωματικός ή συμπληρωματικός δείκτης για τη νόσο<sup>18</sup> και στα 15 περίπου χρόνια που μελετάται το θέμα, έχει διανυθεί μεγάλη απόσταση. Υπάρχουν πλέον πολλά πειραματικά δεδομένα και στατιστικές αναλύσεις που υποδεικνύουν πως η εξέταση αυτή δύναται να συνεισφέρει στη διάγνωση, τη διαφορική διάγνωση και την πρόγνωση της νόσου Parkinson.

### 3.1. Η εξέταση

Η διαδικασία της εξέτασης έχει ως εξής. Αρχικά, χορηγούνται 300 mg ιωδιούχου καλίου 30 min πριν από την εξέταση για προστασία του θυρεοειδούς. Στη συνέχεια χορηγούνται ενδοφλεβίως 111 MBq <sup>123</sup>I-MIBG και λαμβάνονται επίπεδες πρόσθιες θωρακικές λήψεις, στα 15 min η πρώιμη λήψη και στις 4 ώρες η καθυστερημένη λήψη, με τη χρήση του κατευθυντήρα χαμηλής ενέργειας υψηλής διακριτικής ικανότητας LEHR. Η φωτοκορυφή του <sup>123</sup>I επικεντρώνεται στα 159 keV με παράθυρο ενεργειών 10–20%. Οι κρούσεις λαμβάνονται σε χρόνο 4 λεπτών και χρησιμοποιείται η μήτρα 256×256. Η πρόσληψη από την καρδιά προσδιορίζεται τοποθετώντας την περιοχή ενδιαφέροντος (ROI) στην αριστερή κοιλία και μία γωνιακή περιοχή ενδιαφέροντος στο ανώτερο μεσοθωράκιο. Για τον υπολογισμό του λόγου καρδιά προς μεσοθωράκιο, που είναι ο βασικός δείκτης που χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου από την καρδιά, προσδιορίζονται οι

μέσες κρούσεις ανά pixel στην καρδιά και στο μεσοθωράκιο στην καθυστερημένη λήψη.<sup>3,4</sup>

### 3.2. Κριτήρια αποκλεισμού από την εξέταση

Από το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με <sup>123</sup>I-MIBG αποκλείονται ασθενείς με στεφανιαία νόσο, καθώς μια περιοχή μειωμένης αιμάτωσης στο μυοκάρδιο επηρεάζει το αποτέλεσμα. Επομένως, έχει νόημα να προηγηθεί ένα σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με <sup>99m</sup>Tc-*sestaMIBI* για τον αποκλεισμό μυοκαρδιακής υποαιμάτωσης. Επίσης, ασθενείς με πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς μυοκαρδιοπάθειες κάθε τύπου αποκλείονται από την εξέταση. Επιπλέον, φάρμακα όπως τα τρικυκλικά και τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά και η ρεζερπίνη εμποδίζουν την πρόσληψη MIBG από το μυοκάρδιο και θα πρέπει να διακόπτονται πριν την εξέταση. Οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου αντίθετα αυξάνουν ή παρατείνουν τη μυοκαρδιακή πρόσληψη MIBG. Μεγάλη προσοχή χρειάζεται για φάρμακα όπως ρινικά αποσυμφορητικά και σταγόνες για γλαύκωμα, τα οποία συχνά οι ασθενείς ξεχνούν να αναφέρουν και διαφεύγουν κατά τη λήψη του ιστορικού, επηρεάζουν όμως εξίσου την πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου.<sup>2,3</sup>

### 3.3. Διάγνωση νόσου Parkinson

Από παθοφυσιολογική άποψη, η μειωμένη μυοκαρδιακή πρόσληψη του MIBG αντανάκλα τη συμπαθητική μυοκαρδιακή δυσλειτουργία στη νόσο Parkinson, η οποία είναι αποτέλεσμα της εκφύλισης του καρδιακού πλέγματος από τα σωματία Lewy.<sup>25–27</sup> Αν και η εμφάνιση της συμπαθητικής καρδιακής εκφύλισης είναι ανεξάρτητη από τη ντοπαμινεργική εκφύλιση, φαίνεται ότι είναι προϋούσα και επομένως πάντοτε παρούσα στα προχωρημένα στάδια της νόσου. Αυτό εξηγεί γιατί το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με <sup>123</sup>I-MIBG έχει χαμηλή ευαισθησία, κάτω του 70%, στα στάδια 0–2 κατά Hoehn-Yahr.<sup>28</sup> Παρόλ' αυτά, επειδή η συμπαθητική καρδιακή εκφύλιση δεν συνοδεύεται απαραίτητως από δυσλειτουργίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος και έχει παρατηρηθεί συχνά να προηγείται της εμφάνισης συμπτωμάτων, έχει θεωρηθεί πως θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως ένας προκλινικός βιολογικός δείκτης της νό-

σου Parkinson. Συνολικά λοιπόν, το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με <sup>123</sup>I-MIBG παρουσιάζει πολύ υψηλή ειδικότητα για τη νόσο Parkinson, η οποία κυμαίνεται από 91–100% στις διάφορες μελέτες ανεξαρτήτως σταδίου, και υψηλή ευαισθησία για τα στάδια 3–5 κατά Hoehn-Yahr 91–94%.<sup>29</sup> Μια μετα-ανάλυση του 2011 έθεσε το όριο του λόγου καρδιάς προς μεσοθωράκιο στις 4 ώρες στο 1,77.<sup>24</sup>

### 3.4. Διαφορική διάγνωση

**3.4.1. Άνοια από σωματία Lewy.** Η νόσος Parkinson και η άνοια από σωματία Lewy έχουν κοινή παθολογοανατομική βάση και διαφέρουν κυρίως στην κατανομή των σωματίων Lewy στο ΚΝΣ (βασικά γάγγλια στη νόσο Parkinson, φλοιικές περιοχές στην άνοια από σωματία Lewy). Επιπλέον, και στις δύο καταστάσεις εμφανίζεται αξιοσημείωτη εκφύλιση των μεταγαγγλιακών μυοκαρδιακών συμπαθητικών νευρώνων. Επομένως, στο σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με <sup>123</sup>I-MIBG θα υπάρχει μειωμένη πρόσληψη και στις δύο καταστάσεις άρα δεν μπορεί να συνεισφέρει στη διαφορική διάγνωση αυτών. Σημαντική όμως είναι η συνεισφορά στη διαφορική διάγνωση της άνοιας από σωματία Lewy από τη νόσο Alzheimer. Αυτές οι δύο νόσοι είναι οι συχνότερες αιτίες άνοιας και επομένως είναι σημαντική η διαφορική διάγνωση ανάμεσά τους ώστε να υπάρξει και η αντίστοιχη αντιμετώπιση.<sup>3,24</sup>

**3.4.2. Πολυσυστηματική ατροφία.** Στην πολυσυστηματική ατροφία, το αυτόνομο νευρικό σύστημα επηρεάζεται κυρίως στο προγαγγλιακό τμήμα αντίθετα από τη μεταγαγγλιακή εκφύλιση στη νόσο Parkinson. Επομένως, οι περισσότεροι ασθενείς με πολυσυστηματική ατροφία παρουσιάζουν φυσιολογική πρόσληψη του MIBG στο μυοκάρ-

διο. Η διαφορική διάγνωση είναι σημαντική γιατί οι ασθενείς με πολυσυστηματική ατροφία έχουν κυρίως συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα για τα οποία θα πρέπει να ληφθεί μέριμνα, έχουν χειρότερη πρόγνωση και έχουν μικρότερη ανταπόκριση στη λεβοντόπα.<sup>3,24</sup>

**3.4.3. Προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση.** Στη νόσο αυτή εμφανίζεται μειωμένη πρόσληψη του MIBG στο μυοκάρδιο αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό και ποσοστό ασθενών σε σχέση με τη νόσο Parkinson. Επομένως, είναι εφικτή η διάκριση μεταξύ των δύο καταστάσεων με το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με <sup>123</sup>I-MIBG.<sup>3,24</sup>

**3.4.4. Πρόγνωση της νόσου Parkinson.** Σε μία μελέτη του 2010 από τους Yamada et al,<sup>30</sup> μελετήθηκε άλλος ένας πιθανός ρόλος του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου με <sup>123</sup>I-MIBG. Οι ερευνητές αυτοί ανακάλυψαν πως ο ρυθμός έκπλυσης (washout rate) του ραδιοφαρμάκου από το μυοκάρδιο θα μπορούσε να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη για τη μετεγχειρητική βελτίωση των συμπτωμάτων μετά από ερεθισμό του υποθαλαμικού πυρήνα, μιας θεραπείας που κερδίζει συνεχώς έδαφος, ιδιαίτερα σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία.

## 4. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με <sup>123</sup>I-MIBG είναι μία μέθοδος η οποία είναι αρκετά ασφαλής και αξιόπιστη ως συμπληρωματική εξέταση στη διάγνωση της νόσου Parkinson, στη διαφορική της διάγνωση από άλλα παρκινσονικά σύνδρομα και στην πρόγνωση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Φαίνεται πως δύναται να αποδειχθεί χρήσιμη ιδιαίτερα σε ασαφείς περιπτώσεις και δύσκολα κλινικά περιστατικά.

## Βιβλιογραφία

1. Wieland, DM, Wu JI, Brown LE et al. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [<sup>131</sup>I] iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1980, 21:349–353
2. Bombardieri E, Giannarile F, Aktolun C et al. <sup>131</sup>I/<sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010, 37:2436–2446
3. Spiegel J. Diagnostic and pathophysiological impact of myocardial MIBG scintigraphy in Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*. Vol. 2010, Article ID 295346, 6 pages, 2010
4. Nakajo M, Shapiro B, Copp J et al. The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m-[<sup>131</sup>I]iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in man: evaluation by scintigraphy. *J Nucl Med* 1983, 24:672–682

5. Wieland DM, Brown LE, Rogers WL et al. Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. *J Nucl Med* 1981, 22: 22–31
  6. Raffel DM, Wieland DM. Development of MIBG as a cardiac innervation imaging agent. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010, 3: 111–116
  7. Orimo S, Ozawa E, Nakade S et al.  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999, 67:189–194
  8. Satoh A, Serita T, Seto M et al. Loss of  $^{123}\text{I}$ -MIBG uptake by the heart in Parkinson's disease: assessment of cardiac sympathetic denervation and diagnostic value. *J Nucl Med* 1999, 40:371–375
  9. Muangpaisan W, Mathews A, Hori H et al. A systematic review of the worldwide prevalence and incidence of Parkinson's disease. *J Med Assoc Thai* 2011, 94:749–755
  10. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL et al. Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003, 157:1015–1022
  11. Khedr EM, Al Attar GS, Kandil MR et al. Epidemiological study and clinical profile of Parkinson's disease in the Assiut Governorate, Egypt: A community-based study. *Neuroepidemiology* 2012, 38:154–163
  12. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008, 79:368–376
  13. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Med Rev* 2009, 13:385–401
  14. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992, 55:181–184
  15. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE et al. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Neurology* 1992, 42: 1142–1146
  16. Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967, 17:427–442
  17. Goetz GC, Poewe W, Rascol O et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004, 19:1020–1028
  18. Fukuyama H. Is  $^{123}\text{I}$ -MIBG cardiac scintigraphy a surrogate marker for Parkinson's disease? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010, 37:1–2
  19. Braak H, Del Tredici K, Rub U et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003, 24:197–211
  20. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JPG. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008, 64:485–491
  21. Marti MJ, Tolosa E, Campdelacreu J. Clinical overview of the synucleinopathies. *Mov Disord* 2003, 18(Suppl 6):S21–S27
  22. Ludolph AC, Kassubek J, Landwehrmeyer BG et al. Tauopathies with parkinsonism: clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers, and treatment options. *Eur J Neurol* 2009, 16:297–309
  23. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S et al. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993, 50:140–148
  24. King AE, Mintz J, Royall DR. Meta-analysis of  $^{123}\text{I}$ -MIBG cardiac scintigraphy for the diagnosis of Lewy body-related disorders. *Mov Disord* 2011, 26:1218–1224
  25. Okada Y, Ito Y, Aida J et al. Lewy bodies in the sinoatrial nodal ganglion: clinicopathological studies. *Pathol Intern* 2004, 54:682–687
  26. Orimo S, Takahashi A, Uchihara T et al. Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early process of Parkinson's disease. *Brain Pathol* 2007, 17:24–30
  27. Hisayoshi O, Toyoda C, Yogo M et al. Reduced cardiac  $^{123}\text{I}$ -MIBG uptake reflects cardiac sympathetic dysfunction in de novo Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2011, 118:1323–1327
  28. Ishibashi K, Saito Y, Murayama S et al. Validation of cardiac  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy in patients with Parkinson's disease who were diagnosed with dopamine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010, 37:3–11
  29. Muxi A, Paredes P, Navales I et al. Diagnostic cutoff points for  $^{123}\text{I}$ -MIBG myocardial scintigraphy in a Caucasian population with Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011, 38:1139–1146
  30. Yamada K, Shiraishi S, Hamasaki T et al. Cardiac  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy as an outcome-predicting tool for subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Acta Neurochir* 2010, 152:2063–2068
-