

ΙΑΤΡΙΚΗ

ΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



iatriki

PUBLISHED MONTHLY 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

ΕΚΔΟΤΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Ιωάννης Καραϊτιανός

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Διαφημίσεις

Εγγραφές συνδρομητών-Επιταγές:

ΒΗΤΑ
medical arts
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 2010

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 4,5%)

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

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Ι. Καραϊτιανός

Αντιπρόεδρος

Δ. Ξυνόπουλος

Γενικός Γραμματέας

Α. Γαλήνας

Αν. Γενικός Γραμματέας

Κ. Μαυραντώνης

Ταμίας

Ι. Κώστογλου-Αθανασίου

Μέλη

Χρ. Καλαντζής

Γ. Κόκκαλης

Γ. Παπαδάκης

Κ. Τσαμακίδης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης

Α. Πεφάνης

Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

Μέλη

Α. Αδαμόπουλος

Π. Αθανασίου

Α. Αλεξοπούλου

Γ. Ανδρούτσος

Π. Καλοχαιρέτης

Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη

Ι. Καραϊτιανός

Α. Καραφουλίδου

Α. Κυρούδη-Βούλγαρη

Χ. Κώσταλος

Η. Μυγδάλης

Ν. Παπαντωνίου

Θ. Πέππας

Λ. Ραλλίδης

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

PUBLISHER-DIRECTOR

I. Karaitianos

EDITING

Subscription and Advertising Enquiries:

ΒΗΤΑ
medical arts
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 €

2010 ANNUAL SUBSCRIPTION

(VAT 4,5% included)

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

ADVISORY BOARD

President

I. Karaitianos

Vice President

D. Xinopoulos

Secretary General

A. Galinas

Dep. Secretary General

K. Mavrandonis

Treasurer

I. Kostoglou-Athanassiou

Members

Chr. Kalantzis

G. Kokkalis

G. Papadakis

K. Tsamakidis

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Α. Pefanis

Dep. Editor in Chief

D. Tiniakos

Members

Α. Adamopoulos

Α. Alexopoulou

Γ. Androutsos

Π. Athanassiou

Π. Kalocheritis

Α. Karaitianou-Velonaki

Ι. Karaitianos

Α. Karafoulidou

Α. Kiroudi-Voulgari

Ch. Kostalos

Η. Migdalis

Ν. Papantoniou

Th. Peppas

Λ. Rallidis

Γ. Sakorafas

Κ. Syrigos

Π. Tzardis

Περιεχόμενα

Ανασκοπήσεις

Νεότερες θεραπευτικές εξελίξεις στα νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος. Διονέλλης Γ, Χαρδαβέλλα Γ, Κωστόπουλος Χ 347

Ηπατικές παθήσεις συνυπάρχουσες με την εγκυμοσύνη. Ντουράκης ΣΠ 368

Φυματίωση και ανοσοκαταστολή. Παΐσιος Ν, Αντωνοπούλου Β, Πεφάνης Α 384

Ειδικό άρθρο

Προγράμματα συντονισμού μεταξύ ΜΕΘ και τμημάτων για την εκτίμηση και τη διαχείριση ασθενών που χρήζουν αυξημένης φροντίδας. Παπαδόπουλος Α, Μπαρτζιώκας Κ, Ζακυνθινός Ε, Μακρής Δ 397

Ενδιαφέρουσα περίπτωση

Μεκέλλειος απόφυση: Ο μεγάλος μίμος της κοιλίας. Παρουσίαση δύο περιστατικών σε βρέφη. Πουπάλου Α, Σκόνδρας Γ, Νικολαΐδης Π, Σκλάβος Μ, Πετούσης Γ 402

Περιεχόμενα τόμου 97 407

Contents

Reviews

Latest therapeutic advances in respiratory diseases. Dionellis G, Hardavella G, Kostopoulos Ch 347

Liver diseases coexistent with pregnancy. Dourakis SP 368

Tuberculosis and immunosuppression. Paissios N, Antonopoulou V, Pefanis A 384

Special article

Establishment of outreach teams for the evaluation and management of critically ill ward patients. Papadopoulos A, Bartziokas K, Zakynthinos E, Makris D 397

Case report

Meckel's diverticulum: The great imitator of the abdomen. Two case reports in infants. Roupalou A, Skondras I, Nikolaidis P, Sklavos M, Petousis G 402

Contents volume 97 407

Νεότερες θεραπευτικές εξελίξεις στα νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος

Γ. Διονέλλης,¹ Γ. Χαρδαβέλλα,¹ Χ. Κωστόπουλος²

¹Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων Αναπνευστικού, Α' Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», ²Πνευμονολογικό Τμήμα, Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΠΓΝΑ «Αλεξάνδρα», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Με την πρόοδο της τεχνολογίας και τα αλματώδη βήματα στη φαρμακευτική έρευνα, έχουν εφευρεθεί νέοι φαρμακευτικοί παράγοντες και θεραπευτικές παρεμβάσεις που διευκολύνουν και σε άλλες περιπτώσεις επιταχύνουν τη θεραπεία και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των αναπνευστικών ασθενών. Η συγκεντρωτική αξιολόγηση αυτών των μεταδιδόμενων πληροφοριών καθίσταται απαραίτητη και χρήσιμη τόσο για τους ειδικούς όσο και για τους γενικούς ιατρούς. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει τις νεότερες θεραπευτικές εξελίξεις του τελευταίου έτους (2009) στο χώρο της Πνευμονολογίας και συγκεκριμένα στα ακόλουθα νοσήματα: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, βρογχικό άσθμα, φυματίωση, γρίπη H1N1, κυστική ίνωση, πνευμονική ίνωση, πνευμονική υπέρταση, σύνδρομο απνοιών στον ύπνο.

Λέξεις ευρετηρίου Νοσήματα αναπνευστικού, θεραπευτικές εξελίξεις, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, βρογχικό άσθμα, φυματίωση, γρίπη H1N1, κυστική ίνωση, πνευμονική ίνωση, πνευμονική υπέρταση, σύνδρομο απνοιών στον ύπνο.

Αλληλογραφία: Γ. Χαρδαβέλλα, Γαρυτού 122, 153 43 Αγία Παρασκευή, Αθήνα
e-mail: georgiahardavella@hotmail.com

Latest therapeutic advances in respiratory diseases

G. Dionellis,¹ G. Hardavella,¹ Ch. Kostopoulos²

¹Special Respiratory Infections Unit, 1st Department of Respiratory Medicine, Medical School, University of Athens, Athens Chest Diseases Hospital "Sotiria", ²Department of Respiratory Medicine, Department of Clinical Therapeutics, Medical School, University of Athens, "Alexandra" General District Hospital of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Recent advances in technology and novel pharmaceutical research findings have added new grounds in the fields of medical treatment and improvement in patients' quality of life. Collective assessment of new data is mandatory and useful for both specialist medical doctors and general practitioners. This review aims to present the latest therapeutic developments of the past year (2009) in Pneumology regarding the following diseases: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, tuberculosis, influenza type A (H1N1), cystic fibrosis, pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension, obstructive sleep apnoea syndrome.

Key words Respiratory diseases, therapeutic advances, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, tuberculosis, influenza type (H1N1), cystic fibrosis, pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension, obstructive sleep apnoea syndrome.

Corresponding author: G. Hardavella, 122 Garytou street, GR-153 43 Agia Paraskevi Athens, Greece
e-mail: georgiahardavella@hotmail.com

1. Εισαγωγή

Με την πρόοδο της τεχνολογίας και τα αλματώδη βήματα στη φαρμακευτική έρευνα, έχουν εφευρεθεί νέοι φαρμακευτικοί παράγοντες και θεραπευτικές παρεμβάσεις που διευκολύνουν και σε άλλες περιπτώσεις επιταχύνουν τη θεραπεία και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Τα αλληπάλληλα συνέδρια και το δίκτυο παρουσιάζουν πληθώρα σύγχρονων ερευνητικών επιτευγμάτων και πρώτων κλινικών εφαρμογών των νέων θεραπευτικών μέσων. Η συγκεντρωτική αξιολόγηση των μεταδιδόμενων πληροφοριών καθίσταται απαραίτητη. Η χρησιμότητα συγκέντρωσης στοιχείων που αφορούν στις νεότερες θεραπευτικές εξελίξεις ενός τομέα είναι προφανής, πρώτον ώστε ο ειδικός ιατρός ανεξαρτήτου ειδικότητας να διευκολύνεται στην αναζήτηση επιμέρους αντικειμένων, είτε της ειδικότητάς του, είτε άλλων, δεδομένης και της πολυνοσηρότητας που συνεχώς αυξάνεται, και δεύτερον ώστε να είναι ευχερής η κατατόπιση του γενικού ιατρού επί θεμάτων άλλων κλάδων. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει τις νεότερες θεραπευτικές εξελίξεις του τελευταίου έτους (2009) στο χώρο της Πνευμονολογίας και συγκεκριμένα στα ακόλουθα νοσήματα: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, βρογχικό άσθμα, φυματίωση, γρίπη H1N1, κυστική ίνωση, πνευμονική ίνωση, πνευμονική υπέρταση, σύνδρομο απνοιών στον ύπνο. Πραγματοποιήθηκε πρόσφατη βιβλιογραφική αναζήτηση πηγών του διαδικτύου (PubMed/Cinahl) με λέξεις κλειδιά: θεραπεία, θεραπευτική παρέμβαση, φαρμακευτικοί παράγοντες, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, βρογχικό άσθμα, φυματίωση, γρίπη H1N1, κυστική ίνωση, πνευμονική ίνωση, πνευμονική υπέρταση, σύνδρομο απνοιών στον ύπνο. Η αναζήτηση αφορούσε σε άρθρα που δημοσιεύτηκαν σε έντυπη ή ηλεκτρονική μορφή το 2009, σε πνευμονολογικά περιοδικά με συντελεστή εμπέλειας (IF) $2 < IF \leq 9$, στο New England Journal of Medicine και στο Lancet. Τα πνευμονολογικά περιοδικά που πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια ήταν τα ακόλουθα: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, Thorax, European Respiratory Journal, Chest, Respiration. Συγκεντρώθηκαν συνολικά 82 άρθρα εκ των οποίων 37 αφορούσαν στο βρογ-

χικό άσθμα, στη φυματίωση, στην κυστική ίνωση και στη νέα γρίπη (H1N1), ενώ 20 αφορούσαν στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και 25 στην πνευμονική ίνωση, στην πνευμονική υπέρταση και στο σύνδρομο απνοιών στον ύπνο. Παρακάτω παρατίθενται ανά νόσημα οι νεότερες θεραπευτικές εξελίξεις που δημοσιεύτηκαν το 2009.

2. Βρογχικό άσθμα

Το βρογχικό άσθμα προσβάλλει το 10% του παγκόσμιου πληθυσμού ενώ από άποψη θεραπευτικού κόστους επιφέρει σημαντική οικονομική επιβάρυνση στον προϋπολογισμό υγείας.

Κατά καιρούς, διάφορες ουσίες συσχετίστηκαν με την ανακούφιση της συμπτωματολογίας του άσθματος. Η θέσπιση των θέσεων ομοφωνίας της GINA (Global Initiative for Asthma) το 2006¹ και η ανανέωσή τους το 2008 αποτέλεσαν μία καινοτομία ως προς τη συστηματοποίηση της θεραπευτικής προσέγγισης.

Μέσα στα παραπάνω πλαίσια, έχουν αναπτυχθεί πέντε διαφορετικές στρατηγικές φαρμακευτικής προσέγγισης στη θεραπεία του άσθματος οι οποίες στοχεύουν (έστω και εν μέρει) τις λείες μυϊκές ίνες των αεραγωγών: (1) οι αντιχολινεργικοί παράγοντες, (2) αντιϊσταμινικοί παράγοντες, (3) οι ανταγωνιστές των λευκοτριενίων, (4) οι ανταγωνιστές των β2-υποδοχέων και (5) οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης. Παρόλ' αυτά, το βρογχικό άσθμα δεν είναι μία πλήρως ελεγχόμενη νόσος και δεν έχουν βρεθεί επί του παρόντος νέα μόρια κατάλληλα να επιλύσουν το πρόβλημα. Ο UJ Janssen² τόνισε τα πιθανά οφέλη πέντε νέων θεραπευτικών στόχων για τη θεραπεία του άσθματος: (1) Διακοπή των ταλαντώσεων των ιόντων ασβεστίου, (2) Αναστολή της ελαφράς αλύσου κινάσης της νυοσίνης, (3) Ενεργοποίηση της ελαφράς αλύσου φωσφατάσης της μυοσίνης, (4) Διαφοροποίηση της σηματοδότησης της ακτίνης, (5) Μείωση της μάζας των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών. Αναμφίβολα, απαιτείται ενδελεχής έρευνα πριν την αξιοποίηση των παραπάνω προοπτικών στη θεραπεία του βρογχικού άσθματος.

Ωστόσο, αντικρουόμενες απόψεις υπάρχουν και ως προς τις κλασικά χρησιμοποιούμενες θεραπείες των διαφόρων σταδίων της νόσου. Η

χρήση σταθερού συνδυασμού στο ήπιο άσθμα είναι αμφιλεγόμενη. Οι Dahlen et al³ πραγματοποίησαν την πρώτη και μεγαλύτερη ως τώρα μελέτη αξιολόγησης των αποτελεσμάτων της μονοθεραπείας με φορμοτερόλη έναντι του σταθερού συνδυασμού με φορμοτερόλη/βουδεσονίδη σε επιδεινούμενο βρογχικό άσθμα στα πλαίσια επαναλαμβανόμενης έκθεσης σε χαμηλή δόση αλλεργιογόνων. Η μονοθεραπεία με φορμοτερόλη ανέστειλε την επιδείνωση των συμπτωμάτων αλλά δεν παρείχε καμία προστατευτική δράση έναντι της προκαλούμενης από τα αλλεργιογόνα φλεγμονής των αεραγωγών. Αντίθετα, ο συνδυασμός βουδεσονίδης/φορμοτερόλης παρείχε αποτελεσματική προστασία έναντι της αύξησης της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, της φλεγμονής των αεραγωγών (όπως αυτή αξιολογήθηκε από το FeNO και την κλίμακα αξιολόγησης συμπτωμάτων ACQ-Asthma Control Questionnaire) και βελτίωσε την αρχική αναπνευστική λειτουργία παρά το γεγονός ότι χορηγήθηκε μετά την έκθεση σε αλλεργιογόνα.

Βέβαια, όπως είναι γνωστό, η θεραπευτική ανταπόκριση στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή επηρεάζεται από την εμμένουσα καπνιστική συνήθεια των ασθματικών υποδηλώνοντας την αναγκαιότητα για εναλλακτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

Οι Spears et al⁴ έδειξαν ότι ο συνδυασμός θεοφυλλίνης και εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (βεκλομεθαζόνη) σε καπνιστές με ήπιο/μέτριο άσθμα επί 4 εβδομάδες συσχετίστηκε με μεγάλη βελτίωση των PEF και FVC και οριακή αύξηση της FEV1 προ βρογχοδιαστολής, καθώς και μείωση των λεμφοκυττάρων στα πτύελα. Η χορήγηση μόνο θεοφυλλίνης δεν επέφερε σημαντικές αλλαγές στην αναπνευστική λειτουργία.

Το τελευταίο χρονικό διάστημα αναπτύχθηκε μεγάλη ανησυχία σχετικά με το γεγονός ότι οι μακράς διάρκειας β2-αγωνιστές (LABAs) μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο της θνησιμότητας του άσθματος. Οι Wijesinghe et al⁵ πραγματοποίησαν μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και κατέληξαν ότι υπήρχαν ανεπαρκείς πληροφορίες από τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που δεν μπορούσαν να καθορίσουν τυχόν συσχετισμό της θεραπείας με φορμοτερόλη με τον αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας του

άσθματος. Παρόλ' αυτά, η διπλάσια ή τριπλάσια αύξηση του κινδύνου ασθματικών θανάτων υπό θεραπεία με φορμοτερόλη δεν αποτελούν επιβεβαίωση και συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι η χρήση των LABAs υπό ορισμένες συνθήκες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θνησιμότητας από άσθμα.

Από την άλλη πλευρά, σε περιπτώσεις κακής ρύθμισης του άσθματος, η αύξηση της δόσης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στο διπλάσιο της κανονικής, φάνηκε να μην είναι αποτελεσματική σε δύο τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες.^{6,7} Ωστόσο, το τελευταίο έτος δόθηκε μια νέα διάσταση στο συγκεκριμένο ζήτημα από τους Osborne et al⁸ οι οποίοι έδειξαν ότι ο προσωρινός τετραπλασιασμός της δόσης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μειώνει τις παροξύνσεις του άσθματος και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης ώστε να καθιερωθεί στην καθημερινή κλινική πράξη.

Εκτός όμως από τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, έχει καταστεί σαφές ότι η βρογχοδιασταλτική αγωγή εν γένει, αποτελεί το βασικό πυρήνα της αντιμετώπισης των παροξύνσεων του βρογχικού άσθματος. Για το λόγο αυτό, αλλά και εξαιτίας της λήξης της προστασίας της ευρεσιτεχνίας πολλών βρογχοδιασταλτικών, αρκετές εταιρείες ξεκίνησαν έρευνες προς την κατεύθυνση δημιουργίας νέων φαρμάκων.

Νέοι β2-αγωνιστές εξαιρετικά μακράς διάρκειας (LABA) είναι η ιντακατερόλη (indacaterol) (χορηγούμενη μία φορά την ημέρα), η καρμοτερόλη (carmoterol), η μιλβετερόλη (milveterol), το GSK 642444, το BI-1744-CL, το LAS 100977 κ.ά. Νέοι αντιμουςκαρινικοί παράγοντες βρίσκονται υπό ανάπτυξη όπως το βρωμιούχο ακλιδίνιο (aclidinium bromide), το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο (glycopyrronium bromide), το βρωμιούχο δαροτροπίο (darotropium bromide), το δεξπιρρόνιο (dexpirronium), το GSK-573719, το QAT-370, το CHF 5407.

Τα παραπάνω με τη μορφή των συνδυασμών (LABA και αντιμουςκαρινικού παράγοντα) βρίσκονται σε μελέτες φάσης II, όπως και οι νέοι συνδυασμοί LABAs και εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (καρμοτερόλη/βουδεσονίδη, ιντακατερόλη/μομεταζόνη, φορμοτερόλη/κικλεσονίδη κ.ά.) σύμφωνα με μελέτη των Cazzola M et al.⁹

Δύο πολύ σημαντικές μελέτες δημοσιεύτηκαν το περασμένο έτος σχετικά με νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις στη θεραπεία του βρογχικού άσθματος.

Οι Denning et al⁷⁰ δημοσίευσαν τη μελέτη FAST με την οποία προσπάθησαν να προσφέρουν ουσιαστικές πληροφορίες στη διαφωνία που υφίστατο για αρκετά χρόνια σχετικά με την εμπλοκή της έκθεσης ή μη σε μύκητες στο βρογχικό άσθμα. Μέχρι τότε ήταν γνωστό ότι κάποιοι ασθενείς με βαρύ άσθμα ήταν ευαισθητοποιημένοι σε μύκητες, ενώ η θεραπεία με αντιμυκητιασικούς παράγοντες όπως η ιτρακοναζόλη φαινόταν να ωφελεί στην αντιμετώπιση της αλλεργικής βρογχοπνευμονικής ασπεργίλλωσης. Η παραπάνω μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με βαρύ άσθμα, οι οποίοι είχαν ευαισθητοποιηθεί σε τουλάχιστον έναν από επτά μύκητες, κάτι που ελέγχθηκε με δερματικές δοκιμασίες ή την ειδική δοκιμασία ποσοτικής μέτρησης της IgE του ορού, μετά από χορήγηση από του στόματος 200 mg ιτρακοναζόλης δις ημερησίως για 32 εβδομάδες, απέδειξε πολύ σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών, πτώση της IgE του ορού, βελτίωση της εκπνευστικής ροής, καθώς και των συμπτωμάτων πρωινής ρινίτιδος, αλλά όχι και της FEV1.

Σχετικά με το αλλεργικό βρογχικό άσθμα, οι Davis et al⁷¹ έδειξαν ότι η συγχορήγηση δεσλοραταδίνης και μοντελουκάστης 2 ώρες πριν την εισπνοή αλλεργιογόνων μειώνει την ανταπόκριση των αεραγωγών στα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα για >7 ώρες και καταστέλλει την εισροή ηωσινοφίλων στο βρογχικό βλεννογόνο ως και 24 ώρες.

Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές πειραματικές και κλινικές μελέτες σχετικά με τη χρήση των στατινών στις πνευμονολογικές παθήσεις. Συγκεκριμένα, προ 2ετίας, δημοσιεύτηκε⁷² μία μεγάλη μελέτη κοορτής (cohort study) στην οποία η χρήση στατινών συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου από γρίπη, πνευμονία και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Στη μελέτη αυτή στηρίχτηκε η πρόσφατη δημοσίευση των Imamura et al⁷³ σύμφωνα με την οποία η πραβαστατίνη αναστέλλει την ευαισθητοποίηση του αντιγόνου κατά την εμφάνισή του στους πνεύμονες επίμυων ευαισθητοποιημένων σε ωοαλβουμίνη, ανεξάρτητα

από το αν χορηγηθεί πριν ή μετά από την ευαισθητοποίηση. Τα ανωτέρω φάνηκε να προκαλούνται από την καταστολή της παραγωγής IL-17. Με βάση αυτά τα δεδομένα, οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η πραβαστατίνη μπορεί να είναι χρήσιμη στη θεραπεία του βρογχικού άσθματος. Παρόλ' αυτά, υπάρχουν αρκετές επισημάνσεις που καθιστούν δυσχερή αυτή την ερμηνεία. Οι συγγραφείς αναγνωρίζουν ότι το πειραματικό προκαλούμενο από ωοαλβουμίνη άσθμα έχει πολύ διαφορετικούς χαρακτήρες από το ανθρώπινο άσθμα, γεγονός που καθιστά δυσχερή την πρόβλεψη των επιπτώσεων των θεραπευτικών παρεμβάσεων στους ανθρώπους. Αναγνωρίζουν ότι στους επίμυες χορηγήθηκαν υψηλές ποσοτήτες πραβαστατίνης (10 mg/kg/ημέρα) καθότι η συνήθης δόση 2 mg/kg/ημέρα δε μετρίαζε την αλλεργική φλεγμονή των αεραγωγών. Συνεπώς, η χρησιμοποιούμενη δόση ήταν 30 φορές υψηλότερη από αυτή που χορηγείται στους ανθρώπους για τη θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας. Η ίδια ερευνητική ομάδα πραγματοποίησε ως φαίνεται μια καινοτόμο διαπίστωση με την ανάδειξη μιας δοσοεξαρτώμενης και αναπαραγωγίσιμης καταστολής της αλλεργικής φλεγμονής μετά από χορήγηση πραβαστατίνης, σε ευαισθητοποιημένους από ωοαλβουμίνη επίμυες. Καθίσταται σαφές ότι απαιτούνται περαιτέρω κλινικές μελέτες για να αποδειχτεί τελικά αν πρόκειται για ανακάλυψη υψίστης κλινικής σημασίας ή όχι. Μέχρι τότε είναι πρώιμη η οποιαδήποτε εγκατάλειψη παλιών και δοκιμασμένων θεραπειών για το βρογχικό άσθμα.

Πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της αμερικανικής εταιρείας θώρακος και της Ευρωπαϊκής πνευμονολογικής εταιρείας⁷⁴ συνιστούν την εκτίμηση των ασθενών με μερικά ελεγχόμενο άσθμα για γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και τη θεραπεία της σιωπηλής γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Οι οδηγίες αυτές είχαν βασιστεί σε μελέτες ασθενών με συμπτωματολογία της νόσου. Οι Mastronarde et al⁷⁵ ως εκπρόσωποι των American Lung Association Asthma Clinical Research Centers δημοσίευσαν πριν λίγους μήνες την πρώτη μελέτη αξιολόγησης της χρήσης των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPIs) στη σιωπηλή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και κατά πόσο αυτή βελτιώνει τα συμπτώματα του άσθματος. Οι συγγραφείς συνέκλιναν στο γενικό

συμπέρασμα ότι η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση δεν επιδρά στην επιδείνωση της συμπτωματολογίας του βρογχικού άσθματος και μπορεί να διαδραματίζει σημαντικότερο ρόλο σε άλλες παθήσεις. Ως εκ τούτου, η προσθήκη εσομεπρασόλης στην παραδοσιακή θεραπεία του άσθματος δε φαίνεται να επιφέρει οφέλη.

Δύο πρόσφατες καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες μελέτες των Nair et al¹⁶ και των Haldar et al¹⁷ διερεύνησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της επιλεκτικής αναστολής της δράσης της IL-5 με τη χρήση μεπολιζουμάμπης (mepolizumab: μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-5) σε υποομάδες ασθενών με ανθεκτικό στα κορτικοστεροειδή, ηωσινοφιλικό άσθμα. Οι υποομάδες αυτές αποτελούν μειονότητα στους ασθματικούς. Και οι δύο μελέτες ανέδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση στη συχνότητα των παροξύνσεων του άσθματος συνοδευόμενη από σημαντική μείωση του αριθμού ηωσινοφίλων στο αίμα και στα πτύελα. Παρόλ' αυτά, καμία από τις ανωτέρω μελέτες δεν ανέδειξε σημαντική κλινική βελτίωση των ασθενών, ούτε αύξηση της FEV1 και ούτε καλύτερο έλεγχο της νόσου. Η βελτίωση των συμπτωμάτων και της αναπνευστικής λειτουργίας πραγματοποιήθηκε μόνο με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών αντικατοπτρίζοντας την ετερογένεια της νόσου. Και οι δύο μελέτες υποδηλώνουν ότι σε μια υποομάδα ασθενών τα ηωσινόφιλα συνεισφέρουν σημαντικά στις παροξύνσεις της νόσου. Οι ασθενείς αυτοί θα μπορούσαν να ωφεληθούν από στοχευμένη θεραπεία έναντι της IL-5 με μεπολιζουμάμπη (mepolizumab).

Σε όλες τις παραπάνω νέες θεραπευτικές εξελίξεις της αντιμετώπισης του άσθματος τη χρονιά που πέρασε προστίθεται η διαιτολογική προσέγγιση. Τα τελευταία χρόνια υπήρξαν αρκετές μελέτες επιδημιολογικής παρατήρησης που ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ άσθματος και διατροφής και ιδιαίτερα των αντιοξειδωτικών βιταμινών Α, C και Ε. Η πρώτη μεγάλη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μελετών που αφορούν στη συσχέτιση αντιοξειδωτικών βιταμινών και κλινικής έκβασης του άσθματος δημοσιεύτηκε από τους Allen et al¹⁸ πριν 6 μήνες. Σύμφωνα με την ανάλυση των συγγραφέων, η χαμηλή πρόσληψη βιταμινών Α και C συσχετίζονται με στατιστικά σημαντική πιθανότητα ανάπτυξης άσθματος και

συριγμού, ενώ η βιταμίνη Ε δε φαίνεται να συσχετίζεται με το άσθμα.

Υπό αυτό το πρίσμα, οι Varasso et al¹⁹ προσπάθησαν να διερευνήσουν σε 54.672 γυναίκες τη συσχέτιση της διατροφής με την επίπτωση του άσθματος και τη συχνότητα των παροξύνσεων του. Η μεσογειακή διατροφή συσχετίστηκε με μείωση κινδύνου αναφοράς παροξύνσεων άσθματος με αποτέλεσμα να υποδηλώνεται σε γενικές γραμμές ότι η διατροφή επιτελεί το δικό της ρόλο στο βρογχικό άσθμα. Εμπλουτισμός λοιπόν της καθημερινής διατροφής με αντιοξειδωτικές βιταμίνες συνεισφέρει στη μείωση των παροξύνσεων της νόσου.

3. Φυματίωση

Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ) σχετικά με το έτος 2006, υπολογίστηκαν περίπου 9,2 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις φυματίωσης και 1,5 εκατομμύρια θάνατοι σχετιζόμενοι με τη νόσο. Η φυματίωση λοιπόν εξακολουθεί ακόμα και σήμερα να αποτελεί μία παγκόσμια κατάσταση έκτακτης ανάγκης σύμφωνα με πρόσφατα δημοσιευμένα στοιχεία του TB-NET.²⁰ Επιπλέον, έχει αυξηθεί σημαντικά ο επιπολασμός της πολυανθεκτικής φυματίωσης (MDR-TB: *in vitro* αντοχή στην ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη, τα δύο ισχυρότερα αντιφυματικά φάρμακα πρώτης γραμμής). Επιπροσθέτως, αναδύονται και περιπτώσεις εκτεταμένης αντοχής (XDR-TB: *in vitro* αντοχή στην ισονιαζίδη, τη ριφαμπικίνη, οποιαδήποτε φθοριοκινολόνη και τουλάχιστον ένα από τα ενέσιμα φάρμακα: καπρεομυκίνη, καναμυκίνη ή αμικασίνη).

Το περασμένο έτος δημοσιεύτηκε από τους Sotgiu et al²⁰ μία σημαντική συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση σχετικά με την επιδημιολογία και την αντιμετώπιση της XDR-TB. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης η XDR-TB μπορεί να θεραπευθεί αποτελεσματικά σε μέχρι και 65% των ασθενών, ιδίως αυτών που δεν έχουν επιπρόσθετη λοίμωξη από τον ιό HIV. Παρόλ' αυτά, η διάρκεια της θεραπείας είναι μεγαλύτερη και η έκβαση πτωχότερη σε σχέση με αυτή των μη XDR-TB ασθενών.

Έχουν πραγματοποιηθεί πολλές προσπάθειες για την ανάπτυξη νέων αντιμυκοβακτηριδιακών

παραγόντων και στρατηγικές για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας και συμμόρφωσης των ήδη χρησιμοποιούμενων σκευασμάτων.

Σε μία πρόσφατη δημοσίευσή του ο Stogagiewicz²¹ γνωρίζοντας ότι η εθιοναμίδη (φάρμακο εμπεριέχον θειοκαρβαμίδη) ενεργοποιείται από τη μυκοβακτηριδιακή μονο-οξυγενάση EthA (η παραγωγή της οποίας αναστέλλεται από το μεταγραφικό παράγοντα EthR) διερεύνησε τη χρήση μεταγραφικών παραγόντων του EthR με σκοπό την ενίσχυση της δραστηριότητας της Eth-A και κατά συνέπεια της αποτελεσματικότητας της εθιοναμίδης. Τα αποτελέσματά του υποστήριξαν την υπόθεση ότι η ευαισθησία του Μυκοβακτηριδίου της Φυματίωσης σε ένα προφάρμακο μπορεί να αυξηθεί μέσω φαρμακολογικής παρέμβασης στο ρυθμιστικό μηχανισμό ενεργοποίησης του φαρμάκου. Το ως άνω μπορεί να συντελέσει σε απαιτήσεις για χαμηλότερες δόσεις, βελτιώνοντας το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών και αυξάνοντας τη συμμόρφωση, γεγονός που θα αποτελούσε ένα πολύ σημαντικό βήμα στον αγώνα έναντι της MDR-TB.

Οι Migliori et al²² δημοσίευσαν λίγο αργότερα μία μελέτη σχετικά με την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα της λινεζολίδης στην MDR-TB, δεδομένου ότι παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις MDR- και XDR-TB δεν υπήρχαν ως τώρα σχετικές μελέτες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά τους, παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα βασικών ανεπιθύμητων ενεργειών συσχετιζόμενων με τη λινεζολίδη, ιδιαίτερα στη μεγαλύτερη δόση χορήγησής της (1200 mg) και σε θεραπεία διάρκειας >8 εβδομάδων. Παρά το γεγονός ότι τα στοιχεία της μελέτης αυτής είναι πιο ενθαρρυντικά από παλαιότερες των Condos et al²³ και Yew et al²⁴ και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αναστρέψιμες αμέσως μετά τη διακοπή του φαρμάκου ή τη μείωση της δόσης, εξακολουθούν να είναι άκρως συναφή με τα αποτελέσματα των προηγούμενων μελετών. Περισσότερο από το 1/3 των περιπτώσεων που έλαβαν θεραπεία (35/85) ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες, με αποτέλεσμα σε 27 από τους ασθενείς να απαιτηθεί διακοπή της θεραπείας. Σε γενικές γραμμές λοιπόν, η χρήση της λινεζολίδης μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες μετατροπής των καλλιεργείων σε αρνητικές και τις πιθανότητες επιτυχίας της θεραπείας στις

επιπλεγμένες περιπτώσεις MDR-TB όπου δεν υπάρχουν άλλα διαθέσιμα φαρμακευτικά σχήματα, αλλά το προφίλ ασφάλειάς της δεν εγγυάται τη χρήση της σε περιπτώσεις που μπορούν να χορηγηθούν άλλα ασφαλέστερα αντιφυματικά φάρμακα 2ης ή 3ης γραμμής. Σαφώς απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον καθορισμό της κατάλληλης δόσης.

Ως προς τα κλασικά χρησιμοποιούμενα αντιφυματικά θεραπευτικά σχήματα, οι Dorman et al²⁵ προσπάθησαν να συγκρίνουν την αντιμικροβιακή δραστηριότητα και ασφάλεια της μοξιφλοξασίνης έναντι της ισονιαζίδης κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες συνδυαστικής θεραπείας στην πνευμονική φυματίωση. Συγκεκριμένα η μια ομάδα ασθενών έλαβε πυραζιναμίδη, εθαμβουτόλη, ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη 300 mg και placebo μοξιφλοξασίνης, η δε άλλη ομάδα έλαβε αντί ισονιαζίδης μοξιφλοξασίνη 400 mg και placebo ισονιαζίδης. Η αντικατάσταση της ισονιαζίδης από τη μοξιφλοξασίνη συνετέλεσε σε μικρή αλλά όχι στατιστικά σημαντική αύξηση των αποτελεσμάτων αρνητικών καλλιεργείων κατά την 8η εβδομάδα.

Αντίθετα, η χρήση ενός νέου αντιφυματικού φαρμάκου, της διαρυλκινολίνης TMC207 φαίνεται να αρνητικοποιεί γρηγορότερα τις καλλιέργειες πτυέλων ασθενών με MDR-TB. Σε πρόσφατη μελέτη φάσης II οι Diacon et al²⁶ συγχορήγησαν TMC207 με 5 δεύτερης γραμμής αντιφυματικά φάρμακα σε πρωτοδιαγνωσμένους ασθενείς από τη Ν. Αφρική (οροαρνητικούς για HIV) οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί στην ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη. Η προσθήκη του TMC207 στην κλασική θεραπεία συνετέλεσε στην ταχύτερη αρνητικοποίηση των καλλιεργείων πτυέλων με 48% των ασθενών που ελάμβαναν την αγωγή να έχουν αρνητική καλλιέργεια στις 8 εβδομάδες έναντι 9% της ομάδας placebo. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση του TMC207 δε διαφοροποιούνταν ιδιαίτερα από αυτές της κλασικής αντιφυματικής αγωγής, με μόνη εξαίρεση τα επεισόδια ναυτίας που ήταν συχνότερα στην ομάδα που ελάμβανε TMC207.

Η αρνητικοποίηση των καλλιεργείων πτυέλων και η διάρκεια θεραπείας απασχόλησε την ομάδα των Johnson et al²⁷ οι οποίοι προσπάθησαν να αξιολογήσουν κατά πόσο μπορεί να βραχυυνθεί η διάρκεια της θεραπείας από τους 6 στους 4

μήνες σε ασθενείς με μη σπηλαιώδη πνευμονική φυματίωση που αρνητικοποίησαν τις καλλιέργειές τους σε διάστημα 2 μηνών από την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής. Το αποτέλεσμα ήταν αποθαρρυντικό δεδομένου ότι η μείωση της θεραπείας συνετέλεσε σε μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπής της νόσου.

Η αντιμετώπιση της ΧDR-TB θέτει αδιαμφισβήτητα σημαντικές θεραπευτικές προκλήσεις, καθώς υπάρχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Μια εξ αυτών αποτελεί η επιπρόσθετη χειρουργική εκτομή η οποία μειώνει τη θνητότητα για κάποιους ασθενείς με ΧDR-TB, αλλά η χρήση της δεν είχε μέχρι πρόσφατα τεκμηριωθεί επαρκώς. Οι Dravnic et al²⁸ προσπάθησαν να δώσουν νέες πληροφορίες σχετικά με το θέμα αυτό. Συγκεκριμένα μελέτησαν 17 ασθενείς με ΧDR-TB εκ των οποίων ένας δεν είχε ατομικό αναμνηστικό φυματίωσης, 10 είχαν λάβει αγωγή στο παρελθόν για φυματίωση από ευαίσθητο *M. tuberculosis* και 6 για MDR-TB. Το απομονωθέν *M. tuberculosis* από τους ασθενείς αυτούς είχε ανθεκτικότητα κατά μέσο όρο σε 9,2 αντιφυματικά φάρμακα. Λόγω αποτυχίας της φαρμακευτικής αγωγής οι 15/17 ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή εκ των οποίων ιάθηκε το 47%. Οι συγγραφείς λοιπόν προτείνουν τη χειρουργική επέμβαση ως μία καλή επιπρόσθετη εναλλακτική λύση στην αντιμετώπιση της ΧDR-TB μέχρι την ανακάλυψη νέων αντιφυματικών φαρμάκων.

Τέλος, στον τομέα των εμβολιασμών δημοσιεύτηκε μία νέα μελέτη που έδωσε ελπιδοφόρο μήνυμα στη δυνατότητα εμβολιασμού ασθενών με λανθάνουσα φυματίωση. Οι Sander et al²⁹ αξιολόγησαν με μία μελέτη φάσης I την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ενός καινούριου αντιφυματικού εμβολίου, ανασυνδυασμένου Vaccinia Ankara που εκφράζει το αντιγόνο 85A (MVA85A) σε ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση. Το MVA85A προκάλεσε ισχυρά ειδική αντίδραση για το αντιγόνο Ifn- γ και IL-2 διάρκειας 52 εβδομάδων. Οι συγγραφείς συνέκλιναν στο συμπέρασμα ότι το MVA85A αποτελεί ένα ασφαλές και υψηλής ανοσίας εμβόλιο για τους ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση. Η μελέτη αυτή έδωσε το ερέθισμα να πραγματοποιηθούν περαιτέρω μελέτες φάσης II σε περιοχές με υψηλή ενδημικότητα φυματίωσης όπως το Δυτικό Ακρωτήριο στη Ν. Αφρική. Περαιτέρω μελέτες με MVA85A

θα εξακολουθούν να παρακολουθούν την ασφάλειά του, χωρίς όμως να απαιτείται η εντατική παρακολούθηση που πραγματοποιήθηκε σε αυτή τη μελέτη φάσης I.

4. Κυστική ίνωση

Σε παγκόσμιο επίπεδο περίπου 10% των ασθενών με κυστική ίνωση εμφανίζουν πρώιμη διακοπή των κωδικονίων του mRNA του γονιδίου *CFTR* με αποτέλεσμα την εμφάνιση φαινοτυπικής ποικιλομορφίας στην κυστική ίνωση.

Οι Kerem et al³⁰ δημοσίευσαν πρόσφατα μία μελέτη φάσης II με 23 ασθενείς εκ των οποίων όλοι είχαν τουλάχιστον μία γονιδιακή μετάλλαξη. Χορηγήθηκε από του στόματος PTC124 σε δύο κύκλους των 28 ημερών. Κατά τη διάρκεια και των δύο κύκλων σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους 3 πρωταρχικούς στόχους με τη μέτρηση ρινικών δυναμικών. Οι στόχοι αυτοί περιελάμβαναν: την αύξηση (α) της ολικής μεταφοράς χλωρίου, (β) του ποσοστού που ανέπτυξε φυσιολογική μεταφορά χλωρίου και (γ) του ποσοστού των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με αύξηση της διαφοράς δυναμικού κατά 5 mV ή περισσότερο. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν λιγότερο ενθαρρυντικά στο δεύτερο κύκλο ενδεχομένως λόγω μείωσης της ευαισθησίας της ρινικής διαφοράς δυναμικών μετά από διαδοχικές μετρήσεις. Παρά το γεγονός ότι πρόκειται για μικρό αριθμό ασθενών και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση πριν τη μετάβαση σε μελέτη φάσης III, τα αποτελέσματα αυτά είναι ελπιδοφόρα και μπορεί να συντελέσουν στην έναρξη μιας νέας ερευνητικής τάσης προς την εξατομικευμένη και γενετικά καθοδηγούμενη θεραπεία της κυστικής ίνωσης.

Οι Lubamba et al³¹ σε μία πρόσφατη μελέτη τους σε επίμυες προσπάθησαν να αξιολογήσουν την *in vivo* χορήγηση μιγλουστάτης (ουσία εγκεκριμένη για τη θεραπεία της νόσου Gaucher, η οποία διορθώνει μερικώς την ελαττωματική πορεία του F508del-CFTR), μέσω των αεροφόρων οδών, στην αποκατάσταση της μεταφοράς ιόντων στην κυστική ίνωση. Οι ερευνητές έδειξαν ότι η ρινική χορήγηση μιγλουστάτης σε δόσεις picomols, επαναφέρει τη μεταφορά νατρίου και του F508del εξαρτώμενου από το CFTR χλωρίου στους επίμυες, αναδεικνύοντας με αυτόν τον

τρόπο μία ενδεχόμενη χρήση της τοπικής χορήγησης μιγλουστάτης στη θεραπεία της κυστικής ίνωσης.

Τέλος, μία μελέτη από την Αυστραλία επιχείρησε να απαντήσει στο ερώτημα ενδεχόμενης εκκρίωσης της *Pseudomonas aeruginosa* κατά τη στιγμή της διάγνωσης στα παιδιά με κυστική ίνωση. Οι Douglas et al³² μελέτησαν το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) παιδιών στα πλαίσια προγράμματος μικροβιολογικής επιτήρησης στη Δ. Αυστραλία. Κατά την ανίχνευση *P. aeruginosa* χορηγήθηκε συνδυαστική θεραπεία με ενδοφλέβια, από του στόματος και νεφελοποιούμενη αντιβιοτική αγωγή με τελικό αποτέλεσμα όχι μόνο την επιτυχή εκκρίωση του παθογόνου, αλλά και τη μειωμένη πνευμονική φλεγμονή 12 μήνες μετά την εκκρίωση.

5. Νέος ιός της γρίπης A (H1N1)

Οι ιοί της γρίπης διακρίνονται σε 3 τύπους: A, B και C. Οι τύποι A και B προσβάλλουν πλειάδα θηλαστικών, πτηνών και τον άνθρωπο, προκαλώντας τις ετήσιες εξάρσεις γρίπης, καθώς και επιδημίες ανά 2–3 και 3–6 χρόνια, αντίστοιχα. Πανδημίες έχουν καταγραφεί μόνο από τον ιό τύπου A, ενώ από τον ιό τύπου C δεν έχει παρατηρηθεί καμία επιδημική κίνηση.³³

Τα ειδικά αντι-ϊικά από άποψη φαρμακολογικής δράσης κατηγοριοποιούνται σε δύο ομάδες:³⁴ (α) αναστολείς της πρωτεΐνης M2 (αμανταδίνη, ριμανταδίνη). Πρόκειται για κυκλικές αμίνες οι οποίες αναστέλλουν τη λειτουργία της M2 πρωτεΐνης ως διαύλου ιόντων, έτσι ώστε δεν οξεοποιείται το ενδοϊικό περιβάλλον και δεν καθίσταται δυνατή η έναρξη της αναπαραγωγής του ιού. Ο νέος ιός A (H1N1) απεδείχθη ανθεκτικός σε αυτές μολονότι τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας στοχεύουν ιδιαίτερα στους ιούς γρίπης τύπου A. (β) αναστολείς της νευραμινιδάσης (οσελταμιβίρη/Tamiflu, ζαναμιβίρη/Relenza). Αυτές δρουν και στους δύο τύπους, A και B, της γρίπης αναστέλλοντας τη λειτουργία της νευραμινιδάσης των παραχθέντων ιών, έτσι ώστε αυτοί δεν μπορούν κατά την έξοδο τους να αποκολληθούν από το κύτταρο ξενιστή για να κινηθούν προς νέα κύτταρα, με αποτέλεσμα διακοπή της διασποράς του ιού μέσα στον οργανισμό. Ο νέος ιός A (H1N1) είναι στην πλειονότητα ευαίσθητος στην

Οσελταμιβίρη που είναι και το φάρμακο εκλογής.

Μετά από μελέτες βρέθηκε ότι μόνο 28 στελέχη του ιού ανά τον κόσμο ήταν ανθεκτικά λόγω μετάλλαξης του γονιδίου της νευραμινιδάσης στη θέση H275Y, όλα όμως απεδείχθησαν ευαίσθητα στη Ζαναμιβίρη.³⁴

Ο εμβολιασμός έναντι της νέας γρίπης έγκειτο στο νέο εμβόλιο από το στέλεχος A/California/7/2009 (H1N1). Το εμβόλιο περιέχει σε ποσοστό $\geq 90\%$ των παραγομένων σκευασμάτων από νεκρωμένα ιικά σωματίδια με προσθήκη ανοσοενισχυτικού παράγοντα. Μικρό ποσοστό εμβολίου παράγεται σε μορφή ζώντων εξασθενημένων με ενδορρινική χορήγηση (αυτό επιτυγχάνει επιπροσθέτως τοπική ανοσία, ενοχοποιείται όμως για περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από ό,τι το ενέσιμο).³⁵

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας του περασμένου έτους γεννήθηκε το εύλογο ερώτημα κατά πόσο συνιστάται η χορήγηση κορτιζόνης στις βαριές λοιμώξεις από H1N1. Σε πρόσφατη μελέτη που συμπεριέλαβε 13 ασθενείς (μέση ηλικία 39 έτη) με λοίμωξη από τον ιό H1N1 χωρίς γνωστή ανοσοανεπάρκεια και οι οποίοι χρειάστηκαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής λόγω συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS), δοκιμάστηκε η συγχορήγηση οσελταμιβίρης και κορτιζόνης. Όσοι είχαν σοβαρότερου βαθμού βλάβη έλαβαν μεθυλπρεδνιζολόνη (1 mg/kg βάρους) ενώ οι υπόλοιποι υδροκορτιζόνη (300 mg ημερησίως) για μέσο χρόνο διάρκειας θεραπείας τις 21 ημέρες. Τελικώς 12 από τους 13 ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση των αναπνευστικών τους λειτουργιών όπως και των υπολοίπων οργάνων κατά την 7η ημέρα θεραπείας με επακόλουθο αποσωλήνωση και έξοδο από τη ΜΕΘ. Από πλευράς επιπλοκών από το φάρμακο, 5 ασθενείς, μη διαβητικοί, ανέπτυξαν υπεργλυκαιμία που χρειάστηκε θεραπεία με ινσουλίνη ενώ κανείς δεν εμφάνισε αιμορραγία πεπτικού ή νευρομυϊκές διαταραχές. Η θνητότητα στις 60 ημέρες μετά την πρωτολοίμωξη έφτασε το 15%. Το πολλά υποσχόμενο αποτέλεσμα της μικρής αυτής μη τυχαιοποιημένης μελέτης συνιστά ότι η προσθήκη στεροειδών φαρμάκων στη θεραπεία ασθενών με H1N1 και σοβαρού βαθμού αναπνευστική ανεπάρκεια μπορεί να είναι

σημαντική. Ωστόσο, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.³⁶

6. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Η χρήση των βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων παραμένει στην πρώτη θέση στη θεραπευτική των νόσων του αναπνευστικού συστήματος και ιδιαίτερα της ΧΑΠ. Πολλές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη σε αυτό το πεδίο, με σκοπό τη βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών από τη χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων μία έως δύο φορές ημερησίως με το βέλτιστο επιδιωκόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Έτσι, όπως αναφέρθηκε και στο βρογχικό άσθμα, νεότεροι LABAs που μελετώνται σήμερα και ως προς τη χρήση τους στη ΧΑΠ είναι η ινδακατερόλη, η καρμοτερόλη, η μιλβετερόλη, ο παράγοντας GSK-642444, ο παράγοντας BI-1744-CL, ο παράγοντας LAS-100977 (ευρίσκονται σε φάσεις III, III, IIb, IIb, IIa, αντίστοιχα). Η ινδακατερόλη έχει ευρύ θεραπευτικό παράθυρο, προσφέροντας γρήγορη βρογχοδιασταλτική απάντηση και 24ωρο έλεγχο του αποτελέσματος με μία μόνο δόση ημερησίως (συχνότερη παρενέργεια ο βήχας). Η καρμοτερόλη επίσης είναι ένας LABA παράγοντας, που επιτυγχάνει θεραπευτικά αποτελέσματα σε πολύ χαμηλή δόση. Η μιλβετερόλη και οι παράγοντες GSK-642444 και BI-1744-CL έχουν το πλεονέκτημα ότι δίδονται μία φορά ημερησίως, με θεραπευτικά αποτελέσματα καλύτερα από αυτά της φορμοτερόλης.⁹

Στην κατηγορία των LAMAs υπάγονται: Βρωμιούχο ακλιδίνιο, βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο, παράγοντας GSK-573719, παράγοντας QAT-370, παράγοντας CHF 5407, βρωμιούχο βαροτρόπιο, παράγοντας TD-4208, δεξπιρρόνιο (φάσεις: III, III, II, προκλινικό στάδιο, I/II, II, I/II, I αντίστοιχα). Οι παραπάνω παράγοντες φαίνεται ότι έχουν γρήγορη βρογχοδιασταλτική απάντηση με ασφαλές καρδιολογικό προφίλ και τουλάχιστον είναι εξίσου αποτελεσματικοί, όπως και το τιοτρόπιο.

Περαιτέρω τρέχουσες μελέτες αφορούν στη συνδυασμένη δράση ενός LABA και ενός LAMA (Long acting muscarinic agonist) σε μία συσκευή εισπνοής (muscarinic antagonist-b2-agonist, MABA): ινδακατερόλη και βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο

(QVA-149), BI-1744-CL και τιοτρόπιο, φορμοτερόλη και ακλιδίνιο, μιλβετερόλη ή GSK-642444 και δανοτρόπιο, στην συνδυασμένη δράση ενός LABA και ενός ICS: καρμοτερόλη και βουδεσονίδη, φορμοτερόλη και μομεταζόνη, φορμοτερόλη και σικλεσονίδη. Εντελώς νέα εξέλιξη αποτελεί ο συνδυασμός τριών φαρμάκων, δηλαδή LABA και LAMA και ICS: ινδακατερόλη και βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο και μομεταζόνη, μιλβετερόλη ή GSK-642444 και βρωμιούχο δανοτρόπιο και φλουτικαζόνη. Πρόσφατες κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η συνδυασμένη θεραπεία με ένα LABA και ένα LAMA συνεπάγεται σημαντική κλινική βελτίωση και μειώνει τη συχνότητα των παροξύνσεων, συγκριτικά με τη χορήγηση ενός μόνον βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου. Έτσι, η συγχορήγηση ινδακατερόλης και γλυκοπυρρόνιου σε μια δόση για επτά ημέρες, σε μια τυχαίοποιημένη διπλή-τυφλή placebo-ελεγχόμενη πολυκεντρική μελέτη ανέδειξε βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας (με έλεγχο της FEV1 προ και μετά τη θεραπεία), με ασφαλή αποτελέσματα ως προς την καρδιακή συχνότητα ή άλλα καρδιαγγειακά συμβάματα. Μια διαφορετική προσέγγιση στη θεραπευτική της νόσου, αφορά στη υιοθέτηση ενός διμερούς μορίου με διπλό μηχανισμό δράσης (β2 αγωνιστή και μουσκαρινικού ανταγωνιστή, MABA), που επιτυγχάνει σταθερότερη συγκέντρωση στον πνευμονικό ιστό και μειώνει την πολυπλοκότητα των θεραπειών με δύο ή περισσότερες συσκευές εισπνοής. Συνδυασμένη θεραπεία ενός ICS και ενός LABA σήμερα, αποτελεί τη θεραπευτική πρακτική για την αντιμετώπιση της σοβαρής και πολύ σοβαρής νόσου, με συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον για τα κορτικοστεροειδή εκείνα που χορηγούνται μία μόνο φορά ημερησίως (σικλεσονίδη-μομεταζόνη). Πρόκειται για μια προσέγγιση που απλοποιεί τη θεραπεία (μία μόνο δόση ημερησίως), επιτυγχάνοντας καλύτερες συγκεντρώσεις στον πνεύμονα. Ανάλογες μελέτες διενεργούνται με σκοπό την συνδυασμένη τριπλή θεραπεία LABA-LAMA-ICS, που έχει ιδιαίτερη ένδειξη στη ΧΑΠ, σε μια συσκευή. Τέλος, φαίνεται πιθανή η προοπτική μιας θεραπευτικής προσέγγισης με τριπλή δράση μουσκαρινικού ανταγωνιστή (τιοτρόπιο), αναστολέα φωσφοδιεστεράσης 4 (ροφλουμιλάστη) και β2 αγωνιστή μακράς δράσης.⁹

Η ροφλουμιλάστη (αναστολέας PDE-4) φαίνεται να αποτελεί μία καινούργια προσέγγιση στη θεραπεία της ΧΑΠ. Έχει αντιφλεγμονώδη δράση *in vitro* και *in vivo*, μειώνοντας τον αριθμό των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων και ηωσινόφιλων στα πτύελα. Έτσι σε δύο διπλές τυφλές πολυκεντρικές μελέτες σε ασθενείς με ΧΑΠ με σοβαρή απόφραξη, βρογχιτιδικά συμπτώματα και συχνές παροξύνσεις η χορήγηση από του στόματος ροφλουμιλάστης βελτίωσε τη FEV1 και μείωσε τη συχνότητα των παροξύνσεων. Με τη χορήγηση ροφλουμιλάστης δεν παρατηρήθηκε σημαντική νευροτοξικότητα ή καρδιοτοξικότητα. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες υπάγονται οι ακόλουθες: αύπνία, ναυτία, πονοκέφαλος, ανορεξία, διάρροια.^{37,38}

Σε μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, placebo-ελεγχόμενη πρόσφατη μεγάλη μελέτη (μελέτη UPLIFT)³⁹ αναδείχτηκε μειωμένη θνητότητα από την νόσο, κατόπιν τετράχρονης θεραπείας με τιοτρόπιο. Στην ομάδα που έλαβε τιοτρόπιο (n=2987) σημειώθηκε βελτιωμένη αναπνευστική λειτουργία (FEV1), μειωμένη συχνότητα παροξύνσεων και εισαγωγών στο Νοσοκομείο και τέλος μειωμένη θνητότητα συγκριτικά με την ομάδα που δεν έλαβε τιοτρόπιο (n=3006).

Η προσθήκη ενός LABA στη θεραπευτική προσέγγιση με τιοτρόπιο μπορεί να μειώσει τη συχνότητα των σοβαρών παραξύνσεων της ΧΑΠ μέχρι 62%. Έτσι, σε πρόσφατη διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη, 329 άτομα έλαβαν βουδεσονίδη-φορμοτερόλη και τιοτρόπιο, ενώ 331 άτομα έλαβαν μόνο τιοτρόπιο, για διάστημα δώδεκα εβδομάδων. Εξετάστηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης, η FEV1 προ θεραπείας και η FEV1 μετά από θεραπεία σε καθημερινή βάση, η προ και μετά FVC, προ και μετά IC (εισπνευστική χωρητικότητα), πρωινή PEF, οι καθημερινές δραστηριότητες, η πρωινή συμπτωματολογία, καθώς και η σοβαρότητα των σοβαρών παροξύνσεων. Έτσι, παρατηρήθηκε στην ομάδα της τριπλής θεραπείας στατιστικά σημαντική αύξηση στην καθημερινή προ θεραπείας FEV1 κατά 6% και στη μετά θεραπεία FEV1 κατά 11%. Επίσης, η συχνότητα των σοβαρών παροξύνσεων στην ομάδα αυτή μειώθηκε κατά 62%. Συμπερασματικά, η προσθήκη βουδεσονίδης-φορμοτερόλης στη θεραπεία με τιοτρόπιο συνεπάγεται γρήγορη βελτίωση στην αναπνευστική

λειτουργία και στην ποιότητα ζωής και μειώνει τον κίνδυνο σοβαρών παροξύνσεων από τη νόσο σε σημαντικό βαθμό.⁴⁰

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση αναδείχτηκε ότι η 12μηνη θεραπεία με βουδεσονίδη δεν αυξάνει τον κίνδυνο πνευμονίας στους ασθενείς με ΧΑΠ. Έτσι, εκτιμήθηκε ο κίνδυνος εκδήλωσης πνευμονίας σε ομάδα ασθενών (n=3801), που ελάμβανε βουδεσονίδη-φορμοτερόλη σε σχέση με ομάδα ασθενών (n=3241), που ελάμβανε μόνο φορμοτερόλη. Συμπερασματικά, η 12μηνη θεραπεία με βουδεσονίδη δεν αύξησε τον κίνδυνο εκδήλωσης πνευμονίας, ενώ, σε κάθε περίπτωση, είναι ασφαλής για κλινική χρήση στους ασθενείς με ΧΑΠ.⁴¹

Η προσθήκη αντιβιοτικών στη θεραπεία με ICS στη ΧΑΠ συνοδεύεται από μειωμένο κίνδυνο παρόξυνσης, ιδιαίτερα σε πληθυσμούς ασθενών με συχνές υποτροπιάζουσες παροξύνσεις και μειωμένο κίνδυνο θνητότητας. Σε πρόσφατη μελέτη οι ασθενείς που έλαβαν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και αντιβιοτικά (αμοξικιλίνη, αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό οξύ, ερυθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη) κατά τη διάρκεια παρόξυνσης εμφάνισαν μειωμένο κίνδυνο σοβαρής παρόξυνσης, συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν μόνον εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Έτσι, σε μελλοντικές μελέτες, αυτές οι παρατηρήσεις μπορεί να έχουν κεντρική επίδραση στη στρατηγική της αντιμετώπισης των παροξύνσεων της νόσου.⁴²

Η χορήγηση χαμηλών δόσεων θεοφυλλίνης από το στόμα κατά τη διάρκεια παροξύνσεων της ΧΑΠ, ενισχύει την αντιφλεγμονώδη δράση των ICS μέσω αύξησης της δραστηριότητας της ιστόνης διακετυλάση (HDAC), μείωσης της δραστηριότητας του πυρηνικού παράγοντα NF-kB και μείωσης του οξειδωτικού stress. Είναι γνωστό ότι η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη απάντηση την αεραγωγών, που συνίσταται σε αυξημένη δραστηριότητα του πυρηνικού παράγοντα kB (NF-kB), σε αυξημένο οξειδωτικό stress με αύξηση των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο TNF-α, IL-6, IL-8, με αποτέλεσμα τη μειωμένη δραστηριότητα της ιστόνης διακετυλάσης. Έτσι, οι Gosio et al, μελέτησαν την ενδεχόμενη ενίσχυση της δραστηριότητας

της HDAC, με τη χορήγηση ενός ενεργοποιητή της, που είναι η θεοφυλλίνη, κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων της ΧΑΠ. Σε μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη, 19 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ (ομάδα ελέγχου) έλαβαν βρογχοδιασταλτική θεραπεία χωρίς θεοφυλλίνη και 16 ασθενείς με θεοφυλλίνη σε χαμηλές δόσεις από το στόμα. Πριν τη θεραπεία και τρεις μήνες μετά μετρήθηκαν οι παράγοντες HDAC, NF-κΒ, TNF-α, IL-6, IL-8 στα μακροφάγα των πτυέλων και η συγκέντρωση του νιτρικού οξέος στον εκπνεόμενο αέρα (FENO). Συμπερασματικά, στην ομάδα της θεοφυλλίνης διαπιστώθηκε αυξημένη δραστηριότητα της HDAC και κατ' επέκταση μειωμένη συγκέντρωση των IL-6 και IL-8 στα μακροφάγα των πτυέλων.⁴³

Η βιολογική μείωση του όγκου του πνεύμονα (Biological lung volume Reduction, Bio LVR) είναι μία νέα ενδοβρογχική θεραπεία για το προχωρημένο εμφύσημα των άνω λοβών, που αποσκοπεί στην μείωση της πνευμονικής υπερδιάτασης μέσω αναδιαμόρφωσης του πνευμονικού ιστού (remodeling). Η πνευμονική υπερδιάταση στη ΧΑΠ σταδίου III και IV συνοδεύεται από σοβαρό περιορισμό της ροής στην εκπνοή, μειωμένη ανοχή στην άσκηση και δύσπνοια που ανταποκρίνεται μόνο στη βρογχοδιασταλτική θεραπεία. Η Bio LVR είναι μια νέα μέθοδος που συνίσταται στη διοχέτευση ενός βιοφαρμακευτικού εναιωρήματος, διαμέσου ενός καθετήρα κατά τη διάρκεια της ινοβρογχοσκόπησης, υπό γενική αναισθησία. Οι ουσίες αυτές, που συνιστούν διάλυμα ινωδογόνου και θρομβίνης, πολυμερίζονται σε μια υδρογέλη. Συμπερασματικά, η θεραπεία με Bio LVR μειώνει την πνευμονική υπερδιάταση, βελτιώνει την ανοχή στην άσκηση μέσω remodeling του πνευμονικού ιστού και συνιστάται μόνο στο προχωρημένο εμφύσημα των άνω λοβών.⁴⁴

Η πνευμονική αποκατάσταση (Rehabilitation) στους ασθενείς με ΧΑΠ έχει ευεργετική επίδραση στη μείωση της δύσπνοιας, βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία και την ποιότητα ζωής. Πολλές κλινικές μελέτες έχουν εξετάσει τα οφέλη της πνευμονικής αποκατάστασης στη ΧΑΠ. Σε μια πρόσφατη μετανάλυση παρατηρήθηκε η υπεροχή της αποκατάστασης έναντι οποιασδήποτε άλλης βρογχοδιασταλτικής θεραπείας ως προς το αίσθημα του ελέγχου της νόσου από τους ίδιους τους χρόνιους αποφρακτικούς ασθε-

νείς ως προς τη δύσπνοια και την εύκολη κόπωση.⁴⁵

Στους ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, που βρίσκονται είτε σε συνεχή κατ' οίκον οξυγονοθεραπεία (LTOT) είτε σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής κατ' οίκον (home ventilation), η εφαρμοσμένη τηλε-ιατρική μειώνει τις συχνές νοσηλείες. Φαίνεται ότι τα πλεονεκτήματα αυτής της εφαρμογής είναι περισσότερα στη ΧΑΠ συγκριτικά με άλλα χρόνια αναπνευστικά νοσήματα, σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη.⁴⁶

6.1. ΧΑΠ και μηχανικός αερισμός

Σε ασθενείς με ΧΑΠ (σε βιοπτικό υλικό) βρέθηκε ότι η λεβοσιμεντάνη δραστηριοποιεί τις μυϊκές ίνες και ενισχύει έτσι την κινητικότητα του διαφράγματος, γεγονός που μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα ευεργετικό στη δύσκολη αποσύνδεση των ασθενών αυτών από τον αναπνευστήρα, ιδιαίτερα όταν εκείνοι υποστηρίζονται με ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό και υφίστανται περαιτέρω μυϊκή ατροφία του διαφράγματος και αύξηση του έργου της αναπνοής.⁴⁷

Η πρώτη εφαρμογή MEMA (Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού), (IPAP: 12–20 cm, EPAP: 5–6 cm) μετά την αποσωλήνωση ασθενών με χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις, που στη δοκιμασία T-piece εμφάνισαν υπερκαπνία, συνοδεύεται από μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης αναπνευστικής ανεπάρκειας και μειωμένο κίνδυνο θνητότητας στις πρώτες 90 ημέρες μετά την αποσωλήνωση. Έτσι, σε μια τυχαιοποιημένη πρόσφατη μελέτη 54 ασθενείς μετά την αποσωλήνωση υποστηρίχτηκαν αναπνευστικά με MEMA και 52 με οξυγονοθεραπεία (ομάδα ελέγχου). Η εφαρμογή MEMA στους αποσωληνωμένους ασθενείς που ανέπτυξαν υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, ως επείγουσα θεραπεία, μείωσε τον κίνδυνο επανασωλήνωσης σε σημαντικό βαθμό σε σχέση με την ομάδα που υποστηρίχτηκε μόνο με οξυγονοθεραπεία. Στην ομάδα control, επίσης η εφαρμογή MEMA ως άμεση θεραπεία απέφερε εξίσου σημαντικά αποτελέσματα. Συμπερασματικά, στη μελέτη διαπιστώθηκε η υπεροχή της εφαρμογής MEMA σε σταθεροποιημένους χρόνιους αναπνευστικούς ασθενείς μετά την αποσωλήνωση ως προς το ενδεχόμενο επανασωλήνωσής τους. Ωστόσο, η υπεροχή αυτή φαίνεται να

αποδίδεται στον πληθυσμό των ασθενών της μελέτης (χρόνιοι αναπνευστικοί ασθενείς) και στο χρόνο που παρέμειναν διασωληνωμένοι (δεν είχαν υποστεί τραχειοστομία).⁴⁸

7. Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση

Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (ΙΠΙ) είναι θανατηφόρος νόσος που χαρακτηρίζεται από μείωση των πνευμονικών όγκων λόγω ίνωσης του παρεγχύματος και προοδευτική έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας που οδηγεί σε θάνατο συνήθως 3–5 έτη μετά τη διάγνωση. Κανένα από τα γνωστά φάρμακα, όπως τα κορτικοστεροειδή και τα ανοσοκατασταλτικά, δεν επηρεάζει την εξέλιξη της νόσου και γι' αυτό υπάρχει επιτακτική ανάγκη για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Οι κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί της νόσου είναι η παρουσία φλεγμονής και ο πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών που οδηγεί στην ανάπτυξη της ίνωσης. Σήμερα πιστεύεται ότι ο πιο σημαντικός παράγοντας είναι ο πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών, ενώ ο ρόλος της φλεγμονής έχει σχετικά υποβαθμισθεί. Γι' αυτό η προσπάθεια στρέφεται κυρίως στη μελέτη φαρμάκων με αντιϊνωτικές ιδιότητες.

Τα αμέσως προηγούμενα έτη υπήρξε ενδιαφέρον για τη δράση της ιντερφερόνης γ -1b. Ο λόγος είναι ότι εκτός των άλλων, η ιντερφερόνη συμβάλλει στην αποκατάσταση της ισορροπίας της ανοσολογικής απάντησης των Th_1/Th_2 λεμφοκυττάρων, η διαταραχή της οποίας αποτελεί σημαντικό αίτιο της ίνωσης και ότι μειώνει την ενεργοποίηση των ινοβλαστών. Μέχρι τώρα δεν έχει παρατηρηθεί καμία αύξηση του χρόνου επιβίωσης με τη χορήγηση ιντερφερόνης. Εντούτοις, υπάρχουν στοιχεία ότι μπορεί αυτό να συμβαίνει σε μερικές υποομάδες ασθενών με ήπια και μέτρια ίνωση. Στο ερώτημα αυτό προσπάθησε να δώσει μια πιο συγκεκριμένη απάντηση η μεγάλη πολυκεντρική μελέτη INSPIRE (International Study of Survival Outcomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Interferon γ -1b), που έγινε σε 826 ασθενείς με ήπια και μέτρια ΙΠΙ, οι οποίοι πήραν 200 μ g ιντερφερόνης γ -1b /υποδορίως, 3 φορές την εβδομάδα.⁴⁹ Στο διάστημα των 100 περίπου εβδομάδων που διήρκεσε η μελέτη, ο χρόνος επιβίωσης των ασθενών δε βελτιώθηκε καθόλου συγκριτικά με αυτούς που πήραν εικονικό φάρ-

μακο. Επιπλέον δε, η βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας και της ανταλλαγής των αερίων ήταν αμελητέα. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ίσως οριστικά, ότι η ιντερφερόνη δεν έχει θέση στη θεραπεία της ΙΠΙ. Αρνητικά όμως, είναι και τα αποτελέσματα μιας άλλης κλινικής μελέτης σχετικά με τη δράση της ιματινίβης (αναστολέας τυροσινικής κινάσης). Η ιματινίβη είναι γνωστή για την ανασταλτική της δράση έναντι διαφόρων ογκοπρωτεϊνών, όπως η c-Abl και c-Kit και από το 2001 χρησιμοποιείται με επιτυχία κυρίως εναντίον της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας και μερικών στρωματικών όγκων του γαστρεντερικού. Επιπλέον, πιστεύεται ότι έχει ανασταλτική δράση επί των υποδοχέων αιμοπεταλιακών παραγόντων ανάπτυξης (PDGFR) και του TGF. Οι ινωτικοί αυτοί παράγοντες συμβάλλουν σημαντικά στη μετατροπή των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες και στην εναπόθεση εξωκυττάριου θεμελίου ουσίας. Σε πειραματόζωα έχει βρεθεί ότι η ιματινίβη αναστέλλει την προκλητή με μπλεομυκίνη πνευμονική ίνωση. Με βάση λοιπόν τα πιο πάνω στοιχεία έγινε η πρώτη μεγάλη μελέτη (120 ασθενείς με ήπια και μέτρια ΙΠΙ) στην οποία εκτιμήθηκε το κλινικό αποτέλεσμα της χορήγησης ιματινίβης.⁵⁰ Το συμπέρασμα είναι ότι η ιματινίβη δεν επηρέασε καθόλου το χρόνο επιβίωσης, ούτε την πνευμονική λειτουργία, όπως έδειξε η παρακολούθηση της FVC, του DLCO και της απόστασης κατά τη δοκιμασία βάρδιας των 6 min. Αξιοπρόσεκτο είναι ίσως ότι αρχικά υπήρχε σημαντική βελτίωση της οξυγόνωσης (PaO_2), η οποία όμως δε διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της μελέτης.

Τα αρνητικά αποτελέσματα των τελευταίων κλινικών μελετών δικαιολογούν την ενασχόληση με παλαιότερα σχήματα και τον εμπλουτισμό τους με νεότερα φάρμακα σε μια προσπάθεια αναζήτησης και της παραμικρής έστω βελτίωσης. Είναι γνωστό ότι το κλασικό σχήμα των χαμηλών δόσεων στεροειδών και αζαθειοπρίνης δεν προσφέρει τίποτε ουσιαστικό. Το σχήμα αυτό λοιπόν επανέρχεται στο προσκήνιο σε συνδυασμό με τη χορήγηση N-ακετυλοκυστεΐνης (NAC). Παρά το γεγονός ότι πρόσφατα η σημασία της φλεγμονής έχει υποβαθμισθεί, το οξειδωτικό stress θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΙΠΙ. Σε βρογχοκυψελιδικά εκπλύματα (BAL) ασθενών έχουν βρεθεί αυξημένα ποσά οξειδω-

τικών ουσιών και στον κυψελιδικό χώρο μείωση της γλουταθειόνης, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην εξουδετέρωση οξειδωτικών ουσιών. Φαίνεται λοιπόν ότι τα αντιοξειδωτικά φάρμακα μπορεί ενδεχομένως να αποβούν χρήσιμα στη θεραπεία της ΙΠΙ. Η NAC είναι τριπεπτιδίο που αποτελεί προδρομική ουσία της γλουταθειόνης και έχει ισχυρή αντιοξειδωτική ικανότητα.⁵¹ Σε παλαιότερη κλινική μελέτη σε ασθενείς με σκληρόδερμα και πνευμονική ίνωση είχε βρεθεί ότι η χορήγηση υψηλών δόσεων NAC προκάλεσε την αύξηση της γλουταθειόνης, μείωσε τα οξειδωτικά προϊόντα και βελτίωσε σχετικά την πνευμονική λειτουργία. Στην πρόσφατη μελέτη IFIGENIA (Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetylcysteine Annual), η NAC προστέθηκε ως τρίτο φάρμακο στο κλασικό σχήμα στεροειδή+αζαθειοπρίνη. Μπορεί βέβαια η θνητότητα των ασθενών να μην επηρεάστηκε, η πνευμονική λειτουργία όμως (VC και DLCO) σ' αυτούς που πήραν NAC ήταν σε καλύτερη κατάσταση συγκριτικά με αυτούς που πήραν μόνο στεροειδή+αζαθειοπρίνη. Η διαφορά αυτή δείχνει ότι ο συνδυασμός αυτός αξίζει ίσως να μελετηθεί παραπέρα,⁵² αν και αυτό αμφισβητείται από άλλους οι οποίοι διερωτώνται αν η NAC έχει θέση στη αγωγή της ΙΠΙ. Σχετική με τη σημασία των κλασικών φαρμάκων είναι και η μελέτη των Goldin et al,⁵³ που έγινε σε ασθενείς με σκληρόδερμα και πνευμονική ίνωση, η οποία επιβεβαίωσε τη θετική δράση της κυκλοφωσφαμίδης. Το ιδιαίτερο στοιχείο της μελέτης είναι ότι υπήρχε συσχέτιση μεταξύ των δεικτών της πνευμονικής λειτουργίας και της ακτινολογικής εικόνας. Η βαθμολόγηση των ευρημάτων της HRCT έδειξε ότι αυτοί που πήραν επί ένα έτος κυκλοφωσφαμίδα είχαν βελτίωση ή τουλάχιστον σταθεροποίηση της εικόνας συγκριτικά με αυτούς που πήραν μόνο εικονικό φάρμακο.

Ενδιαφέρουσα, επίσης, είναι η προσπάθεια αναζήτησης αντιινωτικών ιδιοτήτων σε γνωστά κυκλοφορούντα φάρμακα. Οι ιστονικοί αναστολείς είναι μικρά οργανικά μόρια τα οποία συγκεντρώνουν το ενδιαφέρον της έρευνας εναντίον του καρκίνου. Μεταξύ άλλων πιστεύεται ότι επηρεάζουν το μηχανισμό της απόπτωσης, σταματούν την εξέλιξη καρκινικών κυττάρων και δρουν εναντίον της αγγειογένεσης. Τελευταία λέγεται ότι αναστέλλουν την παραγωγή κολλαγόνου,

όπως έχουν δείξει πειραματικές μελέτες με τη χρήση τριχοστατίνης (αναστολέας ιστόνης). Σε *in vitro* μελέτη που έγινε από τους Wang et al,⁵⁴ βρέθηκε ότι η βορινοστάτη (αναστολέας ιστόνης) εμπόδισε τη διαφοροποίηση των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες, και μείωσε την παραγωγή κολλαγόνου. Παράλληλα, μείωσε την έκκριση κυταροκινών από τα περιφερικά μονοκύτταρα του αίματος (PBMC). Η βορινοστάτη είναι φάρμακο που ήδη χρησιμοποιείται στη θεραπεία των λεμφωμάτων και ελπίζεται ότι οι αντιινωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμες και στη θεραπεία της ΙΠΙ.

Μια ακόμη ομάδα γνωστών φαρμάκων είναι οι αντιλευκοτριένες που χρησιμοποιούνται στο βρογχικό άσθμα. Όπως αναφέρεται τα φάρμακα αυτά μπορεί ενδεχομένως να φανούν χρήσιμα και στη θεραπεία της ΙΠΙ. Τα λευκοτριένια (LT_s) έχουν βασικό ρόλο στη δημιουργία πολλών φλεγμονωδών διαταραχών. Στα βρογχοκυψελιδικά εκπλύματα (BAL) και σε πνευμονικό ιστό ασθενών με ΙΠΙ έχουν βρεθεί υψηλά επίπεδα LT_s. Οι LTB₁ και LTB₄ συμμετέχουν στη διαταραχή της ισορροπίας των Th₁/Th₂ και στην επιστράτευση των CD₄ και CD₈ T-λεμφοκυττάρων που παρατηρείται στο βρογχικό άσθμα. Πρόσφατα βρέθηκε ότι η μοντελουκάστη (ανταγωνιστής GysLT₁ υποδοχέων) που χρησιμοποιείται ευρέως ως αντιασθματικό φάρμακο αναστέλλει την ανάπτυξη πνευμονικής ίνωσης. Οι Izumo et al,⁵⁵ δοκίμασαν σε πειραματόζωα με προκλητή από μπλεομυκίνη πνευμονική ίνωση, ένα μη εκλεκτικό BLTR ανταγωνιστή (ONO-1057) ο οποίος αναστέλλει την εισαγόμενη από την LTB₄ συγκόλληση και την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων. Η χορήγηση του ONO-1057 είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της φλεγμονής μέσω της μείωσης του αριθμού φλεγμονωδών κυττάρων όπως τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα. Πιο σημαντικό όμως είναι ότι μείωσε την έκφραση του TGF-β1 πράγμα που συνηγορεί υπέρ της αντιινωτικής του δράσης. Είναι πιθανό λοιπόν ότι οι ανταγωνιστές λευκοτριενών μπορεί να συμβάλουν στη θεραπεία της ΙΠΙ.

Νέες προοπτικές επίσης παρουσιάζει η εντελώς νεωτεριστική πειραματική μελέτη της χρήσης αρχέγονων/προγονικών κυττάρων για τη θεραπεία της ΙΠΙ. Είναι γνωστό ότι ο πνεύμονας διαθέτει σε κάποιο βαθμό αναγεννητικές ικανότητες

τες οι οποίες βοηθούν στην αποκατάσταση της παρεγχυματικής βλάβης. Στις κυψελίδες υπάρχουν τα επιθηλιακά κύτταρα τύπου I (>95%) και II (<5%). Τα κύτταρα τύπου II θεωρούνται αρχέγονοι πληθυσμοί γιατί έχουν την ικανότητα να πολλαπλασιάζονται και να διαφοροποιούνται σε κύτταρα τύπου I, συμβάλλοντας έτσι στην τοπική ανανέωση του επιθηλίου μετά από βλάβη. Δυστυχώς, ο πληθυσμός των κυττάρων τύπου II δεν είναι επαρκής για να εμποδίσει αποτελεσματικά την εξέλιξη της πνευμονικής βλάβης. Ετέθη λοιπόν το θέμα της αναζήτησης εξωγενών πηγών διά την προμήθεια τέτοιων κυττάρων. Τα προμινίνη -1/CD133, είναι αιμοποιητικά αρχέγονα/προγονικά κύτταρα που εκφράζονται επίσης και στα κύτταρα του επιθηλίου. Τελευταία, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα κύτταρα αυτά είναι επωφελή για τη θεραπεία της λευχαιμίας και διαφόρων άλλων διαταραχών του ήπατος και της καρδιάς, όπως η αναγέννηση του μυοκαρδίου μετά από έμφραγμα και μυοκαρδίτιδα. Με βάση τα πιο πάνω οι Germano et al⁵⁶ μελέτησαν πειραματικά τη δράση των προγονικών κυττάρων στην ΙΠΙ. Σε επίμυες στους οποίους είχαν προκαλέσει πνευμονική ίνωση με μπλεομυκίνη, χορήγησαν με ενδοτραχειακή ενστάλλαξη (προμινίνη-I) επιθηλιακά προγονικά κύτταρα (ΠΕΠΚ). Τα κύτταρα αυτά που ήταν μυελικής προέλευσης ελήφθησαν από τους πνεύμονες άλλων ποντικών και μετά από ειδικές καλλιέργειες διαφοροποιήθηκαν *in vitro* σε κυψελιδικά τύπου II επιθηλιακά κύτταρα. Η χορήγηση των ΠΕΠΚ μείωσε την προφλεγμονώδη και προϊόντική γονιδιακή έκφραση, την επιστράτευση φλεγμονωδών κυττάρων και εμπόδισε την ανάπτυξη της ίνωσης. Η δράση αυτή των ΠΕΠΚ σχετίζεται ίσως με το NO. *In vitro*, το NO προκαλεί μείωση του πολλαπλασιασμού των κυψελιδικών μακροφάγων που θεωρούνται απαραίτητα για την εξέλιξη της ίνωσης. Ελπίζεται ότι η ισχυρή αντιφλεγμονώδης και αναγεννητική ικανότητα των προγονικών επιθηλιακών κυττάρων μπορεί ενδεχομένως να αποβεί χρήσιμος στη θεραπεία της ΙΠΙ. Το σημαντικότερο όμως είναι ότι οι κυτταρικές θεραπείες με προγονικά κύτταρα θα μπορούσαν ίσως να φανούν χρήσιμες και σε άλλες διαταραχές των πνευμόνων, όπως το ARDS, το άσθμα και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

8. Πνευμονική υπέρταση

Τελευταίως παρατηρείται σημαντική πρόοδος στην αντιμετώπιση της πνευμονικής υπέρτασης. Οι πρόσφατες πολυκεντρικές μελέτες δείχνουν ότι η θνητότητα έχει μειωθεί κατά 43% και η νοσοκομειακή νοσηλεία κατά 61% μεταξύ αυτών που παίρνουν τα σύγχρονα φάρμακα, συγκριτικά με τη λήψη εικονικού φαρμάκου. Παρόλ' αυτά η λειτουργική κατάσταση και ο χρόνος επιβίωσης των ασθενών με πνευμονική υπέρταση (ΠΥ) παραμένουν σε μη ικανοποιητικά επίπεδα. Υπάρχει λοιπόν επιτακτική ανάγκη μελέτης νέων εναλλακτικών φαρμάκων. Πέραν από τις μελέτες φάσης II και III που βρίσκονται σε εξέλιξη, σε πρώιμο στάδιο βρίσκεται η μελέτη νεοτέρων ουσιών όπως οι αναστολείς Rho-κινάσης, αναστολείς των υποδοχέων του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα ανάπτυξης, αναστολείς αγγειοποιητίνης-1 και αναστολείς ελαστάσης. Εντελώς πρόσφατη είναι η μελέτη γονιδιακής θεραπείας και η μελέτη της δράσης αρχέγονων κυττάρων στην ΠΥ.⁵⁷

Ιδιαίτερα δημοφιλής στην αγωγή της ΠΥ είναι σήμερα ο συνδυασμός φαρμάκων διαφόρων κατηγοριών όπως οι ERA, οι αναστολείς PDE₅, τα προστανοειδή αλλά και εναλλακτικά νεωτεριστικά φάρμακα. Οι Zhao et al⁵⁸ δοκίμασαν σε πειραματόζωα τη χορήγηση σιλδεναφίλης μαζί με στατίνες (σιμβαστατίνη), οι οποίες αναφέρεται ότι ενδεχομένως έχουν ευνοϊκή επίδραση στην αντιμετώπιση της ΠΥ. Οι στατίνες (αναστολείς ρεδοουκτάσης) εκτός από τη μείωση της χοληστερίνης, έχουν γενικότερη δράση στο κυκλοφορικό σύστημα. Όπως αναφέρεται μειώνουν τη μάζα και την ίνωση του μυοκαρδίου, αυξάνουν την πυκνότητα του τριχοειδικού δικτύου και μειώνουν την ηλεκτρική αστάθεια του υπερτροφικού μυοκαρδίου. Πέραν αυτών, βελτιώνουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου, αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων των αγγειακών λείων μυϊκών ινών και μειώνουν τη φλεγμονή και το οξειδωτικό stress. Οι ιδιότητες αυτές μπορεί να φανούν χρήσιμες στην αγωγή της ΠΥ. Ιδιαίτερη σημασία έχει ότι αναστέλλουν την ενεργοποίηση των ομάδων πρωτεϊνών όπως η RAS και η RhoA, οι οποίες στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης συνάπτονται με υποδοχείς παραγόντων ανάπτυξης και ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

Σημαντικός είναι ο ρόλος της Rho-κινάσης που θεωρείται μεταβιβαστική ουσία της RoA. Σε πειραματόζωα έχει βρεθεί ότι η φασουλιδη (αναστολέας Rho-κινάσης) εμποδίζει την ανάπτυξη ΠΥ. Η σιλденаφίλη (αναστολέας PDE₅) και οι στατίνες φαίνεται ότι έχουν ένα κοινό στοιχείο δράσης. Η αναστολή δηλαδή του άξονα RhoA/Rho-κινάση που επιτυγχάνουν οι στατίνες, θεωρείται ότι επηρεάζεται και από την cGMP μέσω της οποίας δρουν οι αναστολείς PDE5. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η ταυτόχρονη χορήγησή τους είχε πολύ πιο ισχυρό αποτέλεσμα από τη χορήγηση κάθε φαρμάκου χωριστά. Τα πειραματόζωα που έλαβαν σιλденаφίλη+σιμβαστατίνη, είχαν μεγαλύτερη μείωση της υπερτροφίας της δεξιάς κοιλίας και της αναδιαμόρφωσης των αγγείων, συγκριτικά με κάθε φαρμάκου χωριστά. Σχετική με τον τρόπο δράσης των φαρμάκων αυτών, είναι η παρατήρηση ότι στους πνεύμονες και τη δεξιά κοιλία των πειραματόζωων υπήρξε μεγαλύτερη αύξηση και του cGMP αλλά και μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων RoA.

Ένας νέος εναλλακτικός τρόπος, ο οποίος μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμος, είναι η παρέμβαση στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS). Είναι γνωστόν ότι η ΠΥ οφείλεται σε διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ αγγειοσυσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών μηχανισμών, λόγω της οποίας εμφανίζεται αρχικά δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου που ακολουθείται από σωρεία διαταραχών όπως αύξηση του πολλαπλασιασμού και ενεργοποίηση των πνευμονικών ινοβλαστών, αύξηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, αύξηση της παραγωγής κυτταροκινών, και διήθηση του τοιχώματος με φλεγμονώδη κύτταρα, επιτάχυνση της αγγειακής αναδιαμόρφωσης και υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) παράγει αγγειοτασίνη I από την αγγειοτενσίνη II και έτσι παίζει βασικό ρόλο στη διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ του αγγειοσυσπαστικού (αγγειοτασίνη II) και του αγγειοπροστατευτικού (αγγειοτασίνη I) άξονα του συστήματος RAS. Σε βιοψίες πνευμόνων ασθενών με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και ΠΥ έχουν βρεθεί μειωμένα ποσά ACE2. Πειραματόζωα με έλλειψη ACE2 εκδήλωσαν σοβαρό ARDS το οποίο βελτιώθηκε με τη χορήγηση ανασυντεθειμένου ACE2. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι το ACE2 βρίσκεται εν αφθονία στο πνευ-

μονικό ενδοθήλιο και συμβάλλει σημαντικά στη ρύθμιση της λειτουργίας του και της παθοφυσιολογίας του πνεύμονος. Στη μελέτη των Ferreira et al⁵⁹ δοκιμάστηκε η χρήση ενός μικρού συνθετικού μορίου (XNT) που ανακαλύφθηκε πρόσφατα και αναφέρεται ότι μειώνει την υπερτροφία της δεξιάς, την ίνωση του μυοκαρδίου των κοιλιών και τη νεφρική διάμεση ίνωση που προκαλούνται από την ΠΥ. Η χορήγηση XNT σε πειραματόζωα με προκλητή, ΠΥ από μονοκροταλίνη, είχε ευεργετική δράση. Η μονοκροταλίνη αυξάνει τη δραστηριότητα του αγγειοσυσπαστικού άξονα (ACE-AngII-AT1R). Η XNT μείωσε τις αντιστάσεις και την υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας καθώς και την πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος. Η προστατευτική αυτή δράση συνοδεύτηκε με μείωση του mRNA ρενίνης του αγγειοτασिनογόνου του ACE, καθώς και με αύξηση του ACE2. Φαίνεται λοιπόν ότι η XNT μετατοπίζει το βάρος του άξονα RAS υπέρ του προστατευτικού σκέλους, πράγμα που αποτελεί ένδειξη ότι η μεγέθυνση της δράσης του ACE2 μπορεί να αποτελέσει χρήσιμη εφαρμογή στη αγωγή της ΠΥ και αξίζει να μελετηθεί περαιτέρω.

Μεταξύ των νεοτέρων φαρμάκων το μεγαλύτερο μέρος της προσοχής συγκεντρώνεται στους αναστολείς φωσφοδιεστεράσης (PDE₅). Δύο σημαντικές εκδηλώσεις της ΠΥ είναι η μείωση της παραγωγής του ενδοθηλιακού μονοξειδίου του αζώτου (NO) και η αύξηση της δραστηριότητας της PDE5 στα κύτταρα των λείων μυϊκών της πνευμονικής αρτηρίας. Και οι δύο αυτοί παράγοντες μειώνουν το cGMP με αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου και καλίου και την πρόκληση αγγειόσπασμου, αύξηση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων των λείων μυϊκών ινών και αύξηση της αντίστασης στην απόπτωση. Η λογική της χορήγησης αναστολέων PDE5 είναι ότι αναστέλλουν την υδρόλυση του cGMP και έτσι αυξάνουν τη δραστηριότητά του. Η αύξηση του cGMP προκαλεί αγγειοδιαστολή και έχει αντιπολλαπλασιαστική και αποπτωτική επίδραση με αποτέλεσμα τη μείωση της αναδιαμόρφωσης. Η σιλденаφίλη που είναι ο πιο γνωστός αναστολέας PDE₅ έχει γίνει αποδεκτός στις ΗΠΑ και την Ευρώπη από το 2005. Το ενδιαφέρον στοιχείο είναι ότι ένας ακόμη αναστολέας PDE₅, η Ταδαλαφίλη, έγινε αποδεκτός στις ΗΠΑ το 2009, ενώ αναμένεται η κυκλοφορία ενός ακόμη

(Βαρδεναφίλη).⁶⁰ Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης SUPER (sildenafil use in pulmonary arterial hypertension) που έγινε το 2005, η χορήγηση σιλδεναφίλης επί ένα έτος (80 mg×3) σε ασθενείς με ΠΥ τάξης II και III, αύξησε την απόσταση βάρδισης στη δοκιμασία των 6 min (πρωτογενής στόχος) κατά 51 m. Στη μελέτη PHIRST (pulmonary arterial hypertension and response to tadalafil) που έγινε το 2009, σε ασθενείς με την ίδια λειτουργική τάξη, η χορήγηση ταδαλαφίλης στη μέγιστη δόση των 40 mg/ημ×16 εβδ. αύξησε λιγότερο την απόσταση βάρδισης (33 m). Η λειτουργική τάξη των ασθενών δε μεταβλήθηκε, σημειώθηκε πάντως κάποια ελαφρά παράταση του χρόνου κλινικής επιδείνωσης της νόσου.⁶¹ Η δραστηριότητα της ταδαλαφίλης φαίνεται ότι είναι λίγο μικρότερη συγκριτικά με της σιλδεναφίλης έχει όμως το πλεονέκτημα ότι δίδεται μια φορά την ημέρα. Η σιλδεναφίλη και η ταδαλαφίλη έχουν ένδειξη σε ασθενείς με λειτουργική τάξη II και III, ενώ δεν ενδείκνυνται σε τάξη I (απόσταση βάρδισης >450 m) και τάξη IV (<100 m).

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια συμπτώματα, οι οποίοι δε βελτιώνονται με τους αναστολείς PDE₅, η λύση είναι η αλλαγή με ένα άλλο φάρμακο ή ο συνδυασμός φαρμάκων. Τα φάρμακα που δίδονται περιλαμβάνουν τους ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης (βοσεντάνη, σιταξετάνη, αμβρισεντάνη), την εισπνεόμενη ιλοπρόστη και την τρεπτοστινίλη (SC). Η χορήγηση εποπροστενόλης ή τρεπτοστινίλης IV συνιστάται μόνο σε ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα (τάξη IV), ενώ σχετικά με τους συνδυασμούς φαρμάκων τα στοιχεία δεν είναι επαρκή. Πάντως φαίνεται ότι ο συνδυασμός σιλδεναφίλης και βοσεντάνης δεν υποστηρίζεται σύμφωνα με τα μέχρι τώρα στοιχεία. Μεταξύ των ανταγωνιστών των υποδοχέων ενδοθηλίνης, η αβρισεντάνη (εκλεκτικός ανταγωνιστής υποδοχέων ενδοθηλίνης-A), αναφέρεται ότι έχει μικρότερη ηπατοτοξικότητα και συνιστάται εναλλακτικά σε ασθενείς που αναγκάζονται να διακόψουν τη βοσεντάνη ή τη σιταξετάνη λόγω ηπατικής βλάβης.⁶²

Η ενδοφλέβια χορήγηση τρεπτοστινίλης έγινε πρόσφατα αποδεκτή στις ΗΠΑ. Η δραστηριότητά της θεωρείται συγκρίσιμη με αυτή της εποπροστενόλης, αλλά η δόση της είναι 2–3 φορές μεγαλύτερη. Πάντως έχει το πλεονέκτημα ότι η χρήση της είναι σχετικά πιο εύκολη γιατί ο αποθηκευτι-

κός χώρος (reservoir) αλλάζεται κάθε 48 και όχι κάθε 24 ώρες όπως συμβαίνει με την εποπροστενόλη. Τα πρόδρομα στοιχεία από τη μελέτη TRIUMPH (Inhaled Treptostinil sodium in patients with severe pulmonary arterial hypertension) δείχνουν ότι η εισπνεόμενη τρεπτοστινίλη είχε ευεργετική δράση.⁶³ Τα πράγματα πάντως δεν είναι πάντοτε τόσο ευνοϊκά, όπως π.χ. με την Ιλοπρόστη. Στη Γερμανία, η εποπροστενόλη δεν έχει γίνει ποτέ αποδεκτή και η ιλοπρόστη είναι το φάρμακο εκλογής μεταξύ των προστανοειδών. Η χρήση της είναι πιο εύκολη και ενδεχομένως πιο ασφαλής. Εντούτοις, ελάχιστα στοιχεία υπάρχουν για τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητά της συγκριτικά με την εποπροστενόλη. Σε πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη που έγινε στη Γερμανία, οι Hoepfer et al⁶⁴ μελέτησαν το μακροχρόνιο αποτέλεσμα της λήψης ιλοπρόστης IV ως φάρμακο πρώτης επιλογής. Παρά την αρχική αιμοδυναμική και κλινική βελτίωση των ασθενών, η μακροχρόνια επίδραση της ιλοπρόστης στο χρόνο επιβίωσης ήταν περιορισμένη.

Όπως ελέχθη πιο πάνω ένας από τους κύριους στόχους της θεραπείας είναι η επίτευξη αγγειοδιαστολής. Βασικό ρόλο σ' αυτό έχει το ενδοθηλιοεξαρτώμενο οξειδίο του αζώτου (NO). Το NO προκαλεί αγγειοδιαστολή αυξάνοντας το cGMP μέσω της ενεργοποίησης της διαλυτής γουανυλικυκλάσης (SGC). Τα φάρμακα που απελευθερώνουν NO όπως τα νιτρώδη έχουν αποτύχει γιατί το αγγειοδιασταλτικό τους αποτέλεσμα είναι μικρό και αντισταθμίζεται από την προκαλούμενη μείωση των περιφερικών αντιστάσεων και την ταχυκαρδία. Το εισπνεόμενο NO προκαλεί βραχυχρόνια αγγειοδιαστολή και χρησιμοποιείται μόνο για την ανεύρεση των ασθενών που ανταποκρίνονται θετικά στους αναστολείς ασβεστίου. Η μακροχρόνια λήψη NO δεν έχει προσφέρει ουσιαστικά οφέλη και λόγω των τεχνικών δυσκολιών χορήγησής του, αλλά και του κινδύνου επανεμφάνισης ΠΥ αμέσως μετά τη διακοπή του.

Ενδιαφέρουσα λοιπόν είναι η μελέτη της ροκουγάτης η οποία προκαλεί άμεση αύξηση της SGC ανεξάρτητα από το NO. Σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ΠΥ η χορήγησή της σε διάλυμα από του στόματος μείωσε σημαντικά τις πνευμονικές αντιστάσεις και βελτίωσε την πίεση στην πνευμονική αρτηρία και τον καρδιακό λειτουργικό δείκτη. Η δράση αυτή ήταν πιο ισχυρή

και είχε μεγαλύτερη διάρκεια συγκριτικά με το εισπνεόμενο ΝΟ. Επιπλέον, το πλεονέκτημά της είναι ότι επειδή απευθύνεται στη SGC, η δράση της είναι ανεξάρτητη από την ακεραιότητα του ενδοθηλίου (το οποίο βέβαια οπωσδήποτε, δυσλειτουργεί) και την παραγωγή ΝΟ. Όλα αυτά συνηγορούν υπέρ του ότι ο άμεσος ερεθισμός της SGC και η ευαισθητοποίηση του ενδογενούς ΝΟ μπορεί να αποτελέσουν το έναυσμα για την ανάπτυξη μιας νέας κατηγορίας φαρμάκων για την αντιμετώπιση της ΠΥ.⁶⁵

9. Αποφρακτική υπνική άπνοια

Η αποφρακτική υπνική άπνοια (ΑΥΑ) αποτελεί σοβαρό πρόβλημα υγείας που απασχολεί μεγάλο αριθμό ασθενών. Η συχνότητά της μεταξύ των ενηλίκων στο γενικό πληθυσμό είναι 4% στους άνδρες και 2% στις γυναίκες. Υπάρχει λοιπόν ένα πλήθος ασθενών που πρέπει να κάνει μελέτη ύπνου για τη διάγνωση της ΑΥΑ, ενώ τα ειδικά προς τούτο εργαστήρια δεν επαρκούν. Υπολογίζεται ότι απαιτούνται 2300 μετρήσεις/100.000 ασθενείς/έτος, πράγμα που υπερβαίνει τις δυνατότητες πολλών χωρών κατά 10 φορές. Όλα αυτά οδήγησαν στην ανάπτυξη φορητών συσκευών (ΦΣ) μελέτης ύπνου, οι οποίες βάζουν τη διάγνωση ΑΥΑ με πιο αδρό τρόπο, συγκριτικά με την καθιερωμένη πολυσωματική μελέτη ύπνου που γίνεται στο εργαστήριο με την παρακολούθηση ειδικού προσωπικού. Οι ΦΣ καταγράφουν λιγότερους δείκτες (ροή του αέρα, ροχαλητό, SaO₂, καρδιακή συχνότητα) και η μελέτη μπορεί να γίνει ακόμη και στο σπίτι του ασθενούς χωρίς ειδική επίβλεψη. Το ερώτημα λοιπόν που τίθεται είναι κατά πόσον μπορεί να βασισθεί κανείς στις ΦΣ. Η πιο πρόσφατη απάντηση δίδεται από τους Oliveira et al,⁶⁶ οι οποίοι μελέτησαν τη διαγνωστική επάρκεια των ΦΣ σε μεγάλο αριθμό ασθενών με κλινική υποψία ΑΥΑ. Σε κάθε ασθενή έγινε μελέτη ύπνου με ΦΣ στο σπίτι και στο εργαστήριο που συγκρίθηκε με την πολυσωματική καταγραφή. Όπως έδειξε η σύγκριση των καταγραφών, η ευαισθησία και ειδικότητα για τις ΦΣ στο εργαστήριο ήταν 96% και 64% και στο σπίτι 95% και 75%, αντίστοιχα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτά λοιπόν, οι ΦΣ έχουν την ίδια διαγνωστική επάρκεια με την πολυσωματική μελέτη ύπνου. Το συμπέρασμα αυτό είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον γιατί οι ΦΣ μπο-

ρούν να βοηθήσουν σημαντικά, όταν υπάρχει άμεση ανάγκη διάγνωσης. Μια τέτοια περίπτωση αποτελούν οι ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Είναι γνωστό ότι στους ασθενείς αυτούς συνυπάρχει σε μεγάλο ποσοστό (25%) ΑΥΑ, η οποία όπως αναφέρεται επιβαρύνει σημαντικά την καρδιακή λειτουργία. Σε πρόσφατη μάλιστα μελέτη που έγινε, με τη χρήση ΦΣ, σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου βρέθηκε ότι συνυπήρχε ΑΥΑ (δείκτης άπνοιας/υπόπνοιας >15) σε ποσοστό 65%.⁶⁷ Η αγωγή με CPAP στις περιπτώσεις αυτές, παράλληλα με τη βελτίωση της άπνοιας, βελτιώνει την οξυγόνωση και μειώνει τη συμπαθητική δραστηριότητα και το μεταφορτίο με αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας. Οι Khayat et al⁶⁸ σε ασθενείς που εισήλθαν στο νοσοκομείο με οξεία επιδείνωση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, έκαναν άμεση (από την πρώτη ημέρα) καταγραφή του ύπνου με ΦΣ. Μεταξύ λοιπόν αυτών που είχαν συνυπάρχουσα ΑΥΑ, όσοι τέθηκαν άμεσα σε CPAP, είχαν μεγαλύτερη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας, συγκριτικά με αυτούς που δεν τέθηκαν σε CPAP. Η βελτίωση που σημειώθηκε ήταν πέραν από αυτή που προήλθε από την κλασική αγωγή για την καρδιακή ανεπάρκεια που εφαρμόστηκε σε όλους τους ασθενείς.

Όπως είναι γνωστό η ΑΥΑ σχετίζεται ανεξάρτητα με καρδιαγγειακά νοσήματα όπως η αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Η συσχέτιση αυτή, παθογενετικά, αποδίδεται στην κοινή παρουσία φλεγμονής. Η αγγειακή φλεγμονή αποτελεί το βασικό αίτιο για τη γένεση αθηρωμάτωσης, ενώ έχει βρεθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα διαφόρων κυκλοφορούντων φλεγμονωδών παραγόντων όπως TNF-α, IL-6, IL-8 και CRP συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Παράλληλα, περιγράφεται ότι στην ΑΥΑ παρατηρείται αύξηση παραγόντων της συστηματικής φλεγμονής, οι οποίοι μάλιστα ομαλοποιούνται μετά την αγωγή με CPAP. Πιο ισχυρές είναι οι ενδείξεις για τον TNF-α, ενώ για την IL-6 και τη CRP τα στοιχεία είναι λίγα και αντιφατικά. Αυτό οφείλεται ίσως στην παρουσία συνυπαρχόντων παραγόντων όπως η παχυσαρκία.⁶⁹ Σε προηγούμενες μελέτες είχε διαπιστωθεί αύξηση της CRP, η οποία ήταν ανάλογη με τη βαρύτητα της ΑΥΑ. Εντούτοις, τα

σχετικά αποτελέσματα από την πρώτη μεγάλη διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη δεν ήταν επιβεβαιωτικά. Όπως αναφέρουν οι Kohler et al⁷⁰ η εφαρμογή CPAP σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ΑΥΑ δεν είχε σημαντική επίδραση επί της IL-6, CRP, IFN γ και της λιπονεκτίνης παρά τη συμπτωματική βελτίωση των ασθενών. Σημασία έχει η αναφορά στη λιπονεκτίνη η οποία είναι πεπτιδίο που προέρχεται από τα λιποκύτταρα και θεωρείται σήμερα ότι έχει μεγάλη επίδραση στο κυκλοφορικό. Πρόσφατα βρέθηκε ότι χαμηλά επίπεδα λιπονεκτίνης στο πλάσμα σχετίζονται με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και στεφανιαία νόσο. Φαίνεται λοιπόν ότι η ευεργετική επίδραση της CPAP δεν οφείλεται ενδεχομένως στη μείωση της φλεγμονής αλλά σε άλλους παράγοντες. Ένας, από αυτούς, ο οποίος συγκεντρώνει σήμερα ιδιαίτερο ενδιαφέρον είναι η διαλείπουσα υποξία, η οποία αποτελεί χαρακτηριστική εκδήλωση της ΑΥΑ.⁷¹ Πιστεύεται ότι η διαλείπουσα υποξία αυξάνει το οξειδωτικό stress και ενεργοποιεί φλεγμονώδεις μηχανισμούς που ευθύνονται για τις καρδιαγγειακές επιπλοκές. Σε πειραματόζωα και σε ασθενείς έχει παρατηρηθεί αύξηση της δράσης του πυρηνικού παράγοντα (NF- κ B), αλλά και άλλων που σχετίζονται με τη λειτουργία του ενδοθηλίου όπως ο παράγων μεταγραφής (HIF- α), τα κυκλοφορούντα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα (EPC) και η λιπονεκτίνη. Σε ασθενείς επίσης με ΑΥΑ έχει σημειωθεί μείωση της απελευθέρωσης νιτρικού οξέος (NO) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, η οποία ευνοεί την εκδήλωση καρδιαγγειακών επιπλοκών. Στη μελέτη που έγινε σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΑΥΑ⁷² υπήρχε αύξηση ισοπροστανής (δείκτης οξειδωτικού stress) και μείωση του NOx (δείκτης

συνολικής παραγωγής νιτρικών και νιτρωδών) στο πλάσμα. Οι διαταραχές αυτές ομαλοποιήθηκαν με την εφαρμογή CPAP. Φαίνεται λοιπόν ότι η διόρθωση του οξειδωτικού stress και η αποκατάσταση της παραγωγής NO στο πλάσμα είναι δύο μηχανισμοί που συμβάλλουν στην ευεργετική επίδραση της CPAP επί της ΑΥΑ. Πέραν όμως από τη CPAP (η οποία άλλωστε δεν είναι ανεκτή από αρκετούς ασθενείς), οι μηχανισμοί αυτοί δίνουν το έναυσμα για τη μελέτη του ρόλου της άμεσης καταπολέμησης της φλεγμονής στο πλάσμα. Σε παλαιότερη μελέτη με μικρό αριθμό ασθενών με ΑΥΑ, αναφέρεται ότι η χορήγηση ετανερσέπτης (αγωνιστής TNF- α), μείωσε την υπνηλία που είχαν κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ελπίζεται ότι η αποκατάσταση των διαταραχών διαφόρων παραγόντων στο πλάσμα όπως π.χ. ο NF- κ B μπορεί να αποτελέσει στο μέλλον, εναλλακτικό τρόπο θεραπείας και να συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών επιπλοκών στην ΑΥΑ.

Μια ακόμη ευεργετική δράση της CPAP είναι η μείωση της θνητότητας σε ασθενείς με αγγειακό επεισόδιο και ΑΥΑ. Οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένη θνητότητα. Εντούτοις, τα στοιχεία σχετικά με το αποτέλεσμα της μακροχρόνιας αγωγής με CPAP είναι ελλιπή. Οι Garcia et al⁷³ παρακολούθησαν επί πέντε έτη ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο και ΑΥΑ, οι οποίοι είχαν τεθεί σε CPAP. Το αποτέλεσμα ήταν η μείωση της θνητότητας, η οποία επανήλθε στο επίπεδο, που έχουν οι ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο χωρίς ΑΥΑ. Πιστεύεται ότι η δράση της CPAP οφείλεται πιθανώς στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και της στένωσης της καρωτίδας, καθώς και στη μείωση του ινωδογόνου και μερικών άλλων φλεγμονωδών παραγόντων αθηρωμάτωσης.

Βιβλιογραφία

- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ et al. Global strategy for Asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008, 31:143–178
- Janssen LJ. Asthma therapy: how far have we come, why did we fail and where should we go next? *Eur Respir J* 2009, 33:11–20
- Dahlin B, Lantz AS, Ihre E et al. Effect of formoterol with or without budesonide in repeated low-dose allergen challenge. *Eur Respir J* 2009, 33:747–753 (Epub 2009, Jan 7)
- Spears M, Donnelly I, Jolly L et al. Effect of low-dose theophylline plus beclomethasone on lung function in smokers with asthma: a pilot study. *Eur Respir J* 2009, 33:1010–1017
- Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K et al. Risk of mortality associated with formoterol: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2009, 34:803–811 (Review)
- Harrison TW, Osborne J, Newton S et al. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004, 363:271–275

7. FitzGerald JM, Becker A, Sears MR et al. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004, 59:550–556
8. Osborne J, Hubbard RB, Tattersfield AE et al. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180:598–602 (Epub 2009, Jul 9)
9. Cazzola M, Matera MG. Emerging inhaled bronchodilators: an update. *Eur Respir J* 2009, 34:757–769
10. Denning DW, O' Driscoll BR, Powell G et al. Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization: The Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 179:11–18 (Epub 2008, Oct 23) Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 179:330–331
11. Davis BE, Illamperuma C, Gauvreau GM et al. Single-dose desloratadine and montelukast and allergen-induced late airway responses. *Eur Respir J* 2009, 33:1302–1308 (Epub 2009, Jan 22)
12. Van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with peripheral arterial disease and comparison of those with versus without associated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol* 2008, 102:192–196 (Epub 2008, May 28)
13. Imamura M, Okunishi K, Ohtsu H et al. Pravastatin attenuates allergic airway inflammation by suppressing antigen sensitization, interleukin 17 production and antigen presentation in the lung. *Thorax* 2009, 64:44–49 (Epub 2008, Oct 3)
14. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180:59–99
15. Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M et al. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009, 360:1487–1499
16. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009, 360:985–993
17. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009, 360:973–984
18. Allen S, Britton JR, Leonardi-Bee JA. Association between antioxidant vitamins and asthma outcome measures: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009, 64:610–619 (Epub 2009, Apr 30)
19. Varraso R, Kauffmann F, Leynaert B et al. Dietary patterns and asthma in the E3N study. *Eur Respir J* 2009, 33:33–41 (Epub 2008, Oct 1)
20. Sotgiu G, Ferrara G, Matteelli A et al. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TBNET. *Eur Respir J* 2009, 33:871–881 (Epub 2009, Feb 27)
21. Stolagiewicz N. Pharmacological manipulation of antituberculous therapies to improve treatment efficacy and compliance with ethionamide. *Thorax* 2009, 64:998. doi:10.1136/thx.2009.123265
22. Migliori GB, Eker B, Richardson MD et al. TBNET Study Group. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2009, 34:387–393 (Epub 2009, Mar 12)
23. Condos R, Hadgiangelis N, Leibert E et al. Case series report of a linezolid-containing regimen for extensively drug-resistant tuberculosis. *Chest* 2008, 134:187–192
24. Yew WW, Chau CH, Wen KH. Linezolid in the treatment of "difficult" multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008, 12:345–346
25. Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S et al. Tuberculosis Trials Consortium. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180:273–280 (Epub 2009, Apr 30)
26. Diacon AH, Grobush M et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2009, 360:2397–2405
27. Johnson JL, Hadad JD et al. Shortening treatment in adults with non cavitory tuberculosis and 2-month culture conversion. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180:558–563
28. Dravniece G, Cain KP, Holtz TH et al. Adjunctive resectional lung surgery for extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2009, 34:180–183
29. Sander CR, Pathan AA, Beveridge NE et al. Safety and immunogenicity of a new tuberculosis vaccine, MVA85A, in *Mycobacterium tuberculosis*-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 179:724–733 (Epub 2009, Jan 16)
30. Kerem E, Hirawat S et al. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations, a prospective phase II trial. *Lancet* 2008, 372:719–727
31. Lubamba B, Lebacqz J et al. Airway delivery of low dose miglustat normalizes nasal potential difference in F598del cystic fibrosis mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 179:1022–1028
32. Douglas TA, Brennan S et al. Acquisition and eradication of *P. Aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2009, 33:305–311
33. 180 Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος 26–29 Δεκεμβρίου 2009, Θεσσαλονίκη, β' Εργαστήριο Μικροβιολογίας Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ, Επ. Καθ. Κα Μ. Εξηντάρη, «Μορφολογία του νέου ιού της γρίπης Α (H1N1) και νοσογόνος δράση του»
34. Annual European Respiratory Congress, 12–16 September 2009, Vienna. "Antivirus drugs: treatment, prevention and control in pandemia". ERS Publication, 2009
35. CDC Recommendations referring to H1N1 influenza virus, December 2009. CDC Publications, 2009
36. Koenig LK et al. Available at <http://emergency-medicine.jwatch.org/cgi.content/full/2010/108/2>. *J Watch Emerg Med* 2010
37. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL et al. Roflumilast in moderate to severe COPD treated with longacting bronchodilators: two randomized clinical trials. *Lancet* 2009, 374:695–703
38. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomized clinical trials. *Lancet* 2009, 374:685–694
39. Celli B, Decramer M, Kesten S et al. Mortality in the 4 year Trial of Tiotropium (UPLIFT) in Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180:948–955 (Epub 2009, Sep 3)

40. Welte T, Miravittles M, Hernandez P et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180:741–750 (Epub 2009, Jul 30)
41. Kramer AB, Gans RO. Budesonide and risk of pneumonia. *Lancet* 2009, 374:2051 (author reply 2051–2052)
42. Roede BM, Bresser P, Prins JM et al. Reduced risk of next exacerbation and mortality associated with antibiotic use in COPD. *Eur Respir J* 2009, 33:282–288 (Epub 2008, Dec 1)
43. Cosio BG, Iglesias A, Rios A et al. Low-dose theophylline enhances the anti-inflammatory effects of steroids during exacerbations of COPD. *Thorax* 2009, 64:424–429 (Epub 2009, Jan 21)
44. Criner GJ, Pinto-Plata V, Strange C et al. Biologic lung volume reduction in advanced upper lobe emphysema: phase 2 results. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 179:791–798 (Epub 2009, Jan 29)
45. Casaburi R, ZuWallack R. Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009, 360:1329–1335
46. Vitacca M, Bianchi L, Guerra A et al. Tele-assistance in chronic respiratory failure patients: a randomised clinical trial. *Eur Respir J* 2009, 33:411–418 (Epub 2008, Sep 17)
47. van Hees HW, Dekhuijzen PN, Heunks LM. Levosimendan enhances force generation of diaphragm muscle from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 179:41–47 (Epub 2008, Oct 31)
48. Ferrer M, Sellaris J, Valencia M et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet* 2009, 374:1082–1088 (Epub 2009, Aug 12)
49. King T, Albera C, Bradford W et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009, 374:222–228
50. Daniels C, Lasky J, Limper A. Imatinib treatment for IPF: Randomized placebo controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181:532–533
51. Behr J, Kolb M, Cox G. Treating IPF – all or nothing. A PROCON debate. *Respirology* 2009, 14:1072–1081
52. Raghu G. Improving the standard of care for patients with idiopathic pulmonary fibrosis requires participation in clinical trials. *Chest* 2009, 136:330–333
53. Goldin J, Elashoff R, Kim H. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo. *Chest* 2009, 136:1333–1340
54. Wang Z, Chen C, Finger S. Suberoylanilide hydroxamic acid: A potential epigenetic therapeutic agent for lung fibrosis. *Eur Resp J* 2009, 34:145–155
55. Izumo T, Kondo M, Nagal A. Effects of a leukotriene B4 receptor antagonist on bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2009, 34:1444–1451
56. Germano D, Blyszczuk P, Valaperti A et al. Prominin-1/CD 133⁺ Lung epithelial progenitors protect from bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2009, 179:939–949
57. Galie N, Hoeper M, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009, 34:1219–1263
58. Zhao L, Sebkhi A, Ali O et al. Simvastatin and sildenafil combine to attenuate pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009, 34:948–957
59. Ferreira A, Shenoy V, Yamazato Y et al. Evidence for angiotensin-converting enzyme 2 as a therapeutic target for the prevention of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2009, 179:1048–1054
60. Archer S, Michelakis E. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2009, 361:1864–1871
61. Galie N, Brundage B, Chofrani H et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009, 119:2894–2903
62. McCoom M, Frost A, Oudiz R et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009, 135:122–129
63. McLaughlin V, Rubin L, Benza R et al. TRIMPH I: efficacy and safety of inhaled treprostoinil sodium in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2009, 177: A965
64. Hoeper M, Gall H, Seyfarth H et al. Long-term outcome with intravenous iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009, 34:132–137
65. Grimminger F, Weimann G, Frey R et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009, 33:785–792
66. Oliveira A, Martinez D, Vasconcelos L et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest* 2009, 135:330–336
67. Lee C, Khoo S, Tai B et al. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infraction. *Chest* 2009, 135: 1488–1495
68. Khayat R, Abraham W, Patt B et al. In-hospital treatment of obstructive sleep apnea during decompensation of heart failure. *Chest* 2009, 136:991–997
69. Ryan S, Taylor C, McNicholas W. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnea syndrome. *Postgrad Med J* 2009, 85:693–698
70. Kohler M, Ayers L, Pepperell J et al. Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Thorax* 2009, 64:67–73
71. Carvey J, Taylor C, McNicholas W. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J* 2009, 33:1195–1205
72. Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Arias M et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnea: A randomized trial. *Thorax* 2009, 64:581–586
73. Garcia M, Cataluna J, Martinez L et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180:36–41

Υποβλήθηκε 6.03.2010
Εγκρίθηκε 9.04.2010

31st BALKAN MEDICAL WEEK

Athens-GREECE
28–31 October 2010

Organized by the **Hellenic National Section of the Balkan Medical Union**

Place: Athens Imperial Hotel (5*)

Topics:

- Diabetes Mellitus
- Serious nosocomial and community infections
- Palliative care in colorectal cancer
- Advances in renal failure treatment
- Chronic anemia: diagnosis and therapeutics
- Breast cancer and pre-cancerous lesions
- New pharmaceutical agents
- Metabolic syndrome-Cardiovascular diseases
- Surgery of Obesity

Registration fee:

100 Euros until 24th of September/140 Euros from 16th of Sept.-28th of Oct.

Official languages: French, English

Dead line for sending the abstracts: 24 September 2010.

All abstracts should be sent to citc@otenet.gr mentioning "BMU Abstracts".

Abstracts should not exceed 250 words (including the introduction, the aims and the methods, the results and the conclusions).

Information and Registration:

CITC Congress & Incentives Travel Center

4–6, Delilamprou Str., 162 32 Byronas

Maria Rallis

Tel.: +30-210-7622101

Fax: +30-210-9537271

E-mail: [citc @ otenet.gr](mailto:citc@otenet.gr)

Accommodation:

Hotel Express International Greece Ltd-Circle Club

216, Mesogeion Avenue, Cholargos PC: 155621

Reservation Department: reservations@circleclub.gr

In charge of reservations: Chrisanthy Doufexi

Tel: ++30-210-6012044 Fax: ++30-210-6002659 www.circleclub.gr

Ηπατικές παθήσεις συνυπάρχουσες με την εγκυμοσύνη

Σ.Π. Ντουράκης

Β' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΠΝΑ «Ιπποκράτειο», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Μέχρι το 5% των κύσεων επιπλέκονται από κάποια ηπατοπάθεια. Τα ηπατικά προβλήματα της εγκυμοσύνης είτε είναι μοναδικά οφειλόμενα σε αυτήν, είτε οφείλονται σε προϋπάρχουσα ηπατική νόσο, είτε οφείλονται σε οξεία ηπατοπάθεια ανεξάρτητα από την εγκυμοσύνη. Χρόνια ηπατικά νοσήματα που περιλαμβάνουν χολοστατικές ηπατοπάθειες, αυτοάνοση ηπατίτιδα, νόσο του Wilson, ιογενή ηπατίτιδα, όγκοι του ήπατος και κίρρωση μπορεί να συνυπάρχουν με την εγκυμοσύνη. Η φυσική πορεία των χρόνιων ιογενών ηπατιτίδων (B, C και D) δεν επηρεάζεται ιδιαίτερος από την κύηση. Ο κίνδυνος περιγεννητικής μετάδοσης εξαρτάται κυρίως από τα επίπεδα ιαμίας της μητέρας ή την HIV συλλοίμωξη για την HCV λοίμωξη. Η εγκυμοσύνη σε γυναίκες με ηπατική κίρρωση είναι ασυνηθής. Τα ποσοστά πρόωρων τοκετών και νεογνικών θανάτων είναι αυξημένα. Σε καλώς αντιροπούμενη ηπατική κίρρωση και σε ήπια πυλαία υπέρταση η κύηση έχει συνήθως καλή πορεία και δεν επιδρά δυσμενώς στη νόσο. Σε μη αντιροπούμενη κίρρωση, επιβάλλεται άμεση διακοπή της κύησης αφού το 50% των γυναικών εμφανίζουν επιπλοκές. Η κύηση μετά από μεταμόσχευση ήπατος είναι γενικά ασφαλής για τη μητέρα και το παιδί όταν η προ επέμβασης λειτουργία του μοσχεύματος είναι επαρκής και η ανοσοκασταλτική θεραπεία συνεχίζεται ανελλιπώς. Η αντιμετώπιση των ηπατικών νοσημάτων απαιτεί συνεργασία μαιευτήρων και γαστρεντερολόγων/ηπατολόγων. Η παρούσα ανασκόπηση αναφέρεται στις ηπατοπάθειες που μπορεί να υπάρξουν κατά την εγκυμοσύνη και δε συσχετίζονται με αυτή.

Λέξεις ευρετηρίου Εγκυμοσύνη, χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση, πυλαία υπέρταση, μεταμόσχευση ήπατος, νεοπλάσματα ήπατος.

Αλληλογραφία: Σ.Π. Ντουράκης, Αχαΐας 28, 115 23 Αθήνα
e-mail: spdour@med.uoa.gr

Liver diseases coexistent with pregnancy

S.P. Dourakis

2nd Department of Medicine, Medical School, University of Athens, "Hippokration" General Hospital of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Up to 5% of all pregnancies are complicated by someone liver disorder. These liver diseases in pregnancy can be related or unrelated to pregnancy. Liver disease unrelated to pregnancy can be further classified into pre-existing disorders that might become active during pregnancy and those co-incident with pregnancy. Chronic liver diseases, including cholestatic liver disease, autoimmune hepatitis, Wilson disease, viral hepatitis, tumors, and cirrhosis may also be seen in pregnancy. In well-compensated cirrhosis and mild portal hypertension, pregnancy has no deleterious effects on the course of the disease and it is well-tolerated. Nevertheless, early termination should be considered if there is evidence of severe hepatic decompensation since about 50% of cirrhotic women have complications and the rates of preterm deliveries or neonatal deaths are quite increased. Gestation seems to have no influence on the natural course of chronic hepatitis (B, C or D). The risk of perinatal transmission depends mainly on the levels of maternal viraemia, the heterogenicity of HBV virus or HIV coinfection (for HCV disease). Pregnancy after liver transplantation is safe –in general– for both mother and child when the pretransplantation function of the graft is stable and the immunosuppressive therapy is administered uninterruptedly. Management of liver disease in pregnancy requires collaboration between obstetricians and gastroenterologists/hepatologists. In this paper, we provide an overview of unrelated liver diseases that can occur in pregnancy.

Key words Pregnancy, chronic hepatitis, cirrhosis, portal hypertension, liver transplantation, hepatic tumors.

Corresponding author: S.P. Dourakis, 28 Achaias street, GR-115 23 Athens, Greece, e-mail: spdour@med.uoa.gr

1. Εισαγωγή

Το 3–5% των κυήσεων επιπλέκεται από ηπατική διαταραχή.¹ Τα ηπατικά προβλήματα της εγκυμοσύνης είτε είναι μοναδικά οφειλόμενα σε αυτήν, είτε οφείλονται σε προϋπάρχουσα ηπατική νόσο, είτε οφείλονται σε οξεία ηπατοπάθεια ανεξάρτητη από την εγκυμοσύνη^{2–5} (πίν. 1). Η διάκριση μεταξύ των νοσημάτων αυτών είναι επιβεβλημένη για τον καθορισμό της αντιμετώπισης και της πρόγνωσης για τη μητέρα και το έμβρυο. Όμως, γενικώς, η σοβαρή ηπατοπάθεια, που θέτει σε κίνδυνο τη ζωή της εγκυμονούσας και του εμβρύου, είναι σπάνια.

2. Ηπατοπάθειες συνυπάρχουσες με την κύηση

2.1. Οξεία ιογενής ηπατίτιδα

Οι κλινικές εκδηλώσεις της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας είναι ανεξάρτητες από την εγκυμοσύνη και από την αιτιολογία της. Η διάγνωση τίθεται ορολογικώς.

Γενικώς, η οξεία ηπατίτιδα Α δεν είναι βαρύτερη στην εγκυμονούσα.⁶ Αυξημένη σοβαρότητα της ηπατικής νόσου παρατηρείται σε προχωρημένη ηλικία της μητέρας. Στο έμβρυο δεν παρατηρούνται διαταραχές στην ανάπτυξη. Όμως, η σοβαρή λοίμωξη στο 3ο τρίμηνο συνοδεύεται από κίνδυνο προωρότητας.⁷ Έχει παρατηρηθεί μετά-

δοση στο έμβρυο εντός της μήτρας⁸ και περιγενετικώς. Η γ-σφαιρίνη και το εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας Α είναι ασφαλή κατά την εγκυμοσύνη. Η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι συμπτωματική. Η οξεία ηπατίτιδα Α δε γίνεται ποτέ χρόνια.

Η οξεία ηπατίτιδα Β δε διαφέρει κλινικώς κατά την κύηση. Σημαντική είναι η πιθανότητα μετάδοσης του ιού στο έμβρυο. Σε οξεία ηπατίτιδα Β κατά το 1ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, το 10% των νεογνών παρουσιάζουν θετικό HBsAg κατά τη γέννηση, ενώ κατά το 3ο τρίμηνο το 80–90% (χωρίς την προφυλακτική αγωγή που συνιστάται και αναφέρεται παρακάτω). Η χορήγηση εμβολίου και «υπεράνοσης» (αντι-HBs) σφαιρίνης κατά την εγκυμοσύνη είναι ασφαλής και αποτελεσματική προλαμβάνουσα την κάθετη μετάδοση.

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Ε είναι ενδημική σε περιοχές της Ασίας (Ινδική χερσόνησος) και της Αφρικής. Η οξεία ηπατίτιδα Ε παρουσιάζει αυξημένη θνητότητα, σε περιοχές της Ινδικής χερσονήσου αλλά όχι σε άλλες περιοχές, συνήθως κατά το 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, μέσω οξείας ηπατικής ανεπάρκειας (κεραυνοβόλος ηπατίτιδα) για άγνωστους λόγους (πιθανόν λόγω της ανοσοκαταστολής της κύησης).^{9,10} Επίσης, η μετάδοση του ιού διαπλακουντικώς προς το έμβρυο μπορεί να οδηγήσει την παραγωγή μεταβολιτών που δρουν τοξικώς στη μητρική κυκλοφορία,¹¹ προκαλώντας αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα (41–54%, στη μητέρα¹² και 69% στο έμβρυο). Η εκδήλωση εγκεφαλοπάθειας 3–4ου σταδίου είναι κακό προγνωστικό στοιχείο. Η θεραπεία είναι συμπτωματική. Η πρόκληση τοκετού δε βελτιώνει την πρόγνωση της μητέρας.

Ο ιός του απλού έρπητα (Herpes simplex virus-HSV) προκαλεί οξεία ηπατίτιδα κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένα παιδιά.¹³ Οι εγκυμονούσες είναι πιο ευαίσθητες από το γενικό πληθυσμό στην ηπατίτιδα από τον HSV κυρίως κατά το 3ο τρίμηνο, με θνητότητα 40%. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην ανοσοκαταστολή της κύησης. Η ηπατίτιδα οφείλεται σε πρωτολοίμωξη ή σε ενεργοποίηση παλιάς λανθάνουσας λοίμωξης. Εργαστηριακώς, διαπιστώνονται αυξημένες τρανσαμινάσες, θρομβοπενία, λευκοπενία, διαταραχές της πήξης με φυσιολογική χολερυθρίνη. Οι βλεννογονοδερματικές βλάβες που βοηθούν στη διάγνωση παρουσιάζονται στις μισές περιπτώσεις. Η HSV ηπα-

Πίνακας 1. Κατάταξη των ηπατικών νοσημάτων κατά την εγκυμοσύνη

Σχετιζόμενα

- Υπερεμεσία
- Ενδοηπατική χολόσταση
- Προεκλαμψία-εκλαμψία
- Σύνδρομο HELLP
- Αιμάτωμα-έμφρακτο-ρήξη ήπατος
- Οξύ λιπώδες ήπαρ

Συνυπάρχοντα

- Οξεία ιογενής ηπατίτιδα
- Νόσος χοληφόρων-χολολιθίαση
- Σύνδρομο Budd-Chiari
- Φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα

Προϋπάρχοντα

- Κίρρωση και πυλαία υπέρταση
- Ηπατίτιδα Β και C
- Αυτοάνοση ηπατοπάθεια
- Νόσος του Wilson
- Μεταμόσχευση ήπατος

τίτιδα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση σε όλες τις εγκυμονούσες με οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Η ιστολογική εξέταση είναι διαγνωστική, αλλά πολλές φορές δεν είναι δυνατόν να διενεργηθεί βιοψία του ήπατος. Η απεικόνιση με αξονική τομογραφία μπορεί να βοηθήσει δείχνοντας περιοχές μειωμένης πυκνότητας λόγω παρεγχυματικής νέκρωσης. Η θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση acyclovir πρέπει να αρχίζει επί κλινικής υποψίας πριν από την επιβεβαίωση της διάγνωσης, αφού βελτιώνει την επιβίωση. Είναι αμφίβολο εάν η πρόκληση τοκετού βοηθά στην επιβίωση του εμβρύου.

2.2. Χολολιθίαση

Η χολολιθίαση είναι συχνή στην εγκυμοσύνη λόγω της αυξημένης έκκρισης χοληστερίνης σε σχέση με τα χολικά άλατα και τα φωσφολιπίδια και της μειωμένης κινητικότητας της χοληδόχου κύστεως κατά το 2ο και 3ο τρίμηνο της κύησης που προδιαθέτουν στη δημιουργία λιθογόνου χολής. Ο σχηματισμός χολικής μικρολιθίασης (λάσπης) και λιθίασης συσχετίζεται με τη συχνότητα και τον αριθμό των κυήσεων. Μέχρι το 10% των γυναικών ανά κύηση δημιουργούν λιθίαση, συσχετιζόμενη με την παχυσαρκία και τα επίπεδα λεπτίνης.¹⁴ Η χολολιθίαση είναι συμπτωματική μόνο στο 0,1–0,3% με τα συμπτώματα να εκδηλώνονται μετά τις εγκυμοσύνες και όχι κατά τη διάρκειά τους. Τα συμπτώματα είναι ο κολικός του χοληδόχου κύστης και των χοληδόχου πόρου (προκαλεί το 5% των ικτέρων στην εγκυμοσύνη), η παγκρεατίτιδα και σπανίως η οξεία χολοκυστίτιδα. Μετά τον κολικό, η υποτροπές είναι πολύ συχνές (>50). Εξάλλου, σε ασθενείς με σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις που δεν ανταποκρίνονται στη συνήθη αντιβιοτική αγωγή, συνιστάται εκτίμηση για χολοκυστεκτομή. Η χολοκυστεκτομή (προτιμότερα λαπαροσκοπικά) συνιστάται να γίνεται κατά το 2ο τρίμηνο αφού οι χειρουργικές επεμβάσεις αποφεύγονται κατά το 1ο (κίνδυνος αποβολής του εμβρύου από την αναισθησία) και το 3ο τρίμηνο (κίνδυνος πρόκλησης πρόωρου τοκετού).^{15,16} Σε εγκυμονούσες ασθενείς με λιθίαση του χοληδόχου πόρου ή παγκρεατίτιδα μπορεί να επιχειρηθεί ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειογραφία με σφιγκτηροτομή και αφαίρεση των χοληδοχολίθων με περιορισμένη ακτινοσκόπηση και προφύλαξη από την ακτινοβολία του εμβρύου.^{17,18}

2.3. Σύνδρομο Budd-Chiari

Το σύνδρομο Budd-Chiari αναφέρεται στην απόφραξη των ηπατικών φλεβών. Το 20% των περιπτώσεων σ. Budd-Chiari συμβαίνει σε γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά, είναι έγκυες ή γέννησαν το τελευταίο 2μηνο. Η θρομβοφιλική διάθεση κατά την εγκυμοσύνη οφείλεται στη φυσιολογική μείωση της πρωτεΐνης S¹⁹ και στα αυξημένα οιστρογόνα, ενώ συνυπάρχει πολύ συχνά μυελοϋπερπλαστικό σύνδρομο.²⁰ Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν άλγος στο δεξιό υποχόνδριο, ίκτερο και ασκίτη. Στη διάγνωση του συνδρόμου βοηθά η μελέτη με υπερήχους Doppler. Θεραπευτικώς, χορηγούνται αντιπηκτικά, ενώ τοποθετούνται ενδοπροθέσεις ή γίνονται μεταμοσχεύσεις ήπατος στις βαρύτερες περιπτώσεις.

3. Ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια και εγκυμοσύνη

Η εγκυμοσύνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο αποτελεί την εξαίρεση παρά τον κανόνα. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι ασθενείς βρίσκονται σε μη αναπαραγωγική ηλικία. Επιπρόσθετα, οι χρόνιες ηπατοπάθειες συσχετίζονται με ελαττωμένη libido και γονιμότητα ή με πρώιμη εμμηνόπαυση. Όμως, η ασυνήθης κύηση σε άτομα με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο δημιουργεί ερωτηματικά για την επίδραση της ηπατικής νόσου και της θεραπείας της στο έμβρυο και στην εξέλιξη της κύησης και, αντιθέτως, για την επίδραση της εγκυμοσύνης στην πορεία της ηπατικής νόσου.

3.1. Χρόνιες ηπατίτιδες

3.1.1. Χρόνια ηπατίτιδα Β. Στην Ελλάδα, ο επιπολασμός της χρόνιας HBV λοίμωξης στις έγκυες γυναίκες υπολογίζεται σε περίπου 3%.²¹ Η εγκυμοσύνη δεν προκαλεί ενεργοποίηση του ιικού πολλαπλασιασμού και δεν επηρεάζει τη φυσική ιστορία της νόσου, ενώ ο πλακούντας αποτελεί φραγμό για τη μετάδοση του ιού καθέτως προς το έμβρυο.^{22–29} Το 85% των νεογνών μολύνονται καθέτως κατά τη διάρκεια του τοκετού και το 15% αιματογενώς και διαπλακουντιακώς κατά το 3ο τρίμηνο. Το ποσοστό περιγεννητικής μετάδοσης του ιού ποικίλλει από 10% έως 85% αναλόγως της ιαιμίας στη μητέρα (85–90% σε ΗΒeAg θετικές

και 10% σε HBeAg αρνητικές, συνήθως αντι-HBe θετικές).³⁰ Ο κίνδυνος μετάδοσης δεν εξαρτάται από τη μέθοδο του τοκετού (με καισαρική τομή ή φυσιολογικός). Το 85–90% των μολυνθέντων νεογνών παραμένουν ασυμπτωματικά και αναπτύσσουν χρόνια HBV λοίμωξη (το 25% από αυτά χωρίς θεραπεία θα πεθάνουν από κίρρωση ή ΗΚΚ μετά από μερικές δεκαετίες). Όμως, έχει παρατηρηθεί σε βρέφη αντι-HBe θετικών μητέρων που πάσχουν από λοίμωξη με τον προπυρηνικά μεταλλαγμένο HB, οξεία ικτερική και κεραυνοβόλος ηπατίτιδα στους πρώτους 2–4 μήνες της ζωής.

Τα νεογνά μητέρων με χρόνια HBV λοίμωξη πρέπει να λάβουν προφυλακτική αγωγή με χορήγηση συνδυασμού 1 δόσης αντι-HBs σφαιρίνης και εμβολίου (σε 1/2 δόση του ενήλικα) στις πρώτες 12 ώρες μετά τον τοκετό (συνήθως γίνεται στην αίθουσα τοκετών).³¹ Ο εμβολιασμός συμπληρώνεται στους επόμενους 6 μήνες με 2 ακόμη δόσεις.³² Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ελέγχεται, μετά τη συμπλήρωση όλων των δόσεων, στους 9–18 μήνες της ζωής.³³ Έτσι, η πρόληψη της μετάδοσης του ιού επιτυγχάνεται σε ποσοστό 85–95%^{34,35} ενώ εάν δε χορηγηθεί ανοσοσφαιρίνη στο 70–95%.³⁶ Αιτίες αποτυχίας της πρόληψης είναι το υψηλό ιικό φορτίο της μητέρας, η ενδομήτρια αιματογενής διαπλακουντιακή μόλυνση, η γενετικώς καθορισμένη αδυναμία ανταπόκρισης του νεογνού στο αντιγόνο του εμβολίου και η μόλυνση από στελέχη του HBV με επιφανειακές γονιδιακές μεταλλαγές. Ο ιός μεταδίδεται με το θηλασμό, αλλά νεογνά που έχουν λάβει την προφυλακτική αγωγή που αναφέρθηκε, θηλάζουν κανονικά χωρίς κίνδυνο.³⁷ Ο κίνδυνος μετάδοσης με αμνιοκέντηση είναι μικρός. Η περιγεννητική μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας D είναι εξαιρετικά σπάνια.

Η εγκυμοσύνη δεν επηρεάζει γενικώς τη φυσική πορεία της χρόνιας HBV και HDV ηπατίτιδας. Αναφέρονται περιπτώσεις παρόξυνσης της χρόνιας ηπατίτιδας B στη λοχεία λόγω υποχώρησης της ανοσοκαταστολής της κύησης και αναγνώρισης από την T κυτταρική ανοσία του αυξημένου πολλαπλασιασμού του ιού.

Αναφορές από την άπω Ανατολή, συσχετίζουν τη χρόνια λοίμωξη της μητέρας με αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης διαβήτη κύησης, προωρότητας ή μειωμένης ανάπτυξης του εμβρύου.

Η χορήγηση αντιικών φαρμάκων κατά το 3ο τρίμηνο μειώνει το ιικό φορτίο και συνεπώς τον κίνδυνο μετάδοσης.³⁸ Η λαμβουδίνη χορηγούμενη σε μητέρες με πολύ υψηλά επίπεδα HBV DNA στο αίμα από την 36η εβδομάδα της κύησης μέχρι τον τοκετό, μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα της συνδυασμένης παθητικής – ενεργητικής ανοσοποίησης του εμβρύου για την πρόληψη της περιγεννητικής μετάδοσης του HBV.³⁹ Η λαμβουδίνη χορηγείται με ασφάλεια σε μητέρες με λοίμωξη με τον ιό της ανοσιακής ανεπάρκειας των ενηλίκων (HIV). Η Αμερικανική Food and Drug Administration (FDA) την κατατάσσει στα φάρμακα κατηγορίας C.⁴⁰ Στην ίδια κατηγορία ανήκει η εντεκαβίρη (δε συνιστάται λόγω περιορισμένων δεδομένων) και η τελμπουδίνη, ενώ η τενοφοβίρη είναι ακόμη ασφαλέστερη αφού κατατάσσεται στην κατηγορία B. Η απόφαση για αντιική αγωγή είναι εξατομικευμένη. Συνήθως χορηγείται μετά την 32η εβδομάδα σε γυναίκες με HBV DNA ιαίμια $>10^6$ ιικά γονιδιώματα/mL ή 20.000 IU/mL. Η χορήγηση αντιικής αγωγής δεν αντικαθιστά τον εμβολιασμό του νεογνού.

Δεν υπάρχει ομοφωνία για τις οδηγίες σε γυναίκα που λαμβάνει αντιική αγωγή με νουκλεοσιδικά/νουκλεοτιδικά ανάλογα και συλλαμβάνει. Εάν η ηπατική βλάβη δεν είναι προχωρημένη, θα μπορούσε να διακόψει τη θεραπεία, αφού δεν αναμένεται επιδείνωσή της κατά την εγκυμοσύνη. Τα αντιικά μπορεί να επαναχορηγηθούν με ασφάλεια στο 3ο τρίμηνο ή κατά τη λοχεία. Σε γυναίκες που παρουσιάζουν σοβαρή ηπατική βλάβη και δεν μπορούν να σταματήσουν τη θεραπεία, μπορούν να χορηγηθούν κατά την εγκυμοσύνη λαμβουδίνη (μεγάλη εμπειρία από τη χρήση της μέχρι τώρα) ή τενοφοβίρη (δραστικό, ασφαλές φάρμακο, ισχυρό, με μηδενική πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών). Δεν είναι ελεγμένη η ασφάλεια της χρήσης αντιικών φαρμάκων κατά το θηλασμό.

3.1.2. Χρόνια ηπατίτιδα C. Στην Ελλάδα, ο επιπολασμός της χρόνιας HCV λοίμωξης στις έγκυες γυναίκες υπολογίζεται σε περίπου 1–2%. Η εγκυμοσύνη δεν επηρεάζει τη φυσική πορεία της νόσου, αν και μπορεί να επιδεινώνει την ιστοπαθολογική βλάβη του ήπατος, μετά τον τοκετό, με την αποκατάσταση της σχετικής ανοσοκαταστολής της εγκυμοσύνης.⁴¹ Η εγκυμοσύνη εξελίσσεται κανονικά.⁴² Έχουν αναφερθεί αυξημένος κίν-

δυνος διαβήτη εγκυμοσύνης, χαμηλότερο βάρος και αυξημένος κίνδυνος εισαγωγών στη μονάδα νεογνών λόγω προωρότητας, πνευμονικών επιπλοκών και λοιμώξεων.⁴³

Ο ιός μεταδίδεται στα νεογνά κατά την ενδομήτρια ζωή, τον τοκετό (κυρίως κατά το στάδιο ρήξης των υμένων) ή σπανίως μετά τον τοκετό. Το ποσοστό περιγεννητικής μετάδοσης είναι υψηλότερο σε γυναίκες με ιαιμία $>10^6$ αντίγραφα/mL, αλλά πολύ μικρότερο από τη χρονία HBV λοίμωξη. Ο κίνδυνος μετάδοσης στο έμβρυο είναι πολύ μικρός (<5%), εκτός από τις περιπτώσεις συλλοίμωξης με τον HIV οπότε αυξάνει η ιαιμία (10%).⁴⁴⁻⁴⁶ Σε περιπτώσεις γυναικών αντι-HCV θετικών που το HCV RNA είναι μη ανιχνεύσιμο στον ορό, δεν υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης. Νεογνά που μολύνονται κατά τη γέννηση αναπτύσσουν συνήθως χρονία λοίμωξη χωρίς να εκδηλώσουν ίκτερο. Ο τύπος του τοκετού και ο θηλασμός δεν επηρεάζουν το ποσοστό μετάδοσης του ιού. Συνιστάται όμως, γυναίκες με θηλές που αιμορραγούν ή παρουσιάζουν έλκη να μη θηλάζουν.⁴⁷ Για την περαιτέρω μείωση της πιθανότητας μετάδοσης συνιστάται το 2ο στάδιο του τοκετού να διαρκέσει το λιγότερο δυνατόν (<6 ώρες). Δε χορηγείται στο νεογνό προληπτικώς γ-σφαιρίνη, ενώ δεν υπάρχει εμβόλιο. Η ανίχνευση του HCV RNA στον ορό του νεογνού ή του βρέφους ακολουθείται συχνά από εξαφάνισή του στους πρώτους 6 μήνες.⁴⁸ Επίσης, τα αντι-HCV αντισώματα μπορεί να μεταφερθούν παθητικά από τη μητέρα στο παιδί και να παραμείνουν για περίπου 12 μήνες. Για τους λόγους αυτούς, απαιτείται έλεγχος του βρέφους για ανίχνευση του HCV-RNA ή των αντι-HCV αντισωμάτων μετά το πρώτο έτος της ζωής ή, ακόμη καλύτερα, μετά τους 18-24 μήνες.

Στη χρόνια HCV λοίμωξη χορηγούνται θεραπευτικώς ιντερφερόνη-α και ριμπαβιρίνη. Η ριμπαβιρίνη είναι τερατογόνος και η χρήση της απαγορεύεται καθόλην την εγκυμοσύνη. Ανήκει στην κατηγορία X κατά το FDA (αντενδείκνυται η χρήση της). Γυναίκες ασθενείς ή ερωτικές σύντροφοι ανδρών ασθενών πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη για όσο χρονικό διάστημα χορηγείται η ριμπαβιρίνη και για 6 μήνες μετά τη διακοπή της.

Η ιντερφερόνη-α, δεν έχει τερατογόνο δράση σε ζώα-μοντέλα, ενώ σε δόσεις που ξεπερνούν κατά πολύ τη θεραπευτική, προκαλεί αποβολή του

εμβρύου. Λόγω της αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, η χρήση της κατά την εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται όταν το αναμενόμενο όφελος υπερβαίνει τον υποθετικό κίνδυνο. Ανήκει στη κατηγορία C κατά το FDA. Σε χορήγησή της σε έγκυες γυναίκες με αιματολογικά νεοπλασματικά νοσήματα δεν παρατηρήθηκαν ειδικές ανεπιθύμητες ενέργειες.⁴⁹ Επίσης, σε γυναίκες που ελάμβαναν ιντερφερόνη-α όταν συνέλαβαν, δε διαπιστώθηκαν προβλήματα στις ίδιες ή τα έμβρυα.⁵⁰ Παρόλ' αυτά, σε χρονία ιογενή ηπατίτιδα συνιστάται να μη χορηγείται ιντερφερόνη-α κατά την εγκυμοσύνη.

3.1.3. Αυτοάνοσες ηπατοπάθειες. Η αυτοάνοση ηπατίτιδα προσβάλλει συχνότερα το γυναικείο φύλο ανεξάρτητα από την ηλικία.⁵¹ Η νόσος αφορά κυρίως σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας, πολλές από τις οποίες εμφανίζουν αμηνόρροια ως συνέπεια της σοβαρής φλεγμονής του ηπατικού παρεγχύματος, που συχνά έχει εξελιχθεί σε κίρρωση κατά το χρόνο της διάγνωσης.⁵² Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή επανακτούν συχνά τη γονιότητά τους. Η διάγνωσή της βασίζεται στα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα, στην υπεργαμμασφαιριναιμία, στις νεκρωτικές και φλεγμονώδεις περιπυλαίες βλάβες του ηπατικού ιστού στην ιστολογική εξέταση και στην εντυπωσιακή, ταχύτατη και πλήρη ανταπόκριση στη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

Σε εγκυμονούσες με αυτοάνοση ηπατίτιδα, η κύηση μπορεί να επιπλακεί από προεκλαμψία, πρόωρο τοκετό, ελαττωμένο βάρος γέννησης του νεογνού ή γέννηση νεκρού εμβρύου. Η περιγεννητική και μητρική θνησιμότητα ανέρχονται σε ποσοστά 20-25% (συνήθως προ της 20ής εβδομάδας κύησης) και 14%, αντιστοίχως.⁵³

Στην εγκυμοσύνη, η πορεία της νόσου είναι απρόβλεπτη (βελτίωση,⁵⁴ επιδείνωση⁵⁵ ή αμετάβλητη). Μελέτες έχουν δείξει έξαρση της ηπατικής διαταραχής σε ποσοστό 12-30% των ασθενών κατά τη διάρκεια της κύησης και 12% μετά τον τοκετό.^{56,57} Οι εξάρσεις αποδίδονται σε επίδραση των ορμονών στην ανοσολογική απάντηση και συσχετίζονται με την παρουσία των αυτοαντισωμάτων SLA/LP και Ro/SSA. Έτσι, συνιστάται η εγκυμοσύνη μόνο σε καλώς ρυθμισμένες γυναίκες και πρέπει να γίνεται μόνο υπό στενή παρα-

κολούθηση κατά τη διάρκεια της κύησης και κατά τη λοχεία. Σε ασθενείς επαρκώς ρυθμισμένες με την ανοσοκατασταλτική αγωγή, η εγκυμοσύνη είναι καλώς ανεκτή και δεν επηρεάζει τη νόσο.

Θεραπευτικώς χορηγούνται ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (κορτικοστεροειδή και αζαθειοπρίνη). Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία επιβάλλεται να συνεχιστεί καθόλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στην ίδια δοσολογία, διότι ο κίνδυνος για παρόξυνση της νόσου, εάν διακοπεί η θεραπεία, είναι υψηλός. Η αντιμετώπιση των παροξύνσεων της νόσου γίνεται με χορήγηση ή αύξηση της δόσης των κορτικοειδών.

Η πρεδνιζόνη έχει τερατογόνο δράση σε ζώα αλλά δεν παρατηρήθηκε το ίδιο και στον άνθρωπο στη συνιστώμενη για αυτόν δοσολογία. Τα κορτικοστεροειδή είναι γενικώς ασφαλή (κατηγορία C κατά το FDA) με αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης στο νεογνό λυκοστόματος και φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας. Επίσης, έχουν συσχετισθεί με καθυστέρηση στην ανάπτυξη του εμβρύου και με χαμηλό βάρος γέννησης.

Η αζαθειοπρίνη έχει τερατογόνο δράση σε ζώα μοντέλα (ποντίκια και κουνέλια). Η αζαθειοπρίνη διαπερνά τον πλακούντα και μπορεί να προκαλέσει καθυστέρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης και ανοσοκαταστολή και να έχει μυελοτοξική δράση στο έμβryo ή το νεογνό – συνήθως όταν συνυπάρχει λευκοπενία στη μητέρα (Κατηγορία Δ κατά το FDA).⁵⁸ Προκαλεί επίσης βλάβες στα γεννητικά κύτταρα και μπορεί να οδηγήσει σε ελάττωση της βιωσιμότητας των σπερματοζωαρίων. Ο κίνδυνος όμως για γενετικές βλάβες ή αποβολές θεωρείται υπαρκτός μόνον σε υψηλές δόσεις του φαρμάκου. Όμως στον άνθρωπο χορηγούμενη σε χαμηλές δόσεις (1–2 mg/kg ημερησίως) δεν έχει τερατογόνο δράση και δεν προκαλεί βλάβη στις γονάδες και στο έμβryo. Έχουν περιγραφεί αναστρέψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες (λεμφοπενία, υπογαμμασφαιριναιμία και υποπλασία του θύμου αδένος). Έτσι, σε ασθενείς που ελάμβαναν αζαθειοπρίνη πριν από τη σύλληψη επιβάλλεται η διατήρηση της λήψης του φαρμάκου στην ίδια δοσολογία καθόλη τη διάρκειά της.

Η πρωτοπαθής χολική κίρρωση είναι χρονία χολοστατική νόσος που οδηγεί σε καταστροφή των ενδοηπατικών χοληφόρων. Η εγκυμοσύνη σε ασθενείς με πρωτοπαθή χολική κίρρωση εί-

ναι σπάνια, καθώς οι πλείστες βρίσκονται στην εμμηνόπαυση. Η επίδραση της κύησης σε νεαρές γυναίκες που πάσχουν από τη νόσο φαίνεται να ποικίλει σημαντικά. Η νόσος συνοδεύεται από μειωμένη γονιμότητα, αμηνόρροια, αυτόματες αποβολές, ενδομητρίωση και πρώιμη ωθηκική ανεπάρκεια. Έξαρση της νόσου μπορεί να παρουσιασθεί στους πρώτους 3 μήνες μετά τον τοκετό. Στο 50% των περιπτώσεων έχει αναφερθεί επιδείνωση της χολόστασης και του κνησμού τα οποία υφίστανται μετά το πέρας της κύησης.⁵⁹ Σε άλλες περιπτώσεις η χολόσταση βελτιώνεται με την εγκυμοσύνη.⁶⁰ Εξάλλου, μετά τον τοκετό μπορεί να εκδηλωθεί βασανιστικός κνησμός. Για τον κνησμό χορηγούνται αντιισταμινικά ή/και χολεστυραμίνη. Το άρκτοδεοξυχολικό οξύ μπορεί να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης ή και πριν τη σύλληψη, αφού έχει χρησιμοποιηθεί και στη χολόσταση της εγκυμοσύνης χωρίς να εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες⁶¹ (κατηγορία Β κατά το FDA, χαμηλός κίνδυνος). Η κύηση είναι ασφαλής για το έμβryo.

Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα είναι χρόνιο χολοστατικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή, ίνωση και καταστροφή των ενδο- και εξω-ηπατικών χοληφόρων. Η κύηση σε γυναίκες με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα δεν έχει αρνητική επίδραση στην πορεία της νόσου και στην ανάπτυξη του παιδιού.⁶² Εάν χρειασθεί, μπορεί να αφαιρεθούν ενδοσκοπικώς χοληδοχόλιθοι ή να λυθούν συμφύσεις.⁶³

3.1.4. Νόσος του Wilson. Η νόσος του Wilson (ηπατοφακοειδής εκφύλιση) είναι σπάνια κληρονομούμενη με τον υπολειπόμενο χαρακτήρα διαταραχή της ηπατικής απέκκρισης του χαλκού προς το χοληφόρο σύστημα, που οδηγεί σε εναπόθεση χαλκού στο ήπαρ, στον εγκέφαλο και στους νεφρούς.⁶⁴ Οι ασθενείς, όταν εκδηλώσουν συμπτώματα, παρουσιάζουν ίκτερο, μεγάλη αύξηση των τρανσαμινασών, αιμολυτική αναιμία με αρνητική αντίδραση Coombs και χαμηλές τιμές αλκαλικής φωσφατάσης. Γυναίκες που πάσχουν από τη νόσο Wilson και παραμένουν χωρίς θεραπεία εμφανίζουν στις περισσότερες περιπτώσεις αμηνόρροια και έλλειψη γονιμότητας. Όμως, αντιμετωπιζόμενες έγκαιρα, με την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή, επανακτούν σύντομα τη γονιμότητά τους. Στις γυναίκες με γνωστή νόσο του

Wilson, τα επίπεδα του χαλκού και της κυανοπλασμίνης στον ορό αυξάνουν, χωρίς θεραπεία, κατά την εγκυμοσύνη συσχετιζόμενα με έξαρση των συμπτωμάτων της νόσου. Εξάλλου, χωρίς θεραπεία, παρουσιάζονται αυτόματες αποβολές που αποδίδονται στην εναπόθεση χαλκού στη μήτρα.^{65,66}

Η κύηση σε ασθενείς με νόσο του Wilson έχει συνήθως επιτυχή έκβαση εάν δε συνδυάζεται με επιπλοκές, όπως π.χ. πυλαία υπέρταση ή ηπατική ανεπάρκεια, στην προ της σύλληψης περίοδο. Ο κίνδυνος περιγεννητικών επιπλοκών όπως η προεκλαμψία, η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου ή η γέννηση νεκρού εμβρύου είναι υπαρκτός. Γι' αυτό το λόγο οι ασθενείς πρέπει να βρίσκονται υπό συνεχή και επισταμένο έλεγχο. Η εκδήλωση της νόσου Wilson κατά την εγκυμοσύνη με αιμόλυση ή ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να διαγνωσθεί λανθασμένα ως σύνδρομο HELLP ή οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης.

Θεραπευτικώς επιβάλλεται να ακολουθείται δίαιτα με περιορισμό χαλκού αν και η αξία της είναι μικρή. Η D-πενικιλλαμίνη στη δοσολογία που χορηγείται δεν είναι τερατογόνος. Εντούτοις, έχουν περιγραφεί στα νεογνά επιδερμόλυση, μικρογναθία, χαμηλή θέση ώτων ή βουβωνοκήλες.⁶⁷ Ανήκει στη κατηγορία Δ κατά το FDA (προκαλεί εμβρυοπάθεια, αλλά η θεραπεία πρέπει να συνεχισθεί, αφού οι κίνδυνοι από τη διακοπή της είναι μεγαλύτεροι). Εναλλακτικό φάρμακο είναι η τριεντίνη, νεότερο χηλοειδές, που έχει τερατογόνο δράση στα ζώα.^{68,69} Ανήκει στη κατηγορία C κατά το FDA (περιορισμένα δεδομένα με πιθανότητα τοξικότητας). Η θεραπεία με D-πενικιλλαμίνη ή άλλον χηλοειδή παράγοντα πρέπει να συνεχίζεται καθόλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στην καταλληλότερη δοσολογία. Η διακοπή της θεραπείας έχει αρνητικές συνέπειες στη μητέρα (οξεία ηπατική ανεπάρκεια) ή στο έμβρυο (π.χ. χαμηλό βάρος γέννησης). Περισσότερες από 150 γυναίκες που ελάμβαναν πενικιλλαμίνη και 20 που ελάμβαναν τριεντίνη είχαν εγκυμοσύνες χωρίς προβλήματα. Ο ψευδάργυρος μπορεί να χορηγείται χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο.⁷⁰

3.1.5. Κίρρωση ήπατος. Η εγκυμοσύνη σε κίρρωτικές γυναίκες ήταν ασυνήθης, γιατί η νόσος συνήθως προσβάλλει μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Επιπλέον, η κίρρωση του ήπατος σχετίζεται (στο 50%) με αυξημένη συχνότητα μηνορραγίας, ολιγομηνόρροιας, ελαττωμένης libido, υπογονιμότητας και πρώιμη εμμηνόπαυση (δευτεροπαθής αμηνόρροια).^{71,72} Οι παραπάνω εκδηλώσεις οφείλονται σε διαταραχή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης (μειωμένη έκκριση ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης, γοναδοτροφικών ορμονών από τον υποθάλαμο με συνοδό υπερπρολακτιναιμία), στις εκτεταμένες πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις, στην υποθρεψία (οφείλεται στην ανορεξία, ή στη δίαιτα χαμηλού λευκώματος) ή/και στην αιτία της κίρρωσης (αλκοολική, αυτοάνοση)⁷³. Έτσι, τα ανδρογόνα δευδροεπιανδροστερόνη και ανδροστενδιόνη παρακάμπτοντας τον ηπατικό ηθμό μέσω των πυλαιοσυστηματικών αναστομώσεων υφίστανται μετατροπή σε οιστρογόνα στην περιφέρεια προκαλώντας θηλεοποίηση των αρρένων κίρρωτικών ασθενών και μείωση των γοναδοτροφικών ορμονών στις γυναίκες.⁷⁴⁻⁷⁶ Επίσης, χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης και υψηλά επίπεδα προλακτίνης έχουν παρατηρηθεί συχνά σε γυναίκες με κατάχρηση αλκοόλης και καταλήγουν σε αμηνόρροια ή πρώιμη εμμηνόπαυση. Αντιθέτως, οι γυναίκες με προηπατική πυλαία υπέρταση (χωρίς κίρρωση του ήπατος) έχουν φυσιολογική γονιμότητα.⁷⁷

Γενικώς, επιπλοκές εμφανίζονται περίπου στο ήμισυ των εγκύων γυναικών με ηπατική κίρρωση. Οι κυριότερες εξ αυτών είναι η πυλαία υπέρταση (κίρσοι οισοφάγου, πυλαία γαστροπάθεια), η ηπατική ανεπάρκεια (ηπατική εγκεφαλοπάθεια, υπογλυκαιμία, διαταραχές πήκτικότητας), η κολπορραγία, η ρήξη ανευρύσματος της σπληνικής αρτηρίας, η ηπατική εγκεφαλοπάθεια, ο ασκίτης, η νεφρική ανεπάρκεια, η υποθρεψία, ο διαβήτης, οι λοιμώξεις και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η κίρρωση δεν αποτελεί αντένδειξη για τη συνέχιση της εγκυμοσύνης, αφού η ίδια η εγκυμοσύνη δεν έχει αρνητική κλινική επίδραση σε καλώς αντιρροπούμενη κίρρωση ή ακόμη και σε ήπια πυλαία υπέρταση. Η μητρική θνητότητα στην κίρρωση του ήπατος εξαρτάται από τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου και όχι από την αιτιολογία της, ανερχόμενη στο 10,5%. Έτσι, σε γυναίκες με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (ασκίτη, εγκεφαλοπάθεια ή ίκτερο) επιβάλλεται η έγκαιρη διακοπή της εγκυμοσύνης.

Παροδικά, μικρούς οισοφαγικούς κισούς εμφανίζουν τα 2/3 των υγιών γυναικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η πίεση στην πυλαία φλέβα αυξάνεται κατά την εγκυμοσύνη ως αποτέλεσμα του αυξημένου όγκου αίματος και της αυξημένης ροής στην πυλαία κυκλοφορία, ενώ η αιματική ροή στην άζυγο φλέβα είναι επίσης αυξημένη λόγω της πίεσης από την εγκύμονα μήτρα στην κάτω κοίλη φλέβα. Κατά τη διάρκεια του τοκετού οι πιέσεις στην πυλαία φλέβα αυξάνονται πολύ περισσότερο. Έτσι, προϋπάρχοντες οισοφαγικοί κισοί μπορεί να αυξηθούν σε μέγεθος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επιπρόσθετα, η ανάπτυξη εμβryo-πλακουντιακής κυκλοφορίας ευνοεί την ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης και ρήξης των κισών οισοφάγου. Η πυλαία υπέρταση υποδηλώνει αυξημένο για τη μητέρα κίνδυνο κισσορραγίας, ηπατικής ανεπάρκειας, εγκεφαλοπάθειας, ίκτερου, καχεξίας και ανευρύσματος της σπληνικής αρτηρίας. Η μητρική θνησιμότητα σε πυλαία υπέρταση ανέρχεται σε 18–50% όταν συνυπάρχει κίρρωση του ήπατος και μειώνεται στο 2–6% όταν η κίρρωση απουσιάζει (προηπατική). Κισσορραγία επιπλέκει το 25% των κυήσεων σε έδαφος κίρρωσης, ενώ μπορεί να φθάσει το 75% όταν οι κισοί προϋπάρχουν της κύησης, με θνητότητα 18–50%. Ο κίνδυνος θανατηφόρου αιμορραγίας εξαρτάται από την αιτιολογία της πυλαίας υπέρτασης και τη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου. Η κισσορραγία μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε στάδιο της κύησης, είναι όμως συχνότερη στο β' και γ' τρίμηνο με αποκορύφωμα κατά τον τοκετό λόγω της αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης.

Η άμεση αντιμετώπιση της αιμορραγίας πρέπει να στοχεύει στην επίτευξη της αιμοδυναμικής σταθερότητας της ασθενούς με μεταγγίσεις παραγώγων αίματος, ενδοσκοπικό έλεγχο, επιπωματισμό με αεροθάλαμο, επείγουσα ενδοσκοπική απολίνωση των κισών⁷⁸ ή έγχυση σκληρυντικών ουσιών (πολιδοκανόλης, απόλυτης αιθανόλης ή άλλων-θεραπεία εκλογής,^{79–83} σε αυτούς καθώς και ενδοφλέβια έγχυση αγγειοσυσταλτικών ουσιών (βαζοπρεσίνη, τερλιπρεσίνη, σωματοστατίνη).^{84–87} Η επείγουσα απολίνωση κισών και η σκληροθεραπεία ελέγχουν το 90–100% των οξέων αιμορραγικών επεισοδίων στο γενικό πληθυσμό και βελτιώνουν την επιβίωση.^{88,89} Οι προγραμματισμένες συνεδρίες προλαμβάνουν τα

επόμενα επεισόδια. Η υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο τοποθέτηση διασφαγιτιδικής ενδοηπατικής πυλαιοσυστηματικής ενδοπρόθεσης (transjugular intrahepatic porto-systemic stent) έχει επιτυχώς χρησιμοποιηθεί σε εξαιρετικές περιπτώσεις με ανθεκτική στη θεραπεία κισσορραγία, με κίνδυνο του εμβρύου από την ακτινοβολία. Ο συνδυασμός αγγειοδραστικών ουσιών με επείγουσα ενδοσκοπηση φαίνεται ότι έχει σημαντικά τεχνικά πλεονεκτήματα για τον ενδοσκοπό, αφού η αιμορραγία ελαττώνεται με ταυτόχρονο καθαρισμό του οπτικού πεδίου.

Η βαζοπρεσίνη είναι αγγειοσυσταλτική ουσία που πρέπει να χρησιμοποιείται ως έσχατο μέσο αφού προκαλεί σπασμό των αρτηριδίων και αποκόλληση του πλακούντα. Συμβάματα όπως εμφράγματα μυοκαρδίου, περιφερική ισχαιμία, ή υπέρταση έχουν σχετισθεί με τη χρήση του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες. Στο έμβryo μπορεί να προκαλέσει νέκρωση ή ακρωτηριασμό δακτύλου ή ολόκληρου μέλους. Ανήκει στη κατηγορία X κατά το FDA (αντενδείκνυται η χρήση της). Εκφράζονται φόβοι για τη χρήση της τερλιπρεσίνης στην κύηση λόγω πιθανής μείωσης της αιμάτωσης του πλακούντα και αυξημένου κινδύνου αποκόλλησης του πλακούντα.

Για την ασφάλεια της χρήσης της σωματοστατίνης δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα στοιχεία. Η οκτρεοτίδη είναι ανάλογο της σωματοστατίνης που ελαττώνει την πίεση στην πυλαία και ελέγχει την αιμορραγία κισών. Ανήκει στην Κατηγορία Β κατά το FDA (πιθανώς ασφαλές, με περιορισμένα δεδομένα). Εκτός εγκυμοσύνης δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση της. Στην εγκυμοσύνη όμως τα στοιχεία είναι ανεπαρκή.

Γυναίκες, σε κύηση με πυλαία υπέρταση έχουν κίνδυνο ρήξης ανευρύσματος σπληνικής αρτηρίας σε ποσοστό 2–3%.⁹⁰ Στο 70% των περιπτώσεων, η ρήξη γίνεται στο 3ο τρίμηνο της κύησης.⁹¹ Συμπτώματα προειδοποιητικά για πιθανή ρήξη, όπως άλγος αριστερού υποχονδρίου, ναυτία ή συγκοπτικό επεισόδιο πριν το οξύ αιμορραγικό συμβάν, είναι ασυνήθη. Η μητρική και εμβρυϊκή θνησιμότητα ανέρχονται σε ποσοστά 70% και 80% αντίστοιχα. Η διάγνωση βασίζεται σε CT έλεγχο και σε απλή ακτινογραφία κοιλίας που μπορεί να αναδείξει ασβεστοποιημένο δακτύλιο

στο αριστερό άνω τεταρτημόριο της κοιλίας. Η θεραπεία περιλαμβάνει μεταγγίσεις παραγώγων αίματος και ανοιχτή λαπαροτομία με απολίνωση του ανευρύσματος και πιθανόν σπληνεκτομή.

Εκδήλωση ηπατικής ανεπάρκειας έχει παρατηρηθεί στο 24% περίπου των ασθενών με κίρρωση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η θνησιμότητα είναι υψηλή (το 1/3 των ασθενών καταλήγει μέσα σε 48 ώρες) και η κατάσταση χρήζει επείγουσας αντιμετώπισης. Η μόνη αποτελεσματική θεραπεία είναι η μεταμόσχευση ήπατος.⁹²

Ο ασκίτης είναι ασυνήθης στην εγκυμοσύνη λόγω της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης. Σε εμφάνιση ασκίτη στην εγκυμοσύνη, συνιστάται περιορισμός του άλατος και χρήση διουρητικών.

Σε γενικές γραμμές πρέπει να προτείνεται περιορισμός άλατος όταν υπάρχει ασκίτης και δίαιτα πλούσια σε αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου και σύνθετους υδατάνθρακες για διατήρηση του ισοζυγίου του αζώτου, ώστε να ικανοποιούνται οι θερμιδικές ανάγκες της εγκυμοσύνης.

Σε κίρρωτικές γυναίκες, ο κίνδυνος προωρότητας του νεογνού, αυτόματης αποβολής και περιγενετικού θανάτου είναι αυξημένος. Το 50% των κήσεων που επιπλέκονται από αιμορραγία πεπτικού προκαλούν ελλιπή ανάπτυξη του εμβρύου. Η επίδραση της κίρρωσης στο έμβρυο εξαρτάται από τη θρέψη και τη γενικότερη κατάσταση της υγείας της μητέρας κυρίως δε από το αν έχει μεγάλη αιμορραγία ή εξάρτηση από ουσίες. Σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση που συνεχίζουν την κατάχρηση αλκοόλ, μπορεί να αναπτυχθεί με μεγάλη πιθανότητα το σύνδρομο εμβρυϊκού αλκοολισμού, ενώ η περιγεννητική θνησιμότητα μπορεί να φθάσει το 18%.

Τα τελευταία χρόνια, η βελτίωση στη θεραπευτική αντιμετώπιση των κίρρωτικών ασθενών έχει αυξήσει τις περιπτώσεις εγκυμοσύνης. Καθόλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι επιβεβλημένος ο τακτικός έλεγχος της κατάστασης υγείας μητέρας και εμβρύου ανά 2–4 εβδομάδες. Εάν εκδηλωθεί ηπατική ανεπάρκεια επιβάλλεται η άμεση διακοπή της κύησης. Οι κίρρωτικές γυναίκες πρέπει να ελέγχονται με γαστροσκόπηση για την παρουσία κισμών οισοφάγου. Περίδεση των κισμών μπορεί να επιχειρηθεί εάν είναι μεγάλοι. Η χρήση της προπρανολόλης για χρόνια μείωση της

πυλαίας υπέρτασης είναι ασφαλής αλλά μπορεί να συνοδευθεί από καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου, εμβρυϊκή βραδυκαρδία και υπογλυκαιμία (κατηγορία C κατά το FDA για το 1ο τρίμηνο, και B για το 2ο/3ο). Η νεφρική λειτουργία πρέπει επίσης να συνεκτιμάται όταν εμφανίζονται σημεία ηπατικής ανεπάρκειας. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος της ανάπτυξης του εμβρύου, είναι χρήσιμος, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα αιματέμεση ή υπό ανοσοκαταστολή ή υπό θεραπεία με β-ανασταλτές.

Ο τύπος του τοκετού δε θα πρέπει να επηρεάζεται από την ηπατική νόσο της μητέρας. Φυσιολογικός τοκετός πρέπει να επιλέγεται όπου δεν υπάρχει αντένδειξη. Η καισαρική τομή επιλέγεται όταν υπάρχουν μεγάλοι κισσοί, για την πρόληψη της ρήξης τους.⁹³ Η καισαρική τομή επιβάλλεται μόνον όταν υπάρχει γυναικολογική ένδειξη ή όταν υπάρχει ταχεία επιδείνωση της αιμοδυναμικής κατάστασης της μητέρας, αφού η νοσηρότητα της λαπαροτομίας είναι σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με κίρρωση ή πυλαία υπέρταση.⁹⁴ Η επίπτωση επιλόχειας λοίμωξης είναι αυξημένη μετά την καισαρική τομή.

Στην εγκυμοσύνη συμβαίνει σημαντική αγγειακή συμφόρηση η οποία επιτείνεται με την πυλαία υπέρταση και την ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας. Έτσι, επισκληρίδιες, οσφυϊκές, παρασπονδυλικές και άζυγοι φλέβες συνήθως διογκώνονται ανώμαλα αυξάνοντας τον κίνδυνο συστηματικής απορρόφησης τοπικών αναισθητικών παραγόντων. Επίσης, η σοβαρή θρομβοπενία μπορεί να αποτελεί αντένδειξη για οποιαδήποτε περιοχική αναισθησία. Προτιμάται η επισκληρίδιος αναισθησία για την αποφυγή αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσεως και της πυλαίας υπέρτασης με τη δοκιμασία Valsalva κατά τον τοκετό ή τον πόνο. Ενδοραχιαία ή γενική αναισθησία πρέπει να αποφεύγονται λόγω αυξημένης πιθανότητας υπότασης και κινδύνου εκδήλωσης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

Υπάρχει κίνδυνος (16–25%) εκδήλωσης αιμορραγίας μετά τον τοκετό που οφείλεται σε θρομβοπενία, ελαττωμένη σύνθεση των παραγόντων V και VII και σε έλλειψη βιταμίνης K.⁹⁵

Ο θηλασμός πρέπει να ενθαρρύνεται όταν δεν υπάρχει άλλη αντένδειξη.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η αμηνόρροια χαρακτηρίζει την κίρρωση του ήπατος τελικού σταδίου. Όμως, γυναίκες με καλά διατηρημένη ηπατική λειτουργία μπορούν να τεκνοποιήσουν. Σε γυναίκες με χρόνια ηπατίτιδα ή κίρρωση που επιμένουν ότι δεν τους ταιριάζουν άλλες μέθοδοι αντισύλληψης (π.χ. προφυλακτικό), συνιστάται η χρήση χαμηλής δόσεως οιστρογόνων ή μόνο προγεστερόνης, εφόσον ο έλεγχος της συνθετικής ικανότητας του ήπατος (χρόνος προθρομβίνης, λευκωματίνες) είναι φυσιολογικός και δεν υπάρχει ασκίτης, ίκτερος ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια, πάντοτε με στενή παρακολούθηση για την εκδήλωση ανεπιθύμητης ενέργειας. Τα οιστρογόνα έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της ηπατικής οστεοδυστροφίας σε γυναίκες με πρωτοπαθή χολική κίρρωση χωρίς να παρατηρηθεί αυξημένη ηπατοτοξικότητα.⁹⁶ Επίσης, τακτική χορήγηση ορμονικής υποκατάστασης γίνεται σε γυναίκες με δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση σε έδαφος αιμοσφαιρινοπάθειας (π.χ. ομόζυγη μεσογειακή αναιμία) με ή χωρίς συνυπάρχουσα χρόνια ιογενή λοίμωξη (π.χ. χρόνια ηπατίτιδα C). Είναι ασφαλέστερη η χορήγηση των οιστρογόνων με διαφορετική από την εντερική οδό χορήγησης (π.χ. διαδερμικός) λόγω της αποφυγής του άμεσου μεταβολισμού τους από το ήπαρ.

3.1.6. Υπερχοληρυθριναιμίες. Στις συγγενείς υπερχοληρυθριναιμίες, η εγκυμοσύνη έχει ποικίλη επίδραση. Στο σύνδρομο Gilbert η κύηση δεν επιτείνει την έμμεση υπερχοληρυθριναιμία.⁹⁷

Το σύνδρομο Griggler-Naggar διακρίνεται σε δύο τύπους: Τον τύπο I, ο οποίος χαρακτηρίζεται από υψηλότατη θνησιμότητα και έτσι οι ασθενείς δε φθάνουν συνήθως σε αναπαραγωγική ηλικία και τον τύπο II. Το σύνδρομο Griggler-Naggar II δε φαίνεται να ενέχει κινδύνους για τις μητέρες κατά τη διάρκεια της κύησης. Το έμβρυο είναι ανθεκτικό στα υψηλά επίπεδα έμμεσης χοληρυθρίνης της μητέρας, ενώ το νεογνό θα χρειαστεί θεραπεία για την υπερχοληρυθριναιμία του.⁹⁸ Η θεραπεία με φαινοβαρβιτάλη δεν έχει μελετηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αν και ενέχει κινδύνους και συχνά δε συστήνεται.

Στο σύνδρομο Dubin-Jonson ο ίκτερος αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στο 54% περίπου των περιπτώσεων και συνήθως επανέρχεται σε συνήθη επίπεδα μετά τον τοκετό. Εντούτοις,

έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις όπου ο ίκτερος αυξήθηκε μόνον μετά τον τοκετό.⁹⁹

Στην καλοήγη υποτροπιάζουσα ενδοηπατική χολόσταση (νόσος του Summerskill) αναπτύσσεται συχνά ίκτερος κατά την κύηση που υποχωρεί χωρίς ειδική αγωγή.

3.1.7. Πορφυρία. Οι πορφυρίες είναι κληρονομικές διαταραχές του μεταβολισμού των πορφυρινών με αποτέλεσμα την αυξημένη εναπόθεσή τους στους ιστούς και αποβολή τους στα ούρα. Η ομάδα των ηπατικών πορφυριών περιλαμβάνει την οξεία διαλείπουσα, τη μεικτή, την όψιμη δερματική πορφυρία και την κληρονομική κοπροπορφυρία. Τα αυξημένα οιστρογόνα μπορεί να μετατρέψουν τη νόσο από λανθάνουσα σε έκδηλη.

Η όψιμη δερματική πορφυρία είναι η συχνότερη διαταραχή του μεταβολισμού της αίμης σε Ευρώπη και Αμερική. Χαρακτηρίζεται κυρίως από δερματικές εκδηλώσεις όπως φωτοευαισθησία ή υπέρχρωση του δέρματος και εκσεσημασμένη άθροιση και αποβολή ουροπορφυρίνης και κοπροπορφυρινών. Μπορεί να πρωτοεμφανισθεί κατά την εγκυμοσύνη.^{100,101} Από τις ελάχιστες περιπτώσεις εγκυμοσύνης επί εδάφους όψιμης δερματικής πορφυρίας που έχουν αναφερθεί διεθνώς, είναι γνωστό ότι η κύηση μπορεί να προκαλέσει έξαρση στις δερματικές βλάβες ιδίως στο πρώτο τρίμηνο.

Ασθενείς με μεικτή ή διαλείπουσα πορφυρία καθώς και κληρονομική κοπροπορφυρία μπορεί να εμφανίσουν οξείες πορφυρικές προσβολές με αποτέλεσμα καθυστέρηση στην ενδομήτρια ανάπτυξη του κυήματος ή σπανιότερα θάνατο της μητέρας.¹⁰² Έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις οξείας πορφυρίας σε κυήσεις που εξελίχθηκαν εντελώς φυσιολογικά. Πάντως, η ναυτία και ο έμετος της εγκυμοσύνης σε συνδυασμό με την αντιεμετική αγωγή μπορεί να επιτείνουν την εκδήλωση οξείας διαλείπουσας πορφυρίας.¹⁰³

3.1.8. Νεοπλάσματα ήπατος. Η συχνότητα ανεύρεσης καλοήθων εστιακών βλαβών του ήπατος έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια λόγω της ευρείας χρήσης των απεικονιστικών μεθόδων (U/S, CT, MRI). Η πλειονότητά τους ανιχνεύεται τυχαία σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δημιουργώντας συ-

χνά προβλήματα διαφορικής διάγνωσης και θεραπευτικής παρέμβασης.

3.1.8.1. Ηπατικά αδενώματα. Τα ηπατικά αδενώματα είναι σπάνια καλοήγη επιθηλιακής προέλευσης νεοπλάσματα που αναπτύσσονται σε κατά τα άλλα φυσιολογικό ήπαρ. Σε γυναίκες οι οποίες ποτέ δεν έκαναν χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, η ετήσια επίπτωση είναι περίπου 1 περίπτωση στο εκατομμύριο και αυξάνεται σε 30–40 ανά εκατομμύριο σε μακρόχρονη χρήση αντισυλληπτικών δισκίων. Παρατηρούνται κυρίως σε νέες γυναίκες (20–45 ετών), εντοπίζονται συνήθως στο δεξιό λοβό, είναι μονήρη σε ποσοστό 70–80%, το μέγεθός τους κυμαίνεται στις διάφορες περιγραφές από 1–30 cm και η πρόγνωσή τους ποικίλλει. Μπορεί να επιπλακούν από αυτόματη αιμορραγία, ρήξη και κακοήγη μετατροπή.¹⁰⁴

Τα ηπατικά αδενώματα έχουν συσχετισθεί ισχυρά με τη χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, με τα αναβολικά ανδρογόνα, με γλυκογονιάσεις και λιγότερο με την εγκυμοσύνη. Συσχετίζονται με τη δόση και τη διάρκεια της λήψης των οιστρογόνων ή ανδρογόνων. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος είναι σε γυναίκες μεγαλύτερες των 30 ετών που έχουν λάβει αντισυλληπτικά δισκία με υψηλή δόση οιστρογόνου συνήθως για περισσότερο από 25 μήνες.^{105,106} Η πραγματική επίπτωση των αδενωμάτων στην κύηση και η υποστροφή τους μετά τον τοκετό δεν είναι γνωστά. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ρήξης ηπατικών αδενωμάτων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με σημαντικό ποσοστό μητρικής και εμβρυϊκής θνητότητας.

Η πλειονότητα των ηπατικών αδενωμάτων είναι ασυμπτωματικά και ανευρίσκονται τυχαία σε απεικονιστικό έλεγχο που διενεργείται για διερεύνηση άλλου αιτίου. Μπορεί όμως να εκδηλωθούν κλινικώς με άλγος στο επιγάστριο ή στο δεξιό υποχόνδριο (αντανακλά συνήθως τη διάταση της κάψας του ήπατος, ενδο-ογκική αιμορραγία ή νέκρωση του όγκου) ή/και με ψηλαφητή μάζα. Σπανιότερα, μπορεί να εκδηλωθεί ξαφνικό έντονο άλγος και ολιγαιμική καταπληξία (λόγω ρήξης στην περιτοναϊκή κοιλότητα-αιμοπεριτόναιο). Ο πραγματικός κίνδυνος αιμορραγίας των ηπατικών αδενωμάτων είναι δύσκολο να εκτιμηθεί αλλά η παρουσία συμπτωμάτων, τα πολλαπλά αδενώματα και η υποκάψια εντόπισή τους υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο.

Ο βιοχημικός έλεγχος του ήπατος είναι συνήθως φυσιολογικός, ενώ αύξηση της γGT και της ALP παρατηρείται σε ασθενείς με μεγάλα ή πολλαπλά αδενώματα ή ενδοογκική αιμορραγία.

Ασυμπτωματικά αδενώματα με διάμετρο <5 cm πρέπει να αντιμετωπίζονται συντηρητικά (π.χ. με διακοπή λήψης αντισυλληπτικών) και να παρακολουθούνται με υπερηχογραφήματα κατά τη διάρκεια της κύησης.¹⁰⁷

Σε αδενώματα με διάμετρο >5 cm και με συμπτωματολογία συστήνεται χειρουργική εκτομή λόγω του υψηλού κινδύνου ρήξης του όγκου. Για τα πολυεστιακά αδενώματα η αντιμετώπιση είναι πιο περίπλοκη. Το 2ο τρίμηνο της κύησης είναι το καταλληλότερο χρονικό διάστημα για χειρουργικές επεμβάσεις, καθώς οι κίνδυνοι είναι μικρότεροι τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί. Η κύηση και ο τοκετός είναι συνήθως επιτυχή μετά την εκτομή του όγκου.¹⁰⁸ Η εγκυμοσύνη και η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων πρέπει να αποφεύγονται κατά το δυνατόν μετά από χειρουργική εκτομή αδενωμάτων, αφού υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υποτροπών.

3.1.8.2. Εστιακή οξώδης υπερπλασία. Πρόκειται για μη νεοπλασματικές ογκόμορφες αλλοιώσεις που είναι αποτέλεσμα απώλειας ηπατικού ιστού είτε λόγω ηπατοκυτταρικής νέκρωσης είτε λόγω ηπατικής εκτομής. Αυτή η απώλεια διεγείρει τη δράση ηπατοτροφικών παραγόντων που αναλαμβάνουν την αναγέννηση του ηπατικού ιστού.¹⁰⁹ Είναι λιγότερο οιστρογονοεξαρτώμενες και πολύ σπάνια μπορεί να προκαλέσουν ρήξη του ήπατος κατά την εγκυμοσύνη.

3.1.8.3. Αιμαγγειώματα ήπατος. Τα σπληνγγώδη αιμαγγειώματα είναι καλοήγη νεοπλάσματα μη επιθηλιακής προέλευσης. Είναι οι συχνότεροι ηπατικοί όγκοι με συχνότητα 0,4–20% σε νεκροτομικούς και 2% περίπου σε απεικονιστικούς ελέγχους. Η συχνότητά τους σε έγκυες γυναίκες δεν έχει εκτιμηθεί επαρκώς.¹¹⁰ Η αιτιολογία των ηπατικών αιμαγγειωμάτων δεν έχει πλήρως κατανοηθεί. Η επικρατούσα άποψη είναι ότι πρόκειται για συγγενείς αγγειακές διαμαρτίες ή αμαρτώματα που μεγαλώνουν κυρίως λόγω εκτασίας παρά λόγω υπερπλασίας ή υπερτροφίας. Πιθανά υπάρχει κάποια επίδραση των στεροειδών ορμονών στην ανάπτυξή τους όπως καταδεικνύεται από την αύξηση του μεγέθους τους κατά τη χορήγηση οι-

στρογόνων και προγεστερόνης, καθώς και από την υποστροφή τους μετά τη διακοπή της ορμονικής λήψης.¹¹¹ Όμως, υποδοχείς οιστρογόνων δεν έχουν ανευρεθεί σε όλες τις περιπτώσεις, ενώ αύξηση του μεγέθους τους έχει παρατηρηθεί και σε απουσία χορήγησης οιστρογόνων καθώς και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.¹¹²

Τα περισσότερα αιμαγγειώματα είναι ασυμπτωματικά, αν και κάποια μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα ή σημεία κοιλιακής μάζας, απόφραξης, ρήξης με θρομβοπενία ή υποϊνωδογοναιμία.¹¹³

Η διάγνωσή τους βασίζεται σε διάφορες απεικονιστικές μεθόδους, όπως το υπερηχογράφημα με ή χωρίς ενδοφλέβιο σκιαγραφικό ενισχυτή της ηχογένειας, η αξονική και μαγνητική τομογραφία, και η αγγειογραφία.

Σπανιότατα, τα αιμαγγειώματα αυξάνουν σε μέγεθος ή ρήγνυνται κατά την εγκυμοσύνη. Ο κίνδυνος ρήξης τους ή άλλων επιπλοκών αποδίδεται στην αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης κατά την κύηση και στους εμέτους που συχνά τη συνοδεύουν. Η ρήξη και η αιμορραγία μπορεί να ελεγχθεί με διαδερμικό αρτηριακό εμβολισμό.

3.1.8.4. Ηπατοκυτταρικός καρκίνος. Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) στην εγκυμοσύνη είναι ακόμη σπανιότερος και τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι εξαιρετικά περιορισμένα. Τρεις είναι οι βασικοί παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτό: (α) το γεγονός ότι η συχνότητα της νόσου είναι μεγαλύτερη στους άρρενες, (β) η προχωρημένη ηλικία εμφάνισής του στις γυναίκες και (γ) η μειωμένη γονιμότητα των γυναικών με ηπατική κίρρωση που αποτελεί τον κύριο προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη ΗΚΚ.¹¹⁴

Η μακροχρόνια λήψη αντισυλληπτικών δισκίων συνδυάζεται με αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ. Η εγκυμοσύνη έχει δυσμενή επίδραση στην πρόγνωση της νόσου, αφού η μέση επιβίωση εγκύων γυναικών με ΗΚΚ είναι μικρότερη από την αντίστοιχη γυναικών που δεν κυοφορούν.

4. Κύηση μετά από μεταμόσχευση ήπατος

Η ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί συνήθη θεραπεία για ασθενείς με ηπατικές νόσους τελικού σταδίου και τους δίνει τη δυνατότητα να ελπίζουν σε καλύτερη ποιότητα ζωής

στο μέλλον.¹¹⁵⁻¹¹⁸ Έτσι, επιστρέφουν σε φυσιολογική σεξουαλική δραστηριότητα, ενίοτε με την προοπτική μελλοντικής εγκυμοσύνης. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας επανακτούν τη γονιμότητά τους σε 3-10 μήνες μετά από ηπατική μεταμόσχευση. Η κύηση σε αυτές τις περιπτώσεις είναι ασφαλής και επιτυχής για τη μητέρα και για το παιδί όταν η προ της εγκυμοσύνης λειτουργία του μοσχεύματος είναι επαρκής και σταθερή και συνοδεύεται από φυσιολογικά επίπεδα γοναδοτροπινών ορμονών. Αν μια γυναίκα μετά από μεταμόσχευση ήπατος επιθυμεί εγκυμοσύνη, θα πρέπει να αναμείνει για έναν τουλάχιστον χρόνο καθώς στην άμεση μεταμεταμοσχευτική περίοδο κυκλοφορούν αυξημένα επίπεδα ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στο αίμα, ενώ υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος απόρριψης του μοσχεύματος ή μόλυνσης από το μεγαλοκυτταροϊό (cytomegalovirus-CMV). Μετά τον 1ο χρόνο, οι δόσεις των ανοσοκατασταλτικών είναι χαμηλότερες και η λειτουργία του μοσχεύματος σταθερή. Όμως, η μακροπρόθεσμη νοσηρότητα και θνησιμότητα των μεταμοσχευθέντων πρέπει να γνωστοποιείται σε υποψήφιους γονείς. Οι λοιμώξεις και η απόρριψη του μοσχεύματος είναι οι κυριότερες επιπλοκές που ο δέκτης μοσχεύματος πρέπει συχνά να αντιμετωπίσει και οι οποίες καθιστούν δύσκολη την ανατροφή ενός παιδιού.

Το 70% των γυναικών θα γεννήσουν υγιές μωρό.¹¹⁹ Οι συχνότερες (10-55%) επιπλοκές της κύησης μετά την ηπατική μεταμόσχευση, που είναι ανεξάρτητες από το είδος της ανοσοκατασταλτικής αγωγής, είναι η καθυστέρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης και ο πρόωρος τοκετός λόγω υπέρτασης (στο 20-40% λόγω της χρήσης των ανοσοκατασταλτικών, έναντι 5% γενικώς στις εγκυμονούσες¹²⁰) ή προεκλαμψίας (στο 20% οφείλεται στην υπερτασική δράση των κορτικοειδών σε συνδυασμό με την νεφροτοξικότητα της κυκλοσπορίνης και του tacrolimus-FK 506) ή μεταβολών στην ανοσοανταπόκριση των ασθενών,¹²¹ ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης και η πρόωρη ρήξη των υμένων.¹²² Αποβολές εμβρύων συμβαίνουν στο 20% των κυήσεων, συνηθέστερα στο 1ο τρίμηνό τους.¹²³ Τα νεογνά, πιθανόν να εμφανίσουν υπογλυκαιμικά επεισόδια, παρατεταμένο νεογνικό ίκτερο ή αναπνευστικές διαταραχές.¹²⁴ Η επιλογή του βασικού ανοσοκατασταλτικού δε φαίνεται να επηρεάζει τις επιπλοκές στο έμβryo. Λοιμώξεις ή

άλλες εμβρυϊκές ανωμαλίες δεν παρουσιάζονται με μεγαλύτερη συχνότητα. Επίσης, η περαιτέρω ανάπτυξη των παιδιών –συμπεριλαμβανομένων του ύψους και του βάρους τους– είναι επαρκής και ανάλογη με αυτή των συνομήλικών τους από μητέρες χωρίς προβλήματα υγείας. Η διενέργεια καισαρικής τομής είναι συχνότερη σε μεταμοσχευθείσες απ' ότι στο γενικό πληθυσμό (35–63% έναντι 23% στο Ηνωμένο Βασίλειο) λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας εμβρυϊκών ή μητρικών επιπλοκών.¹²⁵

Η εγκυμοσύνη μετά τη μεταμόσχευση ήπατος είναι μεγάλου κινδύνου και απαιτεί συνεχή έλεγχο και στενή παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας. Η μορφή της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας όσο και τα επίπεδα των φαρμάκων στο αίμα (τροποποιούνται από την αύξηση του όγκου αίματος κατά την εγκυμοσύνη, πρέπει να διατηρούνται κατά την κύηση όπως ακριβώς και πριν από αυτή γιατί δε φαίνεται να προκαλούν ανωμαλίες στο έμβρυο στις συνιστώμενες δόσεις.¹²⁶ Τα συνήθως χρησιμοποιούμενα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα θεωρούνται τερατογόνα σε δόσεις πολύ μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες.¹²⁷

Η κυκλοσπορίνη δεν έχει τοξική δράση στο γενετικό υλικό παρότι επίσης διαπερνά τον πλακούντα. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν μετρηθεί χαμηλότερα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα μάλλον λόγω του αυξημένου όγκου κατανομής του, του αυξημένου σωματικού βάρους (στα τελικά στάδια της κύησης) ή της αλλαγής του μεταβολισμού και της κάθαρσης της CyA από τις αυξημένες γεννητικές ορμόνες που οδηγούν σε ελάττωση των επιπέδων της. Συνεπώς, τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα πρέπει να ελέγχονται τακτικά αφού υφίσταται αυξημένος κίνδυνος μείωσης της ανοσοκαταστολής, κυρίως προς το τέλος της κύησης. Η δοσολογία του φαρμάκου πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα –συνήθως υψηλότερη από πριν– ώστε να διατηρείται το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η CyA δύναται να προκαλέσει καθυστέρηση στην ανάπτυξη του εμβρύου, χαμηλό βάρος γέννησης ή πρόωρο τοκετό σε μεγάλο ποσοστό ασθενών. Οι τοξικές επιδράσεις στο έμβρυο συσχετίζονται με διπλάσιες της θεραπευτικής δόσης για τον άνθρωπο.¹²⁸ Η κυκλοσπορίνη προκαλεί υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, υπερτρίχωση και υπερπλασία των ούλων σε μεγαλύτερο ποσοστό. Ανήκει στην

Κατηγορία C κατά το FDA (με τα περισσότερα δεδομένα ασφάλειας από τα ανοσοκατασταλτικά).

Το Tacrolimus είναι ανοσοκατασταλτικός παράγων που δρα με ποικίλους μηχανισμούς συμπεριλαμβανομένης της αναστολής της καλσινευρίνης. Διαπερνά επίσης τον πλακούντα και αποτελεί εναλλακτική της κυκλοσπορίνης θεραπεία. Έχει πλέον καθιερωθεί για πρωτοπαθή ανοσοκαταστολή σε ηπατική ή νεφρική μεταμόσχευση. Σε μεγάλες τυχαίοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τα ποσοστά οξείας και χρόνιας απόρριψης μοσχευμάτων. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για τη θεραπεία ασθενών με επιμένουσα οξεία απόρριψη υπό αγωγή με CyA. Η κυκλοσπορίνη και το Tacrolimus έχουν παρόμοια νεφροτοξική δράση. Το Tacrolimus έχει σχετιστεί με υψηλότερη επίπτωση προεκλαμψίας, υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη, νευροτοξικότητας (τρόμος, παραισθησίες), διάρροιας ή αλωπεκίας.¹²⁹ Προκαλεί επίσης χαμηλό βάρος γέννησης, διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και περιγεννητική υπερκαλιαιμία λόγω της ατελούς ωρίμανσης των νεφρών του νεογνού.¹³⁰ Κατατάσσεται στην κατηγορία C κατά το FDA (πιθανώς ασφαλές, η χρήση του συνιστάται αναλόγως της ανάγκης).

Η micosphenolate mofetil έχει προκαλέσει διαμαρτίες της διάπλασης σε ζώα. Οι γυναίκες που το λαμβάνουν πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη και όταν συλλάβουν να το διακόπτουν (κατηγορία C κατά το FDA, η χρήση του δε συνιστάται λόγω περιορισμένων δεδομένων).

Το OKT3, η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη και η αντιλεμφοκυτταρική σφαιρίνη δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς στην εγκυμοσύνη. Το OKT3 φαίνεται να μην είναι επιβλαβές για το έμβρυο.

Ο θηλασμός πρέπει να αποφεύγεται λόγω της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.

Καθώς μετά τη μεταμόσχευση η πλειονότητα των γυναικών αποκτά φυσιολογική γονιμότητα, οι συμβουλές για αντισύλληψη είναι σημαντικές. Η χρήση ελαστικού προφυλακτικού είναι η ασφαλέστερη μέθοδος. Τα αντισυλληπτικά παραμένουν υπό αμφισβήτηση αφού προκαλούν υπέρταση και αλληλεπιδρούν με την κυκλοσπορίνη. Οι ενδομήτριες μέθοδοι καλό θα είναι να αποφεύγονται λόγω αυξημένου κινδύνου πρόκλησης λοιμώξεων.

Βιβλιογραφία

- Ching CL, Morgan M, Hainsworth I et al. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002, 51:876–880
- Joshi D, James A, Quaglia A et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010, 375:594–605
- Mackillop L, Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Postgrad Med J* 2010, 86:160–164
- Eapen CE, Ramakrishna B, Jose R et al. Liver failure during pregnancy. *Gut* 2008, 57:83 doi:10.1136/gut.2007.143305
- Ντουράκης ΣΠ. Στο: *Κλινική Ηπατολογία*. Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα, 2005:341–348
- Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology* 2006, 130:1129–1134
- Willner IR, Uhl MD, Howard SC et al. Waters B. Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann Intern Med* 1998, 128:111–114
- Leikin EL, Lysikiewix A, Carry D et al. Intrauterine transmission of hepatitis A virus. *Obstet Gynecol* 1996, 88:690
- Bhatia V, Singhal A, Panda SK et al. A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse? *Hepatology* 2008, 48:1577–1585
- Mushahwar IK. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology and prevention. *J Med Virol* 2008, 80:646–658
- Kumar RM, Uduman S, Rana S et al. Sero-prevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis E virus among pregnant women in the United Arab Emirates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001, 100:9–15
- Navaneethan U, Al MM, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int* 2008, 28:1190–1199
- Pinna AD, Rakela J, Demetris AJ et al. Five cases of fulminant hepatitis due to herpes simplex virus in adults. *Dig Dis Sci* 2002, 47:750–754
- Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ et al. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005, 41:359–365
- Lu EJ, Curet MJ, El-Sayed YY et al. Medical versus surgical management of biliary tract disease in pregnancy. *Am J Surg* 2004, 188:755–759
- Rollins MD, Chan KJ, Price RR. Laparoscopy for appendicitis and cholelithiasis during pregnancy. *Surg Endosc* 2004, 18:237–241
- Tham TC, Vandervoort J, Wong RC et al. Safety of ERCP during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2003, 98:308–311
- Mendez-Sanchez N, Chavez-Tapia NC, Uribe M. Pregnancy and gallbladder disease. *Ann Hepatol* 2006, 5:227–230
- Lim W, Eikelboom JW, Ginsberg JS. Inherited thrombophilia and pregnancy associated venous thromboembolism. *BMJ* 2007, 334:1318–1321
- Rautou PE, Plessier A, Bernuau et al. Pregnancy: a risk factor for Budd-Chiari syndrome? *Gut* 2009, 58:606–608
- Papaevangelou G, Farmaki G. Hepatitis B maternal-fetal transmission in southern Europe. *Intervirology* 1998, 41:197–200
- Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int* 2009, 29(Suppl 1):133–139
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Hepatitis and reproduction. *Fertil Steril* 2008, 90(Suppl 5):S226–235
- Willis BC, Wortley P, Wang SA et al. Gaps in hospital policies and practices to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *Pediatrics* 2010, 125:704–711
- Fiore S, Savasi V. Treatment of viral hepatitis in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2009, 10:2801–2809
- Savasi V, Ferrazzi E, Fiore S. Reproductive assistance for infected couples with bloodborne viruses. *Placenta* 2008, 29(Suppl B):160–165
- Peters MG. Special populations with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009, 49(Suppl 5):S146–155
- Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis* 2007, 11:945–963
- Sookoian S. Effect of pregnancy on pre-existing liver disease: chronic viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2006, 5:190–197
- Lee C, Gong Y, Brok J et al. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 2 CD004790
- Bhattacharya S, O'Donnell K, Dudley T et al. Ante-natal screening and post-natal follow-up of hepatitis B in the West Midlands of England. *QJM* 2008, 101:307–312
- Poland GA, Jacobson RM. Clinical practice: prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 2004, 351:2832–2838
- A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Centers for Disease Control and Prevention website. [cited 2008 Sep 17], Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5416a1.htm?s_cid=rr5416a1_e
- Duff P. Hepatitis in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998, 22, 277–283
- Andre FE, Zuckerman AJ. Review: protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates. *J Med Virol* 1994, 44:144–151
- Recommendations for Postexposure Interventions to Prevent Infection with Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, or Human Immunodeficiency Virus, and Tetanus in Persons Wounded During Bombings and Other Mass-Casualty Events United States, 2008. Centers for Disease Control and Prevention website. [cited 2008 Sep 17], Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5706a1.htm>
- Gartner LM, Morton J, Lawrence RA et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005, 115:496–506
- Sookoian S. Effect of pregnancy on pre-existing liver disease: chronic viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2006, 5:190–197
- Nunen A, Man R, Heijtkink RA et al. Lamivudine in the last 4 weeks of pregnancy to prevent perinatal transmission in highly viremic chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2000, 32:1040–1041
- van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003, 10:294–297
- Fontaine H, Nalpas B, Carnot F et al. Effect of pregnancy on chronic hepatitis C: A case control study. *Lancet* 2000, 356:1328–1329
- Jabeen T, Cannon B, Hogan J et al. Pregnancy and pregnancy outcome in hepatitis C type 1b. *QJM* 2000, 93:597–601
- Pergam SA, Wang CC, Gardella CM et al. Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003–2005 Washington state birth cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 199:38.e1–38.e9
- Butt AA, Justice AC, Skanderson M et al. Rates and predictors of hepatitis C virus treatment in HCV-HIV-coinfected subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 24:585–591

45. Mast EE, Hwang LY, Seto DS et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005, 192:1880–1889
46. Hunt CM, Carson KL, Sharara AI. Hepatitis C in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997, 89:883–890
47. Hepatitis B and C Infections. Centers for Disease Control and Prevention website. [cited 2008 Sep 10], Available from: <http://www.cdc.gov/breastfeeding/disease/hepatitis.htm>
48. Ketzinel-Gilad M, Colodner SL, Hadary R et al. Transient transmission of hepatitis C virus from mothers to new borns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, 19:267–274
49. Reichel RP, Linkesch W, Schetitska D. Therapy with recombinant interferon- α 2a during unexpected pregnancy in a patient with chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1992; 82:472–473
50. Trotter JF, Zygmunt AJ. Conception and pregnancy during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2001, 32:76–78
51. Levine A. Autoimmune hepatitis in pregnancy. *Obstetrics* 2000, 95:1033
52. Heneghan M, Norris S et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001, 48:97–102
53. Schramm C, Herkel J, Beuers U et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006, 101:556–560
54. Colle I, Hautekeete M. Remission of autoimmune hepatitis during pregnancy: A report of two cases. *Liver* 1999, 19:55–57
55. Laifer SA, Abu-Elmagd, Fung JJ. Hepatic transplantation during pregnancy and the puerperium. *J Matern Fetal Med* 1997, 6:40–44
56. Czaja AJ. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and nonwhite patients. *Semin Liver Dis* 2009, 29:315–330
57. Candia L, Marquez J, Espinoza LR. Autoimmune hepatitis and pregnancy: a rheumatologist's dilemma. *Semin Arthritis Rheum* 2005, 35:49–56
58. Schramm C, Herkel J, Beuers U et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006, 101:556–560
59. Rabinovitz M, Appasamy R, Finkelstein S. Primary biliary cirrhosis diagnosed during pregnancy. *Dig Dis Sci* 1995, 40:571–574
60. Wong KK, Goh KL. Pregnancy in primary biliary cirrhosis. *Eur J Obstet Gynecol Repord Biol* 1992, 45:149–151
61. Poupon R, Chretien Y, Chazouilleres O et al. Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005, 42:418–419
62. Janczewska I, Olsson R, Hultcrantz R et al. Pregnancy in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver* 1996, 16:326–330
63. Gossard AA, Lindor KD. Pregnancy in a patient with primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2002, 35:353–355
63. Ferenci P. Wilson's disease. *Clin Liver Dis* 1998, 2:31–49, v–vi
65. Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. *Hepatology* 2000, 31:531–532
66. Sinha S, Taly AB, Prashanth LK et al. Successful pregnancies and abortions in symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. *J Neurol Sci* 2004, 217:37–40
67. Rosa FW. Teratogen update: penicillamine. *Teratology* 1986, 33:127–131
68. Keen CL, Cohen NL, Lonnerdal B et al. Teratogenesis and low copper status resulting from triethylenetetramine in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983, 173:598–605
69. Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1987, 317:209–213
70. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology* 2000, 31:364–370
71. Tan J, Surti B, Saab S. Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transpl* 2008, 14:1081–1091
72. Peitsidou A, Peitsidis P, Michopoulos S et al. Exacerbation of liver cirrhosis in pregnancy: a complex emerging clinical situation. *Arch Gynecol Obstet* 2009, 279:911–913
73. Italian Multicenter Cooperative Project on Liver Disease. Nutritional status in cirrhosis. *J Hepatol* 1994, 21:317
74. Cundy TF, O'Grady JG, Williams R. Recovery of menstruation and pregnancy after liver transplantation. *Gut* 1990, 31:337
75. Laifer SA, Guido RS. Reproductive function and outcome of pregnancy after liver transplantation in women. *Mayo Clinic Proc* 1995, 70:388
76. Russell MA, Craigo SD. Cirrhosis and portal hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998, 22:156–165
77. Pajar A, Lehoczyk D. Pregnancy and extrahepatic portal hypertension. *Gynecol Obstet Invest* 1990, 30:193–197
78. Starkel P, Horsmans Y, Geubel A. Endoscopic band ligation: a safe technique to control bleeding esophageal varices in pregnancy. *Gastroint Endosc* 1998, 48:212–214
79. Paquet KJ. Endoscopic paravariceal injectin sclerotherapy of the esophagous-indications, technique, complications: results of a period of 14 years. *Gastroentst Endosc* 1983, 29:310–315
80. Schubert T, Smith O, Kirkpatrick S. Improved survival in variceal hemorrhage with emergent sclerotherapy. *Am J Gastroenterol* 1987, 82:1134–1137
81. Kochhar R, Groenka MK, Mehta SK. Endoscopic sclerotherapy during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1990, 185:1132–1135
82. Augustine P, Joseph PC. Sclerotherapy for esophageal varices and pregnancy. *Gastroentest Endosc* 1989, 35:467–468
83. Pozti R, Ferenci P. Endoscopic sclerotherapy for esophageal varices during pregnancy-Case report. *J Gastroenterol* 1991, 29:246–247
84. Saari A, Klvilaakso E, Inberg M et al. Comparison of somatostatin and vasopressin in bleeding esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 1990, 85:804–807
85. Resnick RH. Somatostatin for variceal bleeders. *Gastroenterology* 1990, 99:1524–1526
86. Grace ND. Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 1997, 92:1081–1091
87. Hiroaki I, Kimitomo M et al. Endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices during pregnancy. *Clin Gastroenterol* 1994, 18:80–83
88. Klein N, Riley C. Liver disease, Current Obstetric Medicine, in Mosby Year Book 1991, 1:99–124
89. Pauzner D, Wolman I, Niv D et al. Endoscopic sclerotherapy in extrahepatic portal hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 164:152–154
90. O'Grady J, Day E, Toole A. Splenic artery aneurysm in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977, 50:627
91. Brass P. Splenic artery rupture during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977, 128:228–229
92. Kato T, Nery J, Morcos J et al. Successful living related transplantation in an adult with fulminant hepatic failure. *Transplantation* 1997, 64:415–417

93. Britton RC. Pregnancy and esophageal varices. *Am J Surg* 1982, 143:421–425
94. Heriot J, Steven C, Sattin R. Elective forceps delivery and extradural anesthesia in a primigravida with portal hypertension and oesophageal varices. *Br J Anes* 1996, 76:325–327
95. Pajor A, Lehoczy D. Pregnancy in liver cirrhosis. *Gynecol Obstet Invest* 1994, 38:45–50
96. Crippin JS, Jorgessen RA, Dickson Er et al. Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: The effects of estrogen administration. *Gastroenterology* 1992, 102:796
97. Friedlaender P, Osler M. Icterus and pregnancy. *Am J Obst Gynecol* 1967, 97:894
98. Smith J, Baker J. Crigler-Najjar disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994, 84:670–672
99. Cohen L, Lewis C, Arias IM. Pregnancy, oral contraceptives, and chronic familial jaundice with predominantly conjugated hyperbilirubinemia. *Gastroenterology* 1972, 62:1182–1190
100. Rajka G. Pregnancy and porphyria cutanea tarda. *Acta Derm Venerol Suppl* 1984, 64:444
101. Loret de Mola JR, Muisse KL, Duchon MA. Porphyria cutanea tarda and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1996, 51:493–497
102. Kanaan C, Veille J, Lakin M. Pregnancy and acute intermittent porphyria. *Obstet Gynecol Surv* 1989, 44:244–249
103. Milo R, Neuman M, Klein C et al. Acute intermittent porphyria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989, 43:450–452
104. Grazioli L, Federie MP, Brancatelli G et al. Hepatic adenomas: Imaging and pathologic findings. *Radiographics* 2001, 21:877–892
105. Terkivatan T, de Wilt JH, de Man RA et al. Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. *Liver* 2000;20:186–187
106. Benhamou JP. Diagnostic approach to a liver mass: Diagnosis of an asymptomatic liver tumor in a young woman. *J Hepatol* 1996, 25(Suppl 1):30
107. Ault GT, Wren SM, Ralls PW et al. Selective management of hepatic adenomas. *Am Surg* 1996, 62:825–829
108. Gianopoulos JG. Establishing the criteria for anesthesia and other precautions for surgery during pregnancy. *Surg Clin North Am* 1995, 75:33–45
109. Schilling M, Zimmermann A, Redaelli C et al. Liver nodules resembling focal nodular hyperplasia after hepatic venous thrombosis. *J Hepatology* 2000, 33:673–676
110. Itai Y, Malaguarnera M. Liver haemangioma and pregnancy. *Lancet* 1996, 347:1693–1694
111. Saegusa T, Ito K, Oba N et al. Enlargement of multiple cavernous hemangioma of the liver in association with pregnancy. *Intern Med* 1995, 34:207
112. Lehmann FS, Beglinger C, Schnabel K et al. Progressive development of diffuse liver hemangiomas. *J Hepatol* 1999, 30:951
113. Malaguarnera M, Ettore G, Nocera F et al. Cavernous haemangioma of the liver and pregnancy. *Lancet* 1996, 347:772
114. Lau WY, Leung WT, Ho S et al. Hepatocellular carcinoma during pregnancy and its comparison with other pregnancy-associated malignancies. *Cancer* 1995, 76:1678–1679
115. Surti B, Tan J, Saab S. Pregnancy and liver transplantation. *Liver Int* 2008, 28:1200–1206
116. Heneghan MA, Selzner M, Yoshida EM et al. Pregnancy and sexual function in liver transplantation. *J Hepatol* 2008, 49:507–519
117. Bonanno C, Dove L. Pregnancy after liver transplantation. *Semin Perinatol* 2007, 31:348–353
118. Armenti VT. Pregnancy after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006, 12:1037–1039
119. Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD et al. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl* 2006, 12:1138–1143
120. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2005: 69–83
121. Pruvot FR, Declerck N, Valat-Rigot AS et al. Pregnancy after liver transplantation: focusing on risks to the mother. *Transplant Proc* 1997, 29:2470–2471
122. Raakow R, Neuhaus R, Büscher U et al. Parenthood following liver transplantation. *Transplant Proceed* 2001, 33:1450–1452
123. Radomski JS, Ahlswede BA, Jarrell BE et al. Outcome of 500 pregnancies in 335 female kidney, liver and heart transplant recipients. *Transplant Proc* 1995, 27:1089–1090
124. Radomski JS, Moritz MJ, Mupo SJ et al. National Transplantation Pregnancy Registry: analysis of pregnancy outcomes in female liver transplant recipients. *Liver Transpl Surg* 1995, 281:281–284
125. Jain AB, Reyes J, Marcos A et al. Pregnancy after liver transplantation with tacrolimus immunosuppression: a single center's experience update at 13 years. *Transplantation* 2003, 76:827–832
126. Roberts M, Brown AS, James OF et al. Interpretation of cyclosporin A levels in pregnancy following orthotopic liver transplantation. *Br J Obstet Gynecol* 1995, 102:570–572
127. Wu A, Nashan B, Messner U et al. Outcome of 22 successful pregnancies after liver transplantation. *Clin Transplantation* 1998, 12:454–464
128. Olshan AF, Mattison DR, Zwanenburg TS. Cyclosporine A: Review of genotoxicity and potential for adverse human reproductive and developmental effects. *Mutat Res* 1994, 317:163–173
129. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2000, 59:323–389
130. Jain A, Venkataramanan R, Fung JJ et al. Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation* 1997, 64:559–565

Υποβλήθηκε 18.03.2010

Εγκρίθηκε 23.04.2010

ΠΑΡΟΡΑΜΑ

Στο τεύχος 4 του τόμου 97 σελ. 289 ο σωστός τίτλος της εργασίας είναι «**Ηπατικές παθήσεις σχετιζόμενες με την εγκυμοσύνη**» και όχι «**Ηπατικές παθήσεις σχετιζόμενες με την εγκυμοσύνη - Μέρος Α**»

Iatriki 2010, 97(5-6):384-396

Iatriki 2010, 97(5-6):384-396

Φυματίωση και ανοσοκαταστολή

N. Παΐσιος,¹ Β. Αντωνοπούλου,² Α. Πεφάνης¹

¹Παθολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα,
²Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείου Καλαμάτας, Καλαμάτα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η ανοσοκαταστολή αποτελεί μείζονα παράγοντα ενεργοποίησης λανθάνουσας φυματίωσης (LTBI), γιατί πλήττει τους φυσικούς ανοσολογικούς μηχανισμούς ενάντια στη φυματίωση (TB). Οι ανοσοκατασταλμένοι έχουν 10% ετήσια πιθανότητα TB λοίμωξης. Κύριοι παράγοντες ανοσοκαταστολής είναι η λήψη κορτικοειδών και αντι-TNFα παραγόντων και ο HIV. Η διάρκεια και η δόσολογία της κορτικοθεραπείας ευθύνονται για την αύξηση του σχετικού κινδύνου ανάπτυξης TB, που στους κορτικοεξαρτώμενους εκδηλώνεται ως κεγχροειδής, με υψηλή θνητότητα, ή με εξωπνευμονικές μορφές. Η σχέση της TB με τους αντι-TNFα παράγοντες είναι περισσότερο μελετημένη και εξηγείται από τη συμμετοχή του TNF στους μηχανισμούς άμυνας στην TB. Πρόκειται συνήθως για αναζωπύρωση LTBI με άτυπες εξωπνευμονικές μορφές. Πριν από την έναρξη θεραπείας με αντι-TNFα προηγείται έλεγχος για LTBI και επί θετικότητάς του γίνεται έναρξη αντιφυματικής θεραπείας. Προς τούτο έχουν προταθεί θεραπευτικοί αλγόριθμοι από τη Βρετανική Πνευμονολογική Εταιρεία (BTS). Το 1/3 των ατόμων με HIV έχουν συλλοίμωξη από TB. Η προκαλούμενη, από τον HIV, ανεπάρκεια λεμφοκυττάρων/μονοκυττάρων ευθύνεται για την επίπτωση της TB στους HIV+ ασθενείς. Η κλινική εικόνα εξαρτάται από το βαθμό της ανοσοκαταστολής. Στα αρχικά στάδια προσομοιάζει εκείνης των μη ανοσοκατασταλμένων. Σε προχωρημένα στάδια προέχουν οι άτυπες μορφές. Το φλεγμονώδες σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης (IRIS) είναι παράδοξη επιδείνωση μετά από ισχυρή αντιρετροϊκή αγωγή, λόγω αποκατάστασης της άμυνας του οργανισμού. Εκδηλώνεται και ως αποκάλυψη ενεργού νόσου σε μη προηγουμένως διαγνωσθείσα TB.

Λέξεις ευρετηρίου Φυματίωση, λανθάνουσα φυματική λοίμωξη, ανοσοκαταστολή, κορτικοειδή, αντι-TNFα, HIV, νοσήματα κολλαγόνου, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, μεταμόσχευση, IRIS, LTBI.

Αλληλογραφία: Ν.Π. Παΐσιος, Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος «Η Σωτηρία», Λ. Μεσογείων 152, 115 27 Αθήνα
e-mail: paissios@gmail.com

Tuberculosis and immunosuppression

N. Paissios,¹ V. Antonopoulou,² A. Pefanis¹

¹Internal Medicine Department, "Sotiria" General and Thoracic Diseases Hospital of Athens, ²Clinical Microbiology Department, General Hospital of Kalamata, Kalamata, Greece

ABSTRACT Immunosuppression is a major factor of latent tuberculosis infection (LTBI) reactivation targeting all mechanisms of immunity against tuberculosis (TB). Immunosuppressed patients have a 10% possibility of developing TB infection per year. Main categories of immunosuppression are corticosteroid and anti-TNFα use, and HIV infection. The duration and dosage of corticosteroids are responsible for the increased relative risk for TB, which is often miliary, has a high mortality rate and may have an atypical presentation. The relation between TB and anti-TNFα use is the best documented. The role of TNF in specific immunity against TB elucidates the interaction of TB and anti-TNFα factors. TB in the setting of anti-TNFα use consists mainly in reactivation of LTBI with atypical extrapulmonary forms. Before starting treatment with anti-TNFα, screening for TB is highly recommended and if positive then initiation of anti-TB treatment is obligatory. Currently available are treatment guidelines for assessing risk/managing TB in patients due to start anti-TNF-α treatment. One third of HIV+ individuals have TB co-infection. Depletion of lymphocytes and inefficacy of macrophages accounts for the prevalence of TB in this category of patients. Early stage disease (CD4 count >350) has a similar presentation as in the immunocompetent patients. In advanced disease (CD4 count <350) atypical forms prevail. Inflammatory immune reconstitution syndrome (IRIS) is a paradoxical worsening of the clinical picture after commencement of HAART that can also manifest itself as an onset of a previously unrecognized active TB.

Key words Tuberculosis, latent tuberculosis infection, immunosuppression, corticosteroids, anti-TNFα factors, HIV, collagen diseases, chronic renal failure, transplantation, IRIS, LTBI.

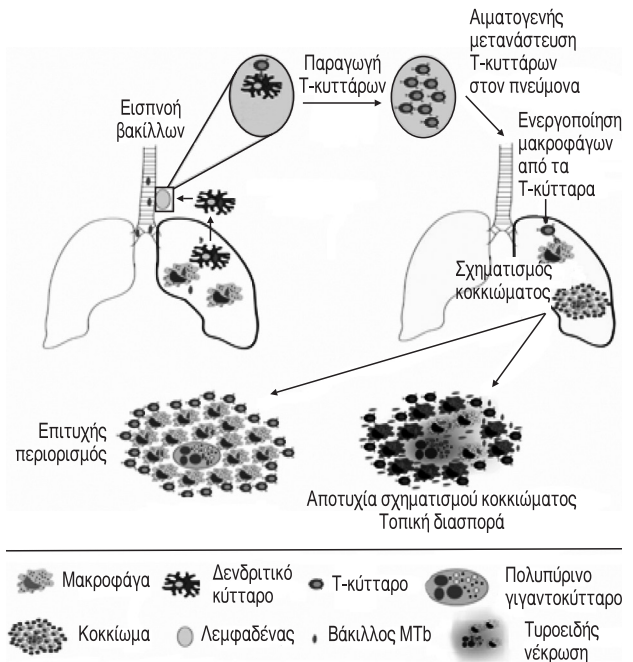
Corresponding author: N.P. Paissios, Internal Medicine Department, "Sotiria" General and Thoracic Diseases Hospital of Athens, 154 Mesogeion Avenue GR-115 27 Athens, Greece, e-mail: paissios@hol.gr

1. Εισαγωγή

Η φυματίωση (TB) παραμένει μια από τις κύριες λοιμώδεις αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Το 2008 υπολογίζεται ότι υπήρχαν 9,4 εκατομμύρια περιπτώσεις νόσησης από TB σε όλο τον κόσμο (139 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού) και επισυνέβησαν 1,3 εκατομμύρια θάνατοι.¹ Ακόμη, υπολογίζεται ότι 2 δισεκατομμύρια άτομα έχουν μολυνθεί από το *Mycobacterium tuberculosis* και διατρέχουν επομένως κίνδυνο να αναπτύξουν τη νόσο. Τα περισσότερα από τα μολυσμένα άτομα θα παραμείνουν υγιή καθόλη τη διάρκεια του βίου τους και θα αναπτύξουν λανθάνουσα λοίμωξη (latent TB infection, LTBI) χωρίς κλινικά σημεία νόσου, γιατί θεωρείται ότι προστατεύονται από την ανοσιακή απάντηση του οργανισμού που επάγεται από τη φυσική πορεία της μόλυνσης. Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα, 5% των μολυνθέντων ατόμων θα αναπτύξουν νόσο εντός του πρώτου ή δεύτερου έτους μετά τη μόλυνση (πρωτογενής TB) και ένα επιπλέον 5% αργότερα στη διάρκεια της ζωής τους (ενεργοποίηση LTBI).² Η ανοσοκαταστολή αποτελεί τον κύριο παράγοντα ενεργοποίησης LTBI και είναι χαρακτηριστικό ότι, όπως αναφέρθηκε, τα ανοσοεπαρκή άτομα έχουν 10% συνολική πιθανότητα να αναπτύξουν ενεργό TB κατά τη διάρκεια όλης της υπόλοιπης ζωής τους, ενώ στα ανοσοκατασταλμένα άτομα η πιθανότητα αυτή είναι 10% ανά έτος.² Οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο αναζωπύρωσης TB είναι οι ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως κορτικοειδή ή αντι-TNFα παράγοντες, οι μεταμοσχευθέντες συμπαγών οργάνων και οι ασθενείς με HIV λοίμωξη.

2. Παθοφυσιολογία των μηχανισμών άμυνας του οργανισμού στην TB³ (εικ. 1)

Μετά από εξωγενή επαφή με το *M. tuberculosis* (MTb) ο οργανισμός διαθέτει ένα σύνολο από αμυντικούς μηχανισμούς τους οποίους αναπτύσσει διαδοχικά για να περιορίσει και εξουδετερώσει το φυματοβακίλλο. Αρχικά, η εισπνοή του μυκοβακτηριδίου προκαλεί την αντίδραση της ενδογενούς ανοσίας. Τα μακροφάγα ενεργοποιούνται, φαγοκυτταρώνουν τους βακίλλους και επάγουν μέσω κυτταροκινών τα φυσικά φονικά κύτταρα



Εικόνα 1. Παθοφυσιολογία της λοίμωξης με *M. tuberculosis*. Μετά από εισπνοή βακίλλων, κυψελιδικά μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν το παθογόνο. Δενδριτικά κύτταρα φαγοκυτταρώνουν το *M. tuberculosis* είτε απευθείας, είτε μέσω νεκρών, μολυσμένων μακροφάγων. Τα ενεργοποιημένα δενδριτικά κύτταρα μεταναστεύουν στους επιχώριους λεμφαδένες όπου μη ειδικά για τα μυκοβακτηρίδια Τ-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται και διαφοροποιούνται σε ειδικά αντιγονικά κύτταρα. Τα Τ-λεμφοκύτταρα αυτά, μεταναστεύουν αιματογενώς στον πνεύμονα, όπου ενεργοποιούν περαιτέρω τα μακροφάγα και προάγουν το σχηματισμό κοκκιώματος. Ο επιτυχής σχηματισμός και διατήρηση του κοκκιώματος έχει ως αποτέλεσμα τον περιορισμό του παθογόνου. Ανεπιτυχής σχηματισμός κοκκιώματος επιτρέπει τη μυκοβακτηριδιακή ανάπτυξη, οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο (τυροειδής νέκρωση) και επιτρέπει τη διασπορά των βακίλλων (Προσαρμοσμένο από τον Hanekom et al³)

(NK) και τα Τγδ-λεμφοκύτταρα τα οποία δίνουν τη δυνατότητα στα μακροφάγα να αποκτήσουν βακτηριοκτόνες ιδιότητες. Η φαγοκυττάρωση και η έκκριση βακτηριοκτόνων παραγόντων επιτρέπουν την κάθαρση του φυματοβακίλλου στο 70% των περιπτώσεων, χωρίς να χρειαστεί να δημιουργηθεί ανοσολογική μνήμη. Στο υπόλοιπο 30% έχουμε αποτυχία του παραπάνω μηχανισμού, και ενεργοποίηση της ειδικά προσαρμοσμένης κυτταρικής ανοσίας που τη διαμεσολαβούν τα Τ-λεμφοκύτταρα. Τα μακροφάγα, που έχουν γίνει εστία του βακίλλικου πολλαπλασιασμού, λύνονται. Τα δενδριτικά κύτταρα δρουν με φαγοκυττάρωση των φυματοβακίλλων ή των αποπτωτικών σωματίων. Κατόπιν, αναπαράγονται ωριμάζουν και μεταναστεύουν στους συνοδούς

λεμφαδένες, όπου παρουσιάζουν τα αντιγόνα στα CD4 και CD8 λεμφοκύτταρα, τα οποία ενεργοποιούνται και πολλαπλασιάζονται μέσω ενός πολύπλοκου κυτταρικού μηχανισμού στον οποίο εμπλέκονται διάφορα μικρά μόρια (καλσινευρίνη, m-TOR) που αποτελούν στόχους διάφορων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων.

Το επόμενο στάδιο συνίσταται στον περιορισμό του βακίλλικου πολλαπλασιασμού. Τα ενεργοποιημένα CD4 και CD8 λεμφοκύτταρα κατακλύζουν τον πνεύμονα στο σημείο της λοίμωξης. Τα CD8 λεμφοκύτταρα εκκρίνουν βακτηριοκτόνους παράγοντες που βοηθούν τα μακροφάγα να αδρανοποιήσουν τους εισβολείς. Τα ενεργοποιημένα CD4 έχουν τον κύριο ρόλο καθώς συμμετέχουν στο σχηματισμό και τη διατήρηση του κοκκιώματος σε συνεργασία με τα μακροφάγα και τους ενεργοποιημένους ινοβλάστες. Στη διαδικασία αυτή, αν ο σχηματισμός του κοκκιώματος αποτύχει, οι φυματοβάκιλλοι διασπείρονται και η φυματούση εξελίσσεται σε νόσο. Αν, αντίθετα, η διαδικασία αυτή είναι επιτυχής, οι φυματοβάκιλλοι περιορίζονται σε λανθάνουσα κατάσταση μέσα στο κοκκίωμα εντός των μακροφάγων και των γιγαντοκυττάρων, περιβεβλημένοι από τα CD4 λεμφοκύτταρα και τους ινοβλάστες, δηλαδή

έχουμε LTBI. Στην περίπτωση τώρα που έχουμε σε κάποια φάση της ζωής του ατόμου ανοσοκαταστολή, όπως π.χ. στους HIV+ ασθενείς ή στους λαμβάνοντες αντι-TNFα παράγοντες, αυτοί οι μηχανισμοί μπορεί να αποδειχθούν ανεπαρκείς για τη διατήρηση του κοκκιώματος και να συμβεί αναζωπύρωση της TB. Σε αυτά τα τρία στάδια (ενδογενής ανοσία μέσω μακροφάγων, ειδικά προσαρμοσμένη ανοσία μέσω CD4 και CD8 και δημιουργία κοκκιώματος), βρίσκουν πεδίο δράσης οι μηχανισμοί της ανοσοκαταστολής, γι' αυτό και οι περισσότερες στρατηγικές πρόληψης της αναζωπύρωσης TB στοχεύουν στην εκκρίωση της LTBI για να αποφευχθεί ενεργοποίηση της νόσου σε περίπτωση ανοσοκαταστολής.

3. Κατηγορίες ανοσοκατασταλτικών και ανοσοκαταστολής

Ο θεωρητικός κίνδυνος ανάπτυξης TB υπό θεραπεία με διάφορους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες παρουσιάζεται στον πίνακα 1. Όλα τα μόρια και οι ουσίες που έχουν τη δυνατότητα να καταστρέψουν την ενδογενή ανοσία, να καταστρέψουν το λεμφικό σύστημα ή να αδρανοποιήσουν την ενεργοποίηση ή το λεμφοκυτταρικό πολλα-

Πίνακας 1. Θεωρητικός κίνδυνος ανάπτυξης TB σε θεραπεία με διάφορους παράγοντες (προσαρμοσμένο από τον Lioté, 2008)⁴

Κατηγορία φαρμάκου	Όνομα φαρμάκου	Θεωρητικός κίνδυνος για TB	Ενδείξεις χορήγησης
Λεμφοπενικά	Φλουνταραμπίνη Κυκλοφωσφαμίδη Αλκυλιούντες παράγοντες OKT3	±	Χημειοθεραπεία ογκολογίας/αιματολογίας Συστηματικά νοσήματα
Αντιμεταβολίτες	Μυκοφενολάτη Αζαθειοπρίνη Μεθοτρεξάτη Λεφλουνομίδη	+	Πρόληψη απόρριψης μοσχεύματος Συστηματικά νοσήματα
Αναστολείς ενεργοποίησης λεμφοκυττάρων	Σιρόλιμους Εβερόλιμους	+	Πρόληψη απόρριψης
Αναστολείς καλσινευρίνης	Κυκλοσπορίνη Τακρόλιμους	+	Πρόληψη απόρριψης
Κορτικοειδή	Πρεδνιζόνη Μεθυλπρεδνιζολόνη	++	Συστηματικά νοσήματα Πρόληψη απόρριψης Άσθμα, ΧΑΠ
Αντι-TNF παράγοντες	Infliximab Adalimumab Etanercept	+++	Συστηματικά νοσήματα

πλασιασμό, μπορούν θεωρητικά να επάγουν de novo τη φυματίωση ή να ενεργοποιήσουν την LTBI. Πρόκειται για:

- Λεμφοπενικά (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη) που στόχο τους έχουν ως επί το πλείστον τα λεμφοκύτταρα.
- Αντιμεταβολίτες και ιδιαίτερα οι αναστολείς σύνθεσης πυριμιδίνης (π.χ. μεθοτρεξάτη), γιατί ο πολλαπλασιασμός των λεμφοκυττάρων απαιτεί τέσσερις φορές περισσότερες βάσεις πυριμιδίνης σε σχέση με βάσεις πουρίνης.
- Αναστολείς ενεργοποίησης λεμφοκυττάρων (π.χ. Σιρόλιμους) που δεσμεύουν τον υποδοχέα m-TOR και εμποδίζουν την έναρξη της φάσης S του κυτταρικού κύκλου.
- Αναστολείς καλσινευρίνης (π.χ. κυκλοσπορίνη) που εμποδίζουν το πρώτο σήμα ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων κατά τη διαδικασία αντιγονοπαρουσίασης από τα δενδριτικά κύτταρα.

Οι παραπάνω ουσίες χρησιμοποιούνται στην πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος (ο μηχανισμός της απόρριψης χρησιμοποιεί την ειδικά προσαρμοσμένη ανοσία των CD4 λεμφοκυττάρων) και ως χημειοθεραπευτικά στην ογκολογία/αιματολογία. Σε αυτή τη δεύτερη περίπτωση, παρόλο που η επιπτώση της TB φαίνεται αυξημένη στα λεμφώματα υψηλής κακοήθειας και στη μεταμόσχευση μυελού οστών σε περιοχές με υψηλή ενδημικότητα για TB,⁵ τα επιδημιολογικά δεδομένα τόσο για τις αιματολογικές νόσους, όσο και για τη συσχέτιση της TB με συμπαγείς όγκους,⁶ παραμένουν λίγα.

Περισσότερο από τις παραπάνω ουσίες, έχει διερευνηθεί ο ρόλος των κορτικοειδών και των αντι-TNFα παραγόντων καθώς δρουν όχι μόνο σε ένα, αλλά σε όλα τα στάδια της άμυνας του οργανισμού ενάντια στην TB και επιπλέον κυριαρχούν στη θεραπευτική των συστηματικών νοσημάτων. Η ταυτοποίηση και ακριβής αξιολόγηση του κινδύνου TB με αυτές τις ανοσοκατασταλτικές ουσίες είναι δύσκολη λόγω πολλαπλών συγχυτικών παραγόντων όπως η υπάρχουσα παθολογία του ανοσοποιητικού συστήματος λόγω του υποκείμενου νοσήματος, τα συμπαρομαρτούντα νοσήματα (σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια), η ταυτόχρονη ή η παρελθούσα

χρήση πέραν του ενός ανοσοκατασταλτικού και κυρίως ο τοπικός ενδημικός κίνδυνος για TB.

Τέλος, η HIV λοίμωξη έχει αναδειχθεί, ιδιαίτερα στις χώρες της υποσαχάριας Αφρικής, ο μείζων ανοσοκατασταλτικός παράγων που ενεργοποιεί LTBI ή προδιαθέτει σε νέα TB λοίμωξη. Υπολογίζεται ότι ο συνολικός κίνδυνος ανάπτυξης TB σε HIV+ άτομα είναι 50% για το υπόλοιπο της ζωής τους.⁷

4. Χρόνια χορήγηση κορτικοειδών

Τα κορτικοειδή χρησιμοποιούνται συχνότατα στην κλινική πράξη σε ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων λόγω της αντιφλεγμονώδους και ανοσοκατασταλτικής δράσης τους. Η επίδρασή τους στο ανοσοποιητικό είναι γνωστή (πίν. 2), όπως γνωστή είναι και η δράση τους στην επαγωγή και ευόδωση λοιμώξεων.⁸ Συγκεκριμένα, σε ό,τι αφορά στην TB υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί με τους οποίους τα κορτικοειδή αυξάνουν τον κίνδυνο ενεργοποίησης LTBI ή εμφάνισης νέας TB. Η συστηματική χορήγηση γλυκοκορτικοειδών έχει σημαντική επίδραση στην κυτταρική ανοσία που εί-

Πίνακας 2. Επίδρασεις των κορτικοειδών στο ανοσοποιητικό σύστημα (προσαρμοσμένο από την Klein et al 2001)⁸

Επίδραση στην 1η γραμμή άμυνας (δέρμα/βλεννογόνοι)

- Ατροφία
- Μόλωτες
- Καθυστέρηση επούλωσης

Επίδραση στα ουδετερόφιλα

- Ουδετεροφιλική λευκοκυττάρωση
- Αύξηση απελευθέρωσης ουδετεροφίλων από τον μυελό
- Μείωση μετανάστευσης των ουδετεροφίλων στα σημεία φλεγμονής
- Αναστολή της χημιοταξίας
- Σε υψηλές δόσεις, αναστολή φαγοκυττάρωσης και ενδοκυττάρων βακτηριοκτόνων μηχανισμών

Επίδραση στα λεμφοκύτταρα

- Λεμφοπενία
- Επιλεκτική μείωση του πληθυσμού των κυκλοφορούντων T-λεμφοκυττάρων μέσω αναδιανομής
- Καταστολή της επιβραδυσμένης υπερευαισθησίας

Επίδραση στα μονοκύτταρα/μακροφάγα

- Μονοκυτταροπενία
- Μείωση της χημιοταξίας
- Σε υψηλές δόσεις αναστολή φαγοκυττάρωσης και βακτηριοκτόνου δράσης
- Μείωση παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1, TNF-α)

να απαραίτητη για τον έλεγχο της TB μόλυνσης. Τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν τις δράσεις των λεμφοκυττάρων, τη χημειοταξία των μονοκυττάρων και εμποδίζουν τη σύνδεση αντιγόνου αντισώματος μέσω του Fc υποδοχέα.⁹⁻¹¹ Ακόμα, καταστέλλουν τον αριθμό των περιφερικών μονοκυττάρων αλλά και τη λειτουργικότητά τους που περιλαμβάνει τις βακτηριοκτόνους ιδιότητές τους και την παραγωγή IL-1 και TNF- α .¹² Τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν επίσης την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων και οδηγούν σε μείωση του πολλαπλασιασμού τους και της παραγωγής κυτοκινών και προκαλούν επιπλέον αναδιανομή των λεμφοκυττάρων – κυρίως των T – εκτός κυκλοφορίας με συνέπεια περιφερική λεμφοπενία. Όλες αυτές οι ποικίλες δράσεις των κορτικοειδών στο ανοσοποιητικό παίζουν σημαίνοντα προδιαθετικό ρόλο στην ανάπτυξη της TB.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα που επιτρέπουν τον, κατά προσέγγιση, υπολογισμό του κινδύνου της TB υπό κορτικοθεραπεία συνοψίζονται στον πίνακα 3. Η επίπτωση της TB στις πληθυσμιακές ομάδες του ΣΕΛ και της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας είναι πολλαπλάσια από την επίπτωση στο γενικό πληθυσμό σε κάθε χώρα για την οποία υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα και είναι ευθέως ανάλογη με την ενδημικότητα της TB στην κάθε χώρα. Ο σχετικός κίνδυνος (RR) κυμαίνεται από τετραπλάσιος έως δωδεκαπλάσιος με το μέσο όρο να είναι εξαπλάσιος. Στον εξαπλάσιο RR συμμετέχουν και υποκείμενα νοσήματα, όπως για παράδειγμα σακχαρώδης διαβήτης, άλλα αίτια επιπρόσθετης ανοσοκαταστολής, έλλειμμα TNF της νεφροπάθειας του λύκου. Ο κύριος παράγων που συμμετέχει στην αύξηση του

RR είναι η δοσολογία (ημερήσια και αθροιστική) και η διάρκεια χορήγησης της κορτικοθεραπείας. Γενικά, θεωρείται ότι δεν υπάρχει κίνδυνος όταν η ημερήσια δόση πρεδνιζόνης είναι <10 mg, η αθροιστική δόση είναι <700 mg και η συνολική χορήγηση δεν ξεπερνά τον 1 μήνα.^{8,18} Χρόνια χρήση κορτικοειδών θεωρείται η χορήγηση >15 mg/ημέρα πρεδνιζολόνης για >1 μήνα.

Η TB που επισυμβαίνει υπό κορτικοεξαρτώμενη ανοσοκαταστολή είναι συχνά κεγχροειδής – έχει υψηλή θνησιμότητα (9% κατά μέσο όρο, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους ανοσοεπαρκείς είναι 2%),^{14,19} μπορεί να έχει άτυπες εκδηλώσεις, ενώ αναφέρονται αρκετές περιπτώσεις εξωπνευμονικής TB όπως TB αρθρίτιδα, TB γαστρεντερικού, TB κεντρικού νευρικού και ηπατικά κοκκιώματα. Η υψηλή θνητότητα της TB στην κορτικοεξαρτώμενη ανοσοκαταστολή εξηγείται τόσο από τη βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων της, όσο και από την καθυστέρηση στη διάγνωση λόγω άτυπων συμπτωματικών εκδηλώσεων, όπως αυτές των εξωπνευμονικών μορφών.

5. Θεραπεία με αναστολείς του TNF- α

Η σχέση της TB με τους αντι-TNF α είναι η πλέον τεκμηριωμένη. Σε κλινική χρήση υπάρχουν τρεις αναστολείς του TNF α : το Infliximab (Remicade), ένα χιμαϊρικό (ανθρώπειο και ποντικού) μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του TNF α που χρησιμοποιείται στη θεραπευτική της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της νόσου του Crohn και της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, το Adalimumab (Humira) ένα πλήρως ανθρώπειο ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του TNF α που χρησιμεύει στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, και το

Πίνακας 3. Επίπτωση και σχετικός κίνδυνος (RR) της σχετιζόμενης με μακροχρόνια κορτικοθεραπεία TB στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ) και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) (προσαρμοσμένο από τον Lioté 2008)⁴

Επίπτωση φυματίωσης/ 100.000 πληθυσμού	Τουρκία: Sayarlioglu et al 2004 ¹³	Ισπανία: Erdozain et al 2006 ¹⁴	Κορέα: Yun et al 2002 ¹⁵	Hong-Kong: Mok et al 2005 ¹⁶	Ισπανία: Vadillo et al 2003 ¹⁷
Στο γενικό πληθυσμό	27	30	67	110	110
Σε συστηματικά νοσήματα υπό κορτικοστεροειδή	150 (ΣΕΛ)	187 (ΣΕΛ)	790 (ΣΕΛ) 230 (PA)	1060 (ΣΕΛ)	645 (ΣΕΛ)
Σχετικός κίνδυνος (RR)	6	6	12 (ΣΕΛ) 4 (PA)	10	6

Etanercept (Enbrel) μια πρωτεΐνη τήξης που δεσμεύει τον ελεύθερο TNFα μέσω ενός διαλυτού υποδοχέα (R_p55), το οποίο χορηγείται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, στη ψωριασική αρθροπάθεια και στη νεανική ιδιοπαθή αρθροπάθεια.

Ο φυσιολογικός ρόλος του TNFα, που είναι απαραίτητος σε όλα τα στάδια της αντιφυματικής ανοσιακής απάντησης (εικ. 1), εξηγεί τον αυξημένο κίνδυνο για TB με τη χρήση των παραγόντων αυτών. Συμμετέχει στην έναρξη της ενδογενούς ανοσίας μέσω της αγγειοδιαστολής και της εισροής λευκοκυττάρων στο σημείο της πρωτομόλυνσης. Συμμετέχει στην ειδική ανοσία μέσω ενεργοποίησης των αντιγονοπαρουσιαστικών δενδριτικών κυττάρων. Συμμετέχει στο σχηματισμό και τη διατήρηση του κοκκιώματος μέσω ενεργοποίησης του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών. Οι αντί-TNFα παράγοντες αδρανοποιούν όλες αυτές τις δράσεις και αναστέλλουν το σύνολο των αμυντικών μηχανισμών ενάντια στην TB.²⁰ Οι παρακάτω παρατηρήσεις πιθανόν να εξηγούν περαιτέρω γιατί αναζωπυρώνεται η LTBI από τους αντί-TNFα: (α) χορηγούμενοι *in vivo* μειώνουν τον υποπληθυσμό των μνημονικών CD4 που είναι υπεύθυνα για την ταχεία απελευθέρωση IFN-γ όταν διεγερθούν από τα μυκοβακτηριακά αντιγόνα και (β) χορηγούμενοι *in vitro*

αναστέλλουν την ενεργοποίηση των CD4 από τα μυκοβακτηριακά αντιγόνα.²¹

Ο πίνακας 4 συνοψίζει τα επιδημιολογικά δεδομένα του σχετικού κινδύνου για TB προ και μετά τη χρήση αντι-TNFα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ο σχετικός κίνδυνος (RR) ανάπτυξης TB σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό αγωγή με αντι-TNFα, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, είναι τετραπλάσιος,²² έως τριανταεξαπλάσιος.²⁶ Ο RR που οφείλεται μόνο στους αντι-TNFα έχει υπολογιστεί, χάρη στα επιδημιολογικά δεδομένα ΗΠΑ και Ισπανίας, και είναι τετραπλάσιος.^{22,24}

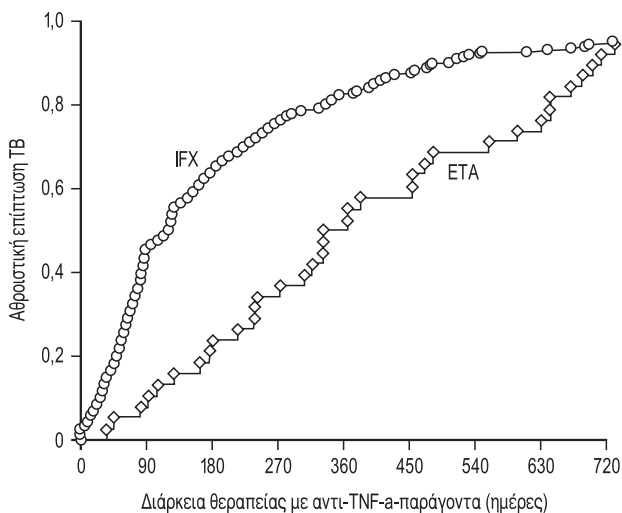
Κλινικά, η TB λοίμωξη επί λήψης αντι-TNFα, προκαλείται από αναζωπύρωση παλαιάς λανθάνουσας ή ατελώς θεραπευθείσας νόσου. Η νόσος εκδηλώνεται συνήθως²⁸ με άτυπες εντοπίσεις ως εξωπνευμονική ή γενικευμένη μορφή (μηνιγγική, λεμφαδενική, ουρογεννητικού, περιτοναϊκή, οστών) σε ποσοστό >65% των περιπτώσεων, έναντι μόνο 15–20% στο γενικό πληθυσμό, και έχει διπλάσια θνητότητα (10%). Εμφανίζεται, στις περισσότερες περιπτώσεις, μετά από 1 έως 3 μήνες θεραπείας. Η διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη λόγω των άτυπων κλινικών εκδηλώσεων και της συχνότατης απουσίας κοκκιώματος, ενώ η Mantoux, εξαιτίας της υποκείμενης νόσου ή/και της συγχορηγούμενης κορτικοθεραπείας ή άλλων ανοσοκατασταλτικών, μπορεί να είναι

Πίνακας 4. Επίπτωση και σχετικός κίνδυνος (RR) της TB στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), προ και μετά τη χορήγηση αντι-TNFα παραγόντων, προ και μετά τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης (προσαρμοσμένο από τον Lioté, 2008)⁴

Επίπτωση φυματίωσης/100.000 πληθυσμού και RR για TB	ΗΠΑ: Wolfe et al 2004 ²²	Ισπανία: Gomez-Reino et al 2003 ²³ Carmona et al 2005 ²⁴	Γερμανία: Perez et al 2004 ²⁵	Σουηδία: Askling et al 2005 ²⁶	Κορέα: Seong et al 2007 ²⁷
Γενικός πληθυσμός	6,2	25	17,5	4–14	67
RR	1	1	1	–	1
Στην PA	6,2	110	–	–	257
RR	–	4,7	–	2	4
Στην PA υπό θεραπεία με αντι-TNFα παράγοντες	24,5	522	130	118	2.300
RR	4	20	9	8	36
Στην PA υπό θεραπεία με αντι-TNFα παράγοντες, μετά από έλεγχο για TB πριν τη χορήγησή τους και ανάλογη χημειοπροφύλαξη	6,2	117	15	–	–
RR	1	4,7	1	–	–

ψευδώς αρνητική. Αξίζει να επισημανθεί ότι η νόσος εκδηλώνεται πιο πρώιμα μετά από χορήγηση infliximab παρά μετά από χορήγηση etanercept (διάμεσο διάστημα 12 εβδομάδων έναντι 12 μηνών αντίστοιχα).^{4,29} Αυτή η διαφορά μεταξύ infliximab και etanercept που αφορά τόσο στο χρόνο εμφάνισης όσο και στην επίπτωση της TB (2 φορές συχνότερη με το infliximab σε σχέση με το etanercept), αλλά και στην εντόπιση (συχνότερα εξωπνευμονική με το infliximab-55% έναντι 11% με το etanercept –και δη μηνιγγική– 17% με το infliximab έναντι 11% με το etanercept)^{4,29} (εικ. 2), πιθανά να οφείλεται στη διαφορά του μηχανισμού δράσης τους. Φυσιολογικά, ο TNF συνδέεται με το διαλυτό υποδοχέα R_p55 και ελέγχει έτσι την αρχική φλεγμονώδη αντίδραση, συνδέεται ακόμα με το μεμβρανικό υποδοχέα R_p75 και ελέγχει το σχηματισμό και τη διατήρηση του κοκκιώματος. Το infliximab αναστέλλει και τις δύο αυτές δράσεις, ενώ το etanercept εμποδίζει μόνο τη δράση του R_p55.

Πριν από την έναρξη θεραπείας με αναστολείς του TNFα επιβάλλεται έλεγχος για LTBI. Εάν αυτός αποβεί θετικός, προηγείται της έναρξης του αντι-TNFα παράγοντα η προφυλακτική θεραπεία της LTBI. Σύμφωνα με την British Thoracic Society Standards of Care Committee (BTSSCC),³⁰ πρέπει να χορηγηθεί θεραπεία για LTBI: (α) σε ασθενείς

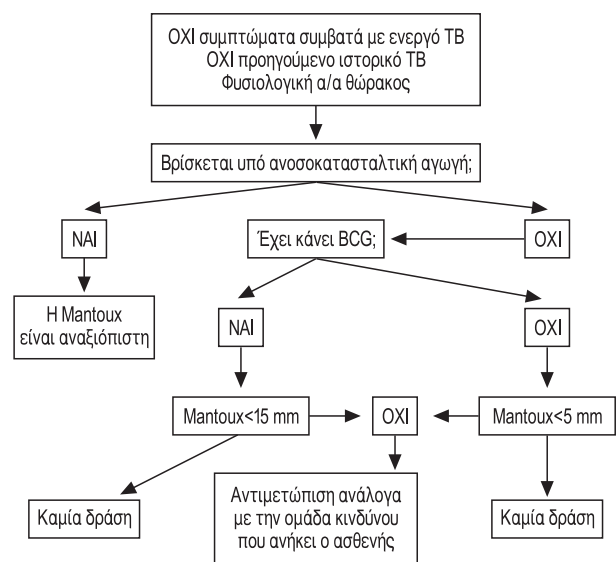


Εικόνα 2. Διαφορά στην επίπτωση και στο χρόνο εμφάνισης των περιπτώσεων TB υπό infliximab (IFX) και etanercept (ETA) (προσαρμοσμένο από τον Wallis²⁹)

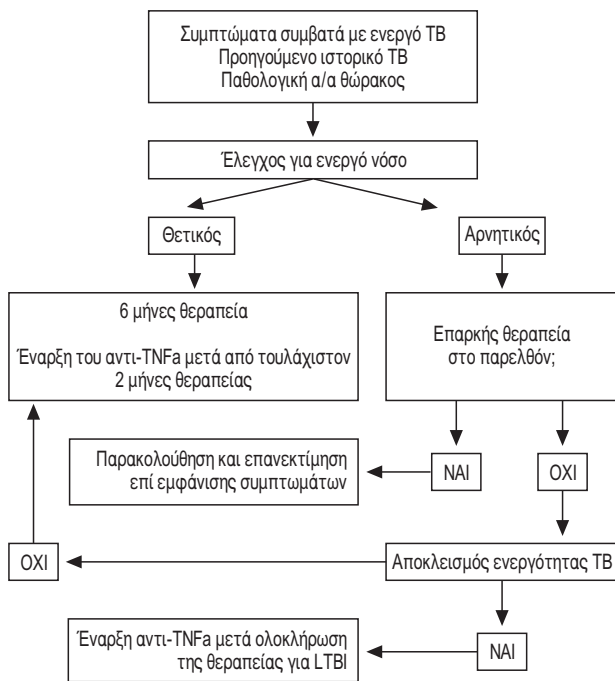
που πρόκειται να αρχίσουν θεραπεία με αντί-TNFα παράγοντες και έχουν ιστορικό ατελούς θεραπείας ή μη θεραπείας για TB, αφού αποκλεισθεί η ενεργός νόσος (η ακτινογραφία θώρακος πρέπει να μην είναι ενδεικτική ενεργού νόσου) καθώς και (β) σε αυτούς με θετική Mantoux, αφού γίνει διαστρωμάτωση των ασθενών αυτών για τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας από αντιφυματική αγωγή με βάση προτυπωμένους πίνακες. Η Mantoux θεωρείται θετική εάν είναι: ≥ 5 mm σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς, ≥ 10 mm σε ασθενείς μετρίου κινδύνου για TB και ≥ 15 mm σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου για νόσηση από MTb. Η BTSSCC προτείνει αλγόριθμο χειρισμού των ασθενών που πρόκειται να αρχίσουν θεραπεία με αντί-TNFα παράγοντες, ο οποίος παρουσιάζεται στις εικόνες 3 και 4. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα από το Ηνωμένο Βασίλειο, η συμμόρφωση των θεραπόντων στις οδηγίες της BTSSCC είναι, δυστυχώς, απογοητευτική.³¹ Έχει επίσης προταθεί ανάλογος αλγόριθμος για την πρόληψη της TB σε ασθενείς με νόσο του Crohn υπό αντί-TNFα παράγοντες.³²

6. HIV-λοίμωξη

Η HIV λοίμωξη ευθύνεται σε σημαντικό βαθμό για την παγκόσμια επανάκαμψη της TB.



Εικόνα 3. Αλγόριθμος της British Thoracic Society Standards of Care Committee για το χειρισμό των ασθενών που πρόκειται να αρχίσουν θεραπεία με αντι-TNFα παράγοντες³⁰



Εικόνα 4. Αλγόριθμος της British Thoracic Society Standards of Care Committee για το χειρισμό των ασθενών που πρόκειται να αρχίσουν θεραπεία με αντι-TNFα παράγοντες³⁰. LTBI: Λανθάνουσα φυματική λοίμωξη

Υπολογίζεται^{1,7} ότι το 1/3 των μολυσμένων ατόμων με HIV έχουν συν-μολυνθεί με TB (για αυτό και τα δύο νοσήματα αναφέρονται και ως «συνδημία»), και ότι η TB είναι η κύρια αιτία θανάτου σε παραπάνω από το 13% των ασθενών με HIV.

Παθοφυσιολογικά, οι λεμφοτροπικές επιδράσεις του HIV που έχουν ως αποτέλεσμα την καταστροφή των CD4+ λεμφοκυττάρων (δηλαδή η ανικανότητα του μολυνθέντος λεμφοκυττάρου να εκφράσει CD4 υποδοχείς στην επιφάνειά του με αποτέλεσμα να μην μπορεί να απαντήσει στα αντιγόνα), βρίσκεται στην κορωνίδα της παθοανοσολογίας της TB σε HIV+ άτομα. Ακόμα, τα T-λεμφοκύτταρα των HIV+ ατόμων, εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα παραγωγής IL-2 και IFN-γ.³³ Επιπλέον, ο HIV χωρίς να είναι απευθείας κυτταροπαθογόνος για τα μονοκύτταρα/μακροφάγα (τα οποία διαθέτουν CD4 υποδοχείς), προκαλεί μείωση της λειτουργικότητάς τους εξαιτίας (α) ελάττωσης της χημειοταξίας τους και (β) αδυναμίας χρήσης των Fc και C3 υποδοχέων τους που έχει ως αποτέλεσμα αναστολή της διέγερσής τους και της μικροβιοκτόνου ικανότητάς

τους.^{34,35} Η ανεπάρκεια της δράσης των λεμφοκυττάρων/μακροφάγων οδηγεί σε αδυναμία σχηματισμού κοκκιδώματος, ανικανότητα καταστροφής των φαγοκυτταρωμένων μυκοβακτηριδίων και διασπορά της λοίμωξης.

Στους HIV+ ασθενείς, η κλινική εικόνα εξαρτάται από το βαθμό της ανοσοκαταστολής (πίν. 5). Στα αρχικά στάδια (>350 CD4), η εικόνα είναι παρόμοια με αυτή των μη ανοσοκατασταλμένων και εκδηλώνεται ως αναζωπύρωση, με τη νόσο να περιορίζεται συνήθως στους πνεύμονες με τα συμπτώματα να περιλαμβάνουν πυρετό, παραγωγικό βήχα, νυχτερινές επιδρώσεις, απώλεια βάρους και κακουχία. Η ακτινολογική εικόνα είναι παρόμοια με αυτή των μη ανοσοκατασταλμένων, με διηθήματα στους άνω λοβούς και σπήλαια, χωρίς λεμφαδενοπάθεια ή πλευρίτιδα. Σε προχωρημένη λοίμωξη από HIV (<350 CD4) η κλινική εικόνα είναι άτυπη, με εξωπνευμονική εντόπιση, και εκδηλώνεται με διάχυτα διάμεσα διηθήματα ή εικόνα κεγχροειδούς TB, πυλαία ή μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια και σπανίως σπηλαιοποίηση. Συνηθέστερες θέσεις εξωπνευμονικής TB είναι οι λεμφαδένες, το περικάρδιο, ο υπεζωκότας, το ΚΝΣ, ο μυελός των οστών, το δέρμα, το ουρογεννητικό και το ήπαρ. Η συχνότερη εντόπιση της TB και στα αρχικά και σε προχωρημένα στάδια παραμένει ο πνεύμονας (στον πίνακα 5 συνοψίζονται οι διαφορές της πνευμονικής TB ανάλογα με το στάδιο της HIV λοίμωξης).

Σε ασθενείς με TB και προχωρημένη HIV λοίμωξη, η άμεση εξέταση πτυέλων είναι συχνά αρνητική (έως και στο 40% των ασθενών με θετική καλλιέργεια), ενώ 10–20% των ασθενών με θετικά

Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά της πνευμονικής TB ανάλογα με τα στάδια της HIV λοίμωξης [προσαρμοσμένο από το TB/HIV A clinical manual. Geneva, World Health Organization, 2004(WHO/HTM/TB/2004.329)⁷]

Χαρακτηριστικά της πνευμονικής TB	Στάδιο της HIV λοίμωξης	
	Πρώιμο	Όψιμο
Κλινική εικόνα	Προσομοιάζει τη μεταπρωτοπαθή TB	Προσομοιάζει την πρωτοπαθή TB
Καλλιέργεια πτυέλων	Συχνά θετική	Συχνά αρνητική
Ακτινογραφία θώρακος	Συχνά σπήλαια	Συχνά διηθήματα άνευ σπηλαίων

πτύελα και διάχυτη νόσο έχουν αρνητική ακτινογραφία θώρακα. Επομένως, χρειάζεται υψηλή διαγνωστική υποψία για TB και πρέπει να γίνεται άμεση εξέταση τριών δειγμάτων πρωινών πτυέλων, άμεση εξέταση λεμφαδενικού ιστού (χωρίς φορμαλδεΰδη), άμεση εξέταση ούρων ή γαστρικού υγρού (με μειονέκτημα τα πολλά ψευδώς θετικά), καλλιέργεια ENY ή πλευριτικού υγρού, βιοψία και καλλιέργεια υπεζωκότα, μυελού, ήπατος καθώς και αιμοκαλλιέργεια (σε κεγχορειδή TB). Δυστυχώς, η ανεπάρκεια της κυτταρικής ανοσίας στους HIV+ έχει ως αποτέλεσμα μικρή ή καθόλου αντίδραση επιβραδυσμένης υπερευαισθησίας απαραίτητης για τη Mantoux. Ακόμα και η επανάληψη της Mantoux μετά από εβδομάδα (το γνωστό booster effect) έχει μειωμένη διαγνωστική αξία στους HIV+. Οι τεχνικές που βασίζονται στην απελευθέρωση της IFN- γ (INGRAs), όπως η Quantiferon και η Elispot, υπερτερούν της Mantoux στους ασθενείς με HIV, τόσο σε πνευμονική όσο και σε εξωπνευμονική TB (πίν. 6).³⁶

6.1. Ρόλος και ερμηνεία της Quantiferon στην ανοσοκαταστολή

Όπως είναι γνωστό, η Mantoux παρουσιάζει διάφορα μειονεκτήματα που περιλαμβάνουν υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (γιατί η κεκαθαυμένη φυματίνη περιέχει μυκοβακτηριδιακά αντιγόνα που δεν είναι ειδικά για τον MTb), υψηλό ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στους ανοσοκατασταλμένους, έλλειμμα συμμόρφωσης των ασθενών στη 48/72ωρη διαδικασία ανάγνωσης της εξέτασης και βαθμό υποκειμενικότητας στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων μεταξύ εξεταζόντων.^{37,38}

Η Quantiferon είναι περισσότερο ειδική σε σχέση με τη Mantoux και μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους ανοσοεπαρκείς για την αξιολόγηση της TB τόσο στην ενεργό όσο και στην LTBI. Στους ανοσοκατασταλμένους όμως, και κυρίως στους HIV+, παρόλο που η Quantiferon υπερτερεί πάντα της Mantoux – σε ορισμένες κατηγορίες ανοσοκαταστολής, όπως στη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων τείνει να αντικαταστήσει τη Mantoux³⁹ η διαφοροδιάγνωση μεταξύ ενεργού TB και LTBI πρέπει να γίνεται με προσοχή, γιατί ενώ τα θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα είναι βοηθητικά, το απροσδιόριστο αποτέλεσμα (που στους HIV+ υποδηλώνει περισσότερο ανεργία παρά απουσία λοίμωξης) δεν αποκλείει τη λοίμωξη. Αυτό το απροσδιόριστο αποτέλεσμα, επηρεάζεται ιδιαίτερα στους HIV+ από το βαθμό της ανοσοκαταστολής όπως αυτός εκφράζεται με τον αριθμό των CD4+ T-λεμφοκυττάρων. Αναμένονται μεγάλες προοπτικές μελέτες και μετα-αναλύσεις για να αποσαφηνιστεί οριστικά ο ρόλος της Quantiferon στην ανοσοκαταστολή.

6.2. Το φλεγμονώδες σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης (IRIS)

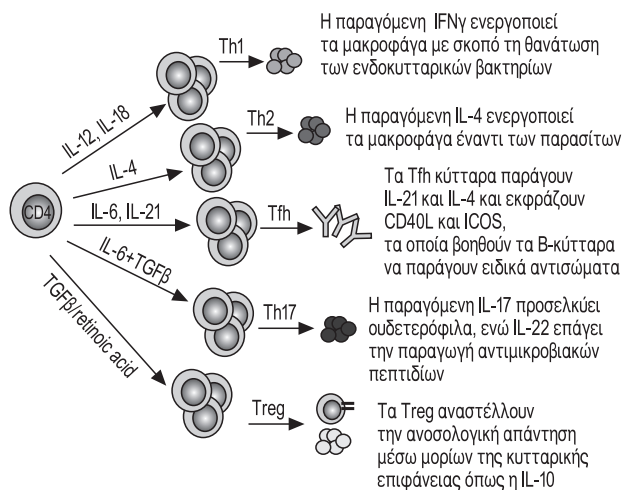
Το φλεγμονώδες σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS) ορίζεται ως παράδοξη επιδείνωση, αποτέλεσμα της αποκατάστασης των ανοσολογικών απαντήσεων σε ειδικά αντιγόνα, σε HIV+ ασθενείς κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών έναρξης της αντιρετροϊκής θεραπείας υψηλής δραστηριότητας (HAART). Παρόλο που το IRIS έχει συνδεθεί και με άλλες λοιμώξεις (σύμπλεγμα mycobacterium avium, έρπητας-ζωστήρας, ερπητοϊοί και κυτταρομεγαλοϊός) και μη λοι-

Πίνακας 6. Η Quantiferon και η Mantoux σε υποκατηγορίες ασθενών με HIV/TB συλλοίμωξη (προσαρμοσμένο από τον Syed Ahamed Kabeer et al 2009)³⁶

Ομάδες	QUANTIFERON (%)			MANTOUX (%)	
	Θετική	Αρνητική	Απροσδιόριστη	Θετική	Αρνητική
Συνολικά	65	18	17	31	69
Πνευμονική TB	59	20	21	26	74
– με θετική κ/α πτυέλων	66	11	23	25	75
– με αρνητική κ/α πτυέλων	45	37	8	27	73
– με θετική άμεση χρώση πτυέλων	68	9	23	26	74
– με αρνητική άμεση χρώση πτυέλων	44	39	17	26	74
Εξωπνευμονική TB	77	13	10	41	59

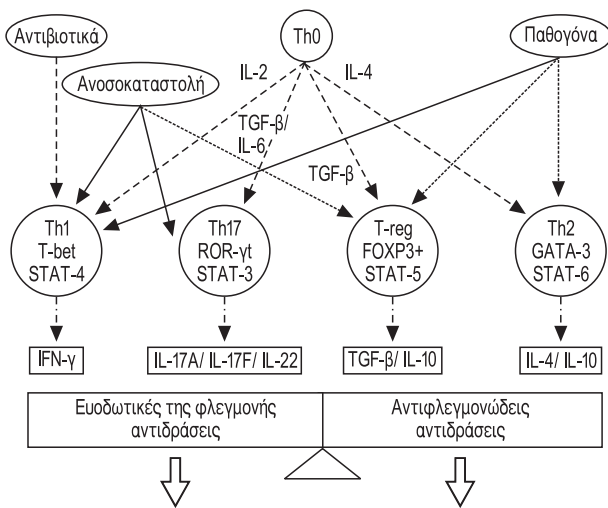
μώδεις (αυτοάνοσες) καταστάσεις, η θνητότητά του στην TB/HIV συλλοίμωση είναι σημαντική, ιδιαίτερα στις χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου, όπου το ποσοστό της TB/HIV/IRIS είναι υψηλό και κυμαίνεται ανάμεσα στο 11% έως 43%.⁴⁰⁻⁴²

Η παθοφυσιολογία του IRIS δεν έχει ακόμα απόλυτα διερευνηθεί. Η επικρατούσα υπόθεση έχει στο κέντρο της τη διαφορετική έκφραση των CD4+ T-λεμφοκυττάρων και τη διαταραχή της ισορροπίας των αντιφλεγμονωδών και ευοδωτικών της φλεγμονής δράσεών τους. Πιο συγκεκριμένα,⁴³ τα CD4+ T-λεμφοκύτταρα έχουν τη δυνατότητα να διαφοροποιηθούν προς ποικίλες κατηγορίες ανάλογα με το περιβάλλον των κυτταροκινών κατά την ενεργοποίησή τους (εικ. 5). Το αρχικό αδιαφοροποίητο Th0 (T-helper 0 ή T-βοηθητικό) λεμφοκύτταρο υπό την επίδραση των IL-12 και IL-18, που παράγονται από τα ενεργοποιημένα δενδριτικά κύτταρα, διαφοροποιείται προς Th1 λεμφοκύτταρο που εκκρίνει IFN γ – σημαντική για την ενεργοποίηση μακροφάγων που καταστρέφουν ενδοκυττάρια βακτήρια, όπως το MTb. Ακόμη, υπό την επίδραση της IL-4 (η ακριβής προέλευσή της δεν έχει ακόμα καθοριστεί) το Th0 διαφοροποιείται προς Th2 που παράγει πάλι IL-4 αυτή τη φορά προς καταστροφή ενδοκυττάρων παρασίτων. Επιπλέον, υπό την επίδραση



Εικόνα 5. Σχηματισμός των υποτύπων των CD4+ T-λεμφοκυττάρων ανάλογα με το περιβάλλον των κυτταροκινών (προσαρμοσμένο από την Mckee et al 2010⁴³)

των IL-6 και IL-21, το Th0 διαφοροποιείται προς Tfh που εκτός ότι το ίδιο παράγει IL-4 και IL-21, παράγει και μόρια που ωθούν τα B-λεμφοκύτταρα να δημιουργήσουν λίαν εξειδικευμένα αντισώματα. Ιδιαίτερη σημασία θα πρέπει να δοθεί στο Th17, που παράγεται όταν το Th0 διεγερθεί από την παρουσία της IL-6 σε συνάρτηση πάντα με τον Tissue Growth Factor – β (TGF β). Το Th17 εκκρίνει IL-17 και IL-22 που έχουν βαρύνοντα ρόλο στην ευόδωση της εισροής ουδετερόφιλων στα σημεία φλεγμονής και στην παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων. Τέλος, το ενεργοποιημένο, υπό τη παρουσία TGF β ή ρετινοϊκού οξέος, Th0 διαφοροποιείται προς Treg (T-regulatory=T-ρυθμιστικό) λεμφοκύτταρο, που έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει και να ελέγχει την ανοσολογική απάντηση για να εμποδίζει την υπέρμετρη και εκτός ελέγχου φλεγμονή. Όλοι αυτοί οι παραγόμενοι υπότυποι των CD4+ T-λεμφοκυττάρων συμμετέχουν σε μία ευαίσθητη ισορροπία μεταξύ ευοδωτικών και ανασταλτικών της φλεγμονής αντιδράσεων (εικ. 6). Ειδικότερα,⁴⁴ τα τελικά προϊόντα των ενεργοποιημένων CD4+ T-λεμφοκυττάρων είτε προκαλούν ευοδωτικές της φλεγμονής (προφλεγμονώδεις) αντιδράσεις (IFN γ , IL-17A/IL17F/IL-22), είτε αντιφλεγμονώδεις αντιδράσεις (TGF β /IL-10, IL-4/IL-10). Περαιτέρω, τα παθογόνα, όχι μόνο καταστέλλουν τα Th1 αλλά και προκαλούν την απάντηση των Treg και Th2. Η ανοσοκαταστολή, εμποδίζει τις απαντήσεις των Th1 και Th17, ενώ ευοδώνει την αντίδραση των Treg. Τα αντιμικροβιακά per se μπορεί να δράσουν ως διεγερτικά της φλεγμονής ή να πραγματοποιήσουν μια προς τα άνω ρύθμιση των αντιδράσεων των Th1. Όταν η πλάστιγγα της ισορροπίας γείρει προς τη μεριά των αντιφλεγμονωδών αντιδράσεων τότε μπορεί επισυμβεί ανεξέλεγκτη λοίμωξη. Αντίθετα, με τη χορήγηση αντιμικροβιακών και τη μείωση ή απόσυρση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, με συνακόλουθη αναστροφή της επαγόμενης από το παθογόνο –εν προκειμένω τον HIV– ανοσοκαταστολής, η πλάστιγγα της ισορροπίας γέρνει προς τις ευοδωτικές της φλεγμονής αντιδράσεις και έχουμε την εμφάνιση του IRIS, ιδιαίτερα όταν αυτές οι αλλαγές συμβαίνουν απότομα, όπως στην περίπτωση της HAART σε ασθενείς με HIV/TB.



Εικόνα 6. Ανάλογα με το κυτταροκινικό περιβάλλον (IL-12, TGFβ και IL-6, TGFβ, IL-4) τα αδιαφοροποίητα Th0 διεγείρονται προς Th1, Th17, Treg, ή Th2 λεμφοκύτταρα αντιστοίχως, μέσω της έκφρασης των ειδικών παραγόντων μεταγραφής τους (T-bet/STAT-4, ROR-γt/STAT-3, FOXP3+/STAT-5, και GATA-3/STAT-6, αντίστοιχα). Τα τελικά προϊόντα τους είτε προκαλούν ευοδωτικές της φλεγμονής (προφλεγμονώδεις) αντιδράσεις (IFNγ, IL-17A/IL17F/IL-22), είτε αντιφλεγμονώδεις αντιδράσεις (TGFβ/IL-10, IL-4/IL-10). Τελικά, οι κλινικές εκδηλώσεις της λοίμωξης, σε κάθε φάση της εξέλιξής της, εξαρτώνται από το ποια από τις δύο (προφλεγμονώδης ή αντιφλεγμονώδης) αντιδράσεις υπερτερούν, στη συγκεκριμένη φάση. (Προσαρμοσμένο από τους Sun et al 2009).⁴⁴ Συνεχόμενη γραμμή: Ανασταλτική δράση, Παχιά διακεκομμένη γραμμή: Διαφοροποίηση, Λεπτή διακεκομμένη γραμμή: Επαγωγή, Γραμμή με παύλες και κουκίδες: Παραγωγή

Το IRIS/HIV/TB μπορεί να εκδηλωθεί είτε ως παράδοση παροδική κλινική επιδείνωση, ενώ είχε προηγηθεί κλινική βελτίωση, ή, ως αποκάλυψη ενεργού νόσου σε ασθενείς με μη προηγουμένως διαγνωσθείσα, «κρυφή» TB. Το IRIS μπορεί να συμβεί μέχρι και στο 1/3 των ασθενών με TB που ξεκινούν HAART και σχετίζεται με άνοδο του τίτλου των CD4+ T-λεμφοκυττάρων.⁴⁰ Τυπικά εμφανίζεται εντός 3 μηνών από την έναρξη της HAART, αλλά ενίοτε και εντός 5 ημερών από την έναρξή της.⁴⁰ Και οι δύο μορφές του IRIS συνοδεύονται από πυρετό και επιδείνωση προϋπάρχουσας λεμφαδενοπάθειας (σε αριθμό και μέγεθος λεμφαδένων), επιδείνωση αναπνευστικής νόσου (οξύ αναπνευστικό stress ή πλευριτική συλλογή) ή νόσο του ΚΝΣ (μηνιγγίτιδα ή αύξηση/επέκταση φυματωμάτων).⁴⁵ Οι περισσότερες περιπτώσεις

IRIS υφύονται χωρίς θεραπευτική παρέμβαση και η HAART μπορεί να συνεχιστεί.

7. Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (ΜΣΟ)

Ανάπτυξη φυματίωσης συμβαίνει σε 0,35% έως 15% (ανάλογα με την επίπτωση της TB στο γενικό πληθυσμό) των ασθενών που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή λόγω ΜΣΟ. Συνήθως πρόκειται για αναζωπύρωση LTBI, αλλά μπορεί να συμβεί πρωτοπαθής λοίμωξη ή μετάδοση της νόσου μέσω του μοσχεύματος. Η φυματίωση στην ανοσοκαταστολή λόγω ΜΣΟ, συνήθως, αφορά σε μεταμοσχεύσεις νεφρού⁴⁶ με τις μεταμοσχεύσεις πνευμόνων να έπονται και σε ορισμένες σειρές να προηγούνται.⁴⁷ Η νόσος εμφανίζεται συνήθως τον πρώτο χρόνο (διάμεση τιμή 9 μήνες) μετά τη μεταμόσχευση. Το 1/3 των ασθενών με ΜΣΟ που αναπτύσσουν TB έχουν γενικευμένη νόσο. Η θνητότητα φθάνει έως και το 19%. Το πιο συχνό ακτινολογικό εύρημα στον πνεύμονα είναι εστιακές διηθήσεις. Ενίοτε όμως, παρατηρείται εικόνα κεγχροειδούς φυματίωσης καθώς και οζώδεις βλάβες. Από τις εξωπνευμονικές εστίες συχνότερα προσβάλλεται ο γαστρεντερικός σωλήνας και ιδιαίτερα η ειλεοτυφλική περιοχή. Σε αυτή την περίπτωση, τα κύρια συμπτώματα ή σημεία είναι πυρετός αγνώστου αιτιολογίας και κοιλιακό άλγος ή αιμορραγία από το γαστρεντερικό.⁴⁸

8. Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (ΧΝΑ)

Λόγω μειωμένης κυτταρικής ανοσίας, οι ασθενείς με ΧΝΑ έχουν αυξημένο κίνδυνο (σχετικός κίνδυνος 25,3) για ανάπτυξη TB. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος τον πρώτο χρόνο που υφίστανται αιμοκάθαρση, κυρίως λόγω αναζωπύρωσης LTBI. Προεξάρχουν οι εξωπνευμονικές μορφές – με κυριότερες τη φυματιώδη λεμφαδενίτιδα και περιτονίτιδα, με την τελευταία να προεξάρχει στην περιτοναϊκή κάθαρση – ενώ τα συμπτώματά είναι αβληχρά και μη ειδικά, μιμούμενα πολλές φορές τα συμπτώματα της ουραιμίας.⁴⁹ Κάθε ασθενής που αρχίζει τεχνητό νεφρό πρέπει να υποβάλλεται σε Mantoux. Εάν αυτή είναι θετική πρέπει να χορηγείται θεραπεία για LTBI, όμως, ένα σημαντικό ποσοστό αυτών των ασθενών έχουν ανεργία.^{19,50}

Βιβλιογραφία

1. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. WHO report 2009. Geneva, World Health Organization, 2009(WHO/HTM/TB/2009.411)
2. Vynnycky E, Fine PE. Lifetime risks, incubation period and serial interval of tuberculosis. *Am J Epidemiol* 2000, 152:247–263
3. Hanekom W, Abel B, Scriba T. Immunological protection against tuberculosis. *S Afr Med J* 2007, 97:973–977
4. Lioté H. Tuberculose, agents anti-TNF et autres immunosuppresseurs: évolution des stratégies de prévention. *Rev Mal Resp* 2008, 25:1237–1249
5. Yuen KY, Woo PCY. Tuberculosis in blood and bone marrow transplant recipients. *Hematol Oncol* 2002, 20:51–62
6. Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P. Tuberculosis complicating neoplastic disease. A review of 201 cases. *Cancer* 1974, 33:850–858
7. TB/HIV: A clinical manual. Geneva, World Health Organization, 2004(WHO/HTM/TB/2004.329)
8. Klein NC, Go CHU, Cunha B. Infections associated with steroid use. *Infect Dis Clin North Am* 2001, 15:423–432
9. Orme IM, Andersen P, Boom WH. T-cell response to Mycobacterium tuberculosis. *J Infect Dis* 1993, 167:1481–1497
10. Balow JE, Rosenthal AS. Glucocorticoid suppression of macrophage migration inhibitory factor. *J Exp Med* 1973, 137: 1031–1041
11. Rinehart JJ, Sagone AL, Balcerzac SP et al. Effects of corticosteroid therapy on human monocyte function. *N Engl J Med* 1975, 292:236–241
12. Segal BH, Sneller MC. Infectious complications of immunosuppressive therapy in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1997, 23:219–237
13. Sayarlioglu M, Inanc M, Kamali S et al. Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization. *Lupus* 2004, 13:274–278
14. Erdozain JC, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV et al. High risk of tuberculosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2006, 15:232–235
15. Yun JE, Lee SW, Kim TH et al. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clin Exp Rheumatol* 2002, 20:127–132
16. Mok MY, Lo Y, Chan TM et al. Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in an endemic area and the role of isoniazid prophylaxis during corticosteroid therapy. *J Rheumatol* 2005, 32:609–615
17. Vadillo F, Hernandez-Garcia C, Pato E. Incidencia y características de la tuberculosis en pacientes con enfermedades reumáticas. *Rev Clin Esp* 2003, 203:178–182
18. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection: joint statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161:S221–247
19. European best practice guidelines for renal transplantation (Expert group): Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections: Tuberculosis. *Nephrol Dial transplant* 2002, 1:39–43
20. Gardam MA, Keystone EC. Anti-TNF agents and tuberculosis risk: mechanism of action and clinical management. *Lancet Inf Dis* 2003, 3:148–155
21. Hamdi H, Mariette X, Godot V et al. RATIO (Recherche sur Anti-TNF et Infections Opportunistes) Study Group. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Res Ther* 2006, 8:R114
22. Wolfe F, Michaud K, Anderson J. Tuberculosis and opportunistic infections: relevance to biologic agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004, 50:372–379
23. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR et al. Biobadaser Group: Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003, 48:2122–2127
24. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Valverde VR et al. Biobadaser Group: Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005, 52:1766–1772
25. Perez J, Kupper H, Radin A et al. Impact of screening for latent TB prior to initiating anti-TNF therapy. *ACR* 2005, 1877 (abstract)
26. Askling J, Fored CM, Brandt L et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005, 52:1986–1992
27. Seong SS, Choi CB, Woo JH et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007, 34:706–711
28. Keane J, Gershon S, Wise RP. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrotizing factor neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001, 345:1098–1104
29. Wallis RS. Infectious complications of tumor necrosis factor blockade. *Curr Opin Inf Dis* 2009, 22:403–409
30. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment. *Thorax* 2005, 60:800–805
31. John H, Buckley C, Koh L et al. West Midlands Rheumatology Service and Training Committee. Regional survey of tuberculosis risk assessment in rheumatology outpatients commencing anti-TNF-alpha treatment in relation to British Thoracic Society guidelines. *Clin Med* 2009, 9:225–230
32. Rumpton DS. Preventing TB in patients with Crohn's disease needing infliximab or other anti-TNF therapy. *Gut* 2005, 54:1360–1362
33. Beck JM. The immunocompromised host: HIV infection. *Proc Am Thorac Soc* 2005, 2:423–427
34. Nicod LP. Immunology of tuberculosis. *Swiss Med Wkly* 2007, 137:357–362
35. Fortis C, Poli G. Dendritic cells and natural killer cells in the pathogenesis of HIV infection. *Immunol Res* 2005, 33:1–21
36. Syed Ahamed Kabeer B, Sikhmani R, Swaminathan S et al. Role of Interferon Gamma release Assay in Active TB diagnosis among HIV infected individuals. *PLoS One* 2009, 4:e5718

37. Charapas SD, Vandiviere HM, Melvin I et al. Tuberculin test. Variability with the Mantoux procedure. *Amer Rev Respir Dis* 1985, 132:175–177
38. Huebner RE, Schein MF, Bass JB jr. The Tuberculin Skin test. *Clin Infect Dis* 1993, 17:968–975
39. Richeldi L, Losi M, D'Amico R et al. Performance of tests for latent Tuberculosis in Different groups of Immunocompromised Patients. *Chest* 2009, 135:198–204
40. Breton G, Duval X, Estellat C et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type I-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004, 39:1709–1712
41. Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R et al. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. *Chest* 2001, 120:193–197
42. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005, 19:399–406
43. Mckee AS, Macleod MKL, Kappler JW et al. Immune mechanisms of protection: can adjuvants rise to the challenge? *BMC Biology* 2010, 8:37
44. Sun YS, Singh N. Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2009, 22:394–402
45. Habib AG. A clinical and epidemiologic update on the interaction between tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in adults. *Ann Afr Med* 2009, 8:147–155
46. Lopez de Castilla D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2010, 12:106–112
47. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM et al. Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1657–1665
48. Sundaram M, Adhikary SD, John GT et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Indian J Urol* 2008, 24:396–400
49. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and chronic renal disease. *Semin Dial* 2003, 16:38–44
50. Milburn H, Ashman N, Davies P et al. BTS Guideline Group on behalf of The British Thoracic Society Standards of Care Committee and joint Tuberculosis Committee. Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. *Thorax* 2010, 65:559–570

Υποβλήθηκε 16.03.2010
Εγκρίθηκε 21.04.2010

Ιατρική 2010, 97(5–6):397–401

Iatriki 2010, 97(5–6):397–401

Προγράμματα συντονισμού μεταξύ ΜΕΘ και τμημάτων για την εκτίμηση και τη διαχείριση ασθενών που χρήζουν αυξημένης φροντίδας

Α. Παπαδόπουλος,¹ Κ. Μπαρτζιώκας,¹
Ε. Ζακυνθινός,² Δ. Μακρής²

¹Πνευμονολογικό Τμήμα, ΓΝ «Αμαλία Φλέμινγκ», Αθήνα, ²Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Περιφερειακό Πανεπιστημιακό ΓΝ Λάρισας, Λάρισα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται σε διεθνές και ευρωπαϊκό επίπεδο η τάση για αντιμετώπιση των ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση, έξω από τα ‘φυσικά’ όρια των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας, στα τμήματα δηλαδή που ήδη νοσηλεύονται οι ασθενείς αυτοί, με τη συμμετοχή έμπειρου και εξειδικευμένου ιατρικού και νοσηλευτικού κυρίως προσωπικού. Έτσι, ιδρύθηκαν οι ομάδες αντιμετώπισης κρίσιμων περιστατικών οι οποίες έχουν ως κύριο σκοπό την αποφυγή –εάν αυτό είναι εφικτό– διακομιδής του ασθενούς στη μονάδα εντατικής θεραπείας και την εξασφάλιση παροχής της κατάλληλης φροντίδας στο τμήμα το οποίο νοσηλεύεται. Μέσα από τη δημοσιευμένη μέχρι σήμερα βιβλιογραφία προκύπτουν σημαντικά οφέλη για τους ασθενείς και τα συστήματα υγείας και ταυτόχρονα όμως αναδεικνύονται διάφορα προβλήματα μέσα από τη λειτουργία του θεσμού αυτού. Η ίδρυση αυτών των ομάδων αντιμετώπισης κρίσιμων περιστατικών είναι πιθανό να συμβάλει στην αύξηση της ενδονοσοκομειακής επιβίωσης, έχοντας σημαντικά κοινωνικο-οικονομικά οφέλη για τον ασθενή και το σύστημα υγείας, κυρίως μέσα από τη μείωση του αριθμού των ασθενών που εισάγονται στις ΜΕΘ από τα διάφορα τμήματα του νοσοκομείου.

Λέξεις κλειδιά Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ΜΕΘ, ομάδα κρίσης, βαρέως πάσχων ασθενής.

Αλληλογραφία: Α. Παπαδόπουλος, Ανθίμου Γαζή 13, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα

Establishment of outreach teams for the evaluation and management of critically ill ward patients

A. Papadopoulos,¹ K. Bartziokas,¹
E. Zakynthinos,² D. Makris²

¹Department of Pulmonary Medicine, “Amalia Fleming” General Hospital, Athens, ²Intensive Care Medicine, University of Thessaly, Medical School, Larissa, Greece

ABSTRACT Over the last years a trend has been developed to a more comprehensive approach of critically ill patients outside Intensive Care Unit with the involvement of experienced personnel. Several studies have shown that adverse effects in hospitals could have been prevented if an intervention was adopted at an earlier stage. This is mainly predicated to evidence suggesting that ward patients at a critical stage display instabilities of their physiological observations long before their deterioration. Bridging intensive care knowledge and skills with the wards has been a bet for health care managers and ICU staff for the last years which has yet to be won. Outreach teams (CCOT) have been a part of this approach and their establishment had to deal with three major targets. Firstly, diagnose potentially critical patients and intervene either to prevent or to ensure a safe and early admission to ICU. Then, empower timely discharges from ICU by supporting care of these patients at wards and finally to provide critical care skills to the ward staff by educating and training them. Until now, there is no rigorous evidence background to support the development of more CCOT or the withdrawal of the current ones and more prospective studies are needed before further suggestions for supporting this service as a standard of care can be made.

Key words Intensive Care Unit, Critical care outreach team, ICU, critically ill patient, CCOT, Rapid response team, RRT.

Corresponding author: A. Papadopoulos, 13 Anthimou Gazi street, GR-151 25 Marousi, Athens, Greece

1. Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται σε διεθνές και ευρωπαϊκό επίπεδο η τάση για αντιμετώπιση των ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση, έξω από τα «φυσικά» όρια των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), στα τμήματα δηλαδή που ήδη νοσηλεύονται οι ασθενείς αυτοί, με τη συμμετοχή έμπειρου και εξειδικευμένου προσωπικού.^{1,2} Διάφορες έρευνες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν έκπτωση της κλινικής τους εικόνας στα διάφορα τμήματα και κατόπιν μεταφέρονται στις ΜΕΘ, έχουν παρουσιάσει μεταβολές στις φυσιολογικές τους παραμέτρους πολύ πριν την τελική τους επιδείνωση.^{3,4} Στις πλείστες μάλιστα των περιπτώσεων, οι μεταβολές αυτές είχαν καταγραφεί, αλλά δε μεταδόθηκαν έγκαιρα στο αρμόδιο προσωπικό το οποίο θα μπορούσε να δράσει προς αποφυγή της επιδείνωσης.⁵ Η αδυναμία αναγνώρισης της κρισιμότητας ενός ασθενούς ή/και η μη έγκαιρη ενημέρωση των κατάλληλων ατόμων, έχουν αρνητική επίπτωση στη θνητότητα και θνησιμότητα των ασθενών που παρατηρείται αργότερα στη ΜΕΘ,⁶ και αναμφίβολα σημαντικές κοινωνικο-οικονομικές επιπτώσεις.⁷

Σε διάφορες χώρες τα στοιχεία αυτά έστρεψαν το ενδιαφέρον των αρμοδίων στην καθιέρωση ενός συστήματος που θα αναγνώριζε τους βαριά ασθενείς των τμημάτων και με τις κατάλληλες παρεμβάσεις μιας καταρτισμένης ομάδας θα αποφεύγετο ενδεχομένως η εισαγωγή τους στις ΜΕΘ. Έτσι, δημιουργήθηκαν ομάδες οι οποίες συνδυάζουν ιατρούς, νοσηλευτές και φυσιοθεραπευτές, είτε αποτελούνται αποκλειστικά από νοσηλευτικό προσωπικό και έχουν τρεις κύριους στόχους:^{8,9}

- Να αποφευχθεί με τις κατάλληλες παρεμβάσεις η εισαγωγή ενός ασθενούς στη ΜΕΘ ή εάν αυτό δεν είναι εφικτό, να συμβάλουν στην ασφαλέστερη και έγκαιρη μεταφορά του στη ΜΕΘ.
- Να συμβάλουν σε γρηγορότερες μεταφορές ασθενών από τις ΜΕΘ στους θαλάμους, υποστηρίζοντας κατάλληλα το προσωπικό των τμημάτων για τη διαχείριση των ασθενών μετά τη μεταφορά.

- Να βοηθήσουν στην εκπαίδευση του προσωπικού των τμημάτων σχετικά με θέματα που αφορούν στην εντατική θεραπεία βαριά ασθενών.

Μέσα σ' αυτό το πλαίσιο, δημιουργήθηκαν ομάδες πρώτα στην Αυστραλία (MET-medical emergency teams) και λίγο αργότερα στο Ηνωμένο Βασίλειο (critical care outreach teams, CCOT) και την Αμερική (rapid response teams, RRT). Οι ομάδες αυτές διαφέρουν ως προς τη δομή και τα κριτήρια που διέπουν τη λειτουργία τους στην κάθε χώρα ξεχωριστά, μοιράζονται όμως κοινούς στόχους δημιουργίας.^{8,10,11}

2. Συζήτηση

Πώς ενεργοποιούνται λοιπόν οι ομάδες αυτές ενδονοσοκομειακά; Μέχρι σήμερα έχουν προταθεί πέραν των 70 συστημάτων καταγραφής διαφόρων παραμέτρων (trigger systems, TTS-track), τα οποία πάνω από ένα προκαθορισμένο όριο (trigger point) δικαιολογούν την κλήση της ομάδας.^{12,13} Τα πιο πρακτικά από τα εν λόγω συστήματα χρησιμοποιούν δεδομένα τα οποία καταγράφονται κατά την καθημερινή νοσηλεία των ασθενών από τους νοσηλευτές, χωρίς να αυξάνεται έτσι ο όγκος εργασίας για το προσωπικό των τμημάτων. Ένα από τα πιο διαδεδομένα TTS στην Αγγλία είναι το Early Warning Score (EWS),¹⁴ κατά το οποίο γίνεται καταγραφή πέντε παραμέτρων. Αν η συνολική τιμή είναι ίση ή πάνω από 3, τότε ενεργοποιείται η ομάδα CCOT για περαιτέρω εκτίμηση και αντιμετώπιση του περιστατικού (πίν. 1).

Ποιες είναι αυτές οι παρεμβάσεις στις οποίες μπορεί το προσωπικό μιας τέτοιας ομάδας να προσφύγει προκειμένου να βελτιώσει την κλινική εικόνα ενός βαριά ασθενούς; Αφού το προσωπικό της ομάδας κληθεί από το τμήμα για παροχή βοήθειας, αξιολογεί με συστηματικό τρόπο την κλινική κατάσταση, τα εργαστηριακά ευρήματα και τη φαρμακευτική αγωγή του ασθενούς. Στη συνέχεια, σε συνεργασία με τον υπεύθυνο ιατρό (τον ειδικευόμενο συνήθως ιατρό), προτείνει ανάλογα τη χορήγηση οξυγονοθεραπείας, ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών ή/και περιορισμένης φαρμακευτικής αγωγής (π.χ. αναλγητικά). Εάν η ομάδα κρίνει ότι ο ασθενής χρήζει κλιμάκωσης της χορηγούμενης φροντίδας, τότε συστήνεται εισαγωγή

Πίνακας 1. Το Early Warning System για την αναγνώριση των ασθενών που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση

Βαθμολογία	3	2	1	0	1	2	3
Σφύξεις ανά min		<40	41-50	51-100	101-110	111-129	>130
Αναπνευστική συχνότητα ανά min		<8		9-14	15-20	21-29	>30
Θερμοκρασία (βαθμοί Κελσίου)		<35,0		35,1-37,2	37,3-37,9	>38,0	
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	<70	71-80	81-100	101-199		>200	
Εκτίμηση λειτουργίας ΚΝΣ ¹		Σύγχυση		Προσανατολισμένος	Αντιδρά στα λεκτικά ερεθίσματα	Αντιδρά στα επώδυνα ερεθίσματα	Δεν αντιδρά καθόλου

¹ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

σε Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας ή ΜΕΘ μετά από επικοινωνία με τους υπεύθυνους εντατικο-λόγους.

Ποια είναι όμως τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τη δημοσιευμένη μέχρι σήμερα βιβλιογραφία; Δύο διπλές-τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες (RCT) έχουν πραγματοποιηθεί γύρω από αυτό το θέμα: η πρώτη πραγματοποιήθηκε σε 16 τμήματα ενός νοσοκομείου στην Αγγλία¹⁵ και δημοσιεύτηκε το 2004, και η δεύτερη στην Αυστραλία το 2005 με τη συμμετοχή 23 νοσοκομειακών μονάδων.¹⁶ Στην πρώτη μελέτη, οι Priestley και συνεργάτες κατάφεραν να αποδείξουν ότι η εφαρμογή μιας CCOT για περίοδο 8 μηνών είχε ως αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική μείωση της ενδονοσοκομειακής θνητότητας των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν από την ομάδα αυτή. Τα συμπεράσματα αυτά αντικατοπτρίζονται και σε άλλες παλαιότερες έρευνες,^{17,18} ενώ μια άλλη ερευνητική ομάδα διαπίστωσε τη μείωση των ημερών νοσηλείας μετά τη δραστηριοποίηση μιας CCOT για 4 μήνες.¹⁹

Στη δεύτερη RCT (μελέτη MERIT) κατά την οποία προηγήθηκε πολύ μεγαλύτερος χρόνος για εκπαίδευση του νοσηλευτικού προσωπικού των τμημάτων που θα κατέγραφαν τις κλινικές παραμέτρους και θα καλούσαν την ομάδα, οι ερευνητές μελέτησαν διάφορα πιθανά αποτελέσματα για περίοδο 6 μηνών. Ο αριθμός των εισαγωγών στις ΜΕΘ, οι καρδιακές ανακοπές και οι θάνατοι δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν από τη CCOT και αυτών που έλαβαν την προκαθορισμένη αγωγή. Ωστόσο, σε αντίθεση με τα αποτελέσματα

της εν λόγω RCT, άλλες δημοσιεύσεις αναφέρουν μείωση στον αριθμό των παρατηρούμενων καρδιακών ανακοπών ως αποτέλεσμα της παρέμβασης του εκπαιδευμένου προσωπικού των ομάδων αυτών.^{18,20}

Υπάρχει το ενδεχόμενο να δημιουργηθούν προβλήματα από τη δραστηριοποίηση τέτοιων συστημάτων στα νοσοκομεία ή έστω κάποιοι παράγοντες να λειτουργούν ανασταλτικά στη λειτουργία τους; Στη μελέτη MERIT για παράδειγμα, διαφαίνεται ότι ενώ για τους μισούς περίπου ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν καταγεγραμμένα στοιχεία και η ενεργοποίηση της ομάδας ήταν επιβεβλημένη, ωστόσο δεν έγινε χρήση της δυνατότητας αυτής. Αναμφίβολα, συγκεκριμένοι παράγοντες εμποδίζουν την πλήρη αξιοποίηση και εφαρμογή των ομάδων αυτών, αλλά δυστυχώς ελάχιστες από τις ούτως ή άλλως περιορισμένες δημοσιευμένες μελέτες προσεγγίζουν το εν λόγω θέμα.²¹⁻²³ Η κλασική «ιεραρχία» η οποία υπάρχει στη νοσοκομειακή δομή, ή αλλιώς η συνήθης πρακτική, αποτελεί τροχοπέδη στην πλήρη εφαρμογή της καινοτομίας αυτής. Σε σχετική μελέτη που έγινε σε νοσοκομείο όπου λειτουργεί παρόμοια ομάδα, 72% του νοσηλευτικού προσωπικού απάντησε ότι προτιμούσε να ειδοποιήσει τον ειδικευόμενο ιατρό για ένα βαριά ασθενή στο θάλαμο, παρά να χρησιμοποιήσει τη δυνατότητα αυτή.²¹

Επιπρόσθετα, διαφαίνεται ότι η κλήση της ομάδας συνδέεται με κάποιες μορφές συναισθηματικού stress για το άτομο το οποίο καλεί τη βοήθεια αυτή.²² Η άσκηση κριτικής από το υπόλοιπο προσωπικό για την ενεργοποίηση του συστήμα-

τος, καθώς και ο φόβος για την ελλιπή φροντίδα του ασθενούς αποτελούν, σύμφωνα με τους συγγραφείς, τους κύριους συναισθηματικούς λόγους που εμπλέκονται στη διαδικασία.^{21,22} Η λύση των προβλημάτων αυτών εντοπίζεται στην καλύτερη συνεργασία μεταξύ του προσωπικού των τμημάτων και της ομάδας και στην αποτελεσματικότερη εκπαίδευση για κατανόηση του συστήματος ενεργοποίησης (TTS) το οποίο χρησιμοποιεί το κάθε νοσοκομείο. Τέλος, η εμπειρία που αποκτάται μέσα από τη λειτουργία τέτοιων καινοτομιών αυξάνει την αυτοπεποίθηση όλων των εμπλεκόμενων και δημιουργεί συνθήκες πλήρους κατανόησης και ασφάλειας.²³ Αναγνωρίζοντας μέρος των προαναφερθέντων προβλημάτων, στο Ηνωμένο Βασίλειο διοργανώνονται ημερήσια σεμινάρια (ALERT, IMPACT, AIMS) τα οποία επικεντρώνονται στην αποτελεσματικότερη επικοινωνία μεταξύ του προσωπικού, την ανάπτυξη οργανωτικών ικανοτήτων και στη συστηματική αξιολόγηση των ζωτικών σημείων ενός ασθενούς.²⁴

3. Επίλογος

Οι ομάδες αντιμετώπισης κρίσιμων περιστατικών έξω από τις ΜΕΘ αποτελούν πλέον μέρος της ιατρικής καθημερινότητας σε πολλές νοσοκομειακές μονάδες του εξωτερικού. Αναμφισβήτητα, μέσα από τη μείωση του αριθμού των ασθενών που εισάγονται στις ΜΕΘ από τα διάφορα τμήματα του νοσοκομείου, την παροχή βοήθειας για καλύτερη μετάβαση των ασθενών από το περιβάλλον της μονάδας σε αυτό των ιατρικών θαλάμων και μέσα από την εκπαίδευση του προσω-

πικού, οι ομάδες αυτές μπορούν να συμβάλουν στην αύξηση της ενδονοσοκομειακής επιβίωσης, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνονται σημαντικά κοινωνικο-οικονομικά οφέλη για τον ασθενή και το σύστημα υγείας.

Η δημιουργία τέτοιων ομάδων δεν υποστηρίζεται από τους ερευνητές της μελέτης MERIT, της οποίας τα αποτελέσματα δεν ήταν ενθαρρυντικά προς αυτή την κατεύθυνση. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη το μεγάλο χρονικό διάστημα (μέχρι και 10 χρόνια) που είναι απαραίτητο για να αναδειχθούν σημαντικά οφέλη μετά την εφαρμογή τέτοιας καινοτομίας, όπως αυτό προκύπτει από την ίδρυση παρόμοιων ομάδων (trauma teams),²⁵ μπορούμε να συμπεράνουμε ότι ίσως τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής ήταν πρόωρα. Προβλήματα μπορούν ωστόσο να προκύψουν από τη λειτουργία τέτοιων ομάδων, και κυρίως στις σχέσεις με το προσωπικό των τμημάτων. Τα εμπόδια μπορούν να ξεπεραστούν με την κατάλληλη συνεργασία και μέσα από δυναμικά προγράμματα εκπαίδευσης τα οποία έχουν ήδη αναφερθεί.

Καταλήγοντας, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι στη σύγχρονη ιατρική πραγματικότητα με τη μεγάλη έλλειψη κλινών στις ΜΕΘ και των βαριά ασθενών που περιθάλπονται συχνά σε τμήματα των νοσοκομείων, η εγκαθίδρυση CCOT ίσως μπορεί να προσφέρει σημαντική βοήθεια στην επίλυση των προβλημάτων. Εργασίες μεγαλύτερης διάρκειας τόσο σε εκπαίδευση του προσωπικού όσο και σε διάρκεια εφαρμογής της καινοτομίας αυτής είναι απαραίτητες πριν να μπορέσουμε να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα.

Βιβλιογραφία

1. Endacott R. Critical Care- shifting boundaries and opening the doors. *Inten Crit Car Nur* 1999, 15:4-5
2. Hillman K. Expanding intensive care medicine beyond the intensive care unit. *Crit Car* 2004, 8:9-10
3. Hillman K, Bristow P, Chey T et al. Duration of life-threatening antecedents prior to intensive care admission. *Inten Car Med* 2002, 28:1629-1634
4. Kause J, Smith G, Prytherch D et al. A comparison of Antecedents to Cardiac Arrests, Deaths and Emergency Intensive care Admissions in Australia and New Zealand, and the United Kingdom-the ACADEMIA study. *Resuscitation* 2004, 62:275-282
5. Hillman K, Chen J, Cretikos M et al. Introduction of the medical emergency team (MET) system: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2005, 365:2091-2097
6. Goldhill DR, McNarry AF, Hadjianastassiou VGet al. The longer patients are in hospital before Intensive Care admission the higher their mortality. *Inten Car Med* 2004, 30:1098-1913
7. McQuillan P, Pilkington S, Allan A et al. Confidential enquiry into quality of care before admission to intensive care. *BMJ* 1998, 316:1853-1858
8. NICE guidelines: Acutely Ill patients in hospital (online), UK: 2007. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG50> (2 May 2009)

9. Department of Health. Comprehensive Critical Care: A review of Adult Critical Care Services (online), London: Department of Health, 2002. Available at: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4006585 (27 April 2009)
10. Intensive Care Society Guidelines for the Introduction of Outreach Services (online), London: 2002. Available at: <http://www.ics.ac.uk/icmprof/downloads/icsstandards-outreach.pdf> (3 May 2009)
11. Peberdy M, Cretikos M, Abella B et al. Recommended Guidelines for Monitoring, Reporting, and Conducting Research on Medical Emergency Team, Outreach, and Rapid Response Systems: An Utstein-Style Scientific Statement. *Circulation* 2007, 116:2481–2500
12. Smith G, Prytherch D, Schmidt P et al. A review, and performance evaluation of single-parameter track and trigger systems. *Resuscitation* 2008, 79:11–21
13. Smith G, Prytherch D, Schmidt P et al. Review and performance evaluation of aggregate weighted track and trigger systems. *Resuscitation* 2008, 77:170–179
14. Morgan RJM, Williams F, Wright MM. An early warning scoring system for detecting developing critical illness. *Clin Inten Car* 1997, 8:100
15. Priestley G, Watson W, Rashidian A et al. Introducing Critical Care Outreach: a ward-randomised trial of phased introduction in a general hospital. *Inten Car Med* 2004, 30:1398–1404
16. Hillman K, Chen J, Cretikos M et al. Introduction of the medical emergency team (MET) system: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2005, 365:2091–2097
17. Ball C, Kirkby M, Williams S. Effect of the critical care outreach team on patient survival to discharge from hospital and readmission to critical care: non-randomised population based study. *BMJ* 2003, 327:1014
18. Bellomo R, Goldsmith D, Uchino S et al. A prospective before-and-after trial of a medical emergency team. *Med J Austr* 2003, 179:283–287
19. Bellomo R, Goldsmith D, Uchino S et al. Prospective controlled trial of effect of medical emergency team on postoperative morbidity and mortality rates. *Crit Car Med* 2004, 32:916–921
20. DeVita M, Braithwaite R, Mahidhara R et al. Use of medical emergency team responses to reduce hospital cardiopulmonary arrests. *Qual Saf Heal Car* 2004, 13:251–254
21. Jones D, Baldwin I, McIntyre T et al. Nurses' attitudes to a medical emergency team service in a teaching hospital. *Qual Saf Heal Car* 2006, 15:427–423
22. Cioffi J. Nurses experiences of making decisions to call emergency assistance to their patients. *J Advan Nur* 2000, 32:108–114
23. Salamonson Y, Van Heere B, Everett B et al. Voices from the floor: Nurses' perceptions of the medical emergency team. *Inten Crit Car Nur* 2006, 22:138–114
24. Featherstone P, Smith G, Linnell M et al. Impact of a one-day inter-professional course (ALERT) in attitudes and confidence in managing critically ill adult patients. *Resuscitation* 2005, 65:329–336
25. Jurkovich GJ. Strengthening of the case for organised trauma-care systems. *Lancet* 2000, 365:1740–1741

Υποβλήθηκε 22.03.2010
Εγκρίθηκε 28.04.2010

Iatriki 2010, 97(5-6):402-406

Iatriki 2010, 97(5-6):402-406

Μεκέλλειος απόφυση Ο μεγάλος μίμος της κοιλίας Παρουσίαση δύο περιστατικών σε βρέφη

Ά. Πουπάλου, Γ. Σκόνδρας, Π. Νικολαΐδης,
Μ. Σκλάβος, Γ. Πετούσης

Α΄ Παιδοχειρουργικό Τμήμα, Νοσοκομείο Παίδων
Αθηνών «Π & Α Κυριακού», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η απόφυση του Meckel (AM) αποτελεί την πιο συχνή συγγενή ανωμαλία του γαστρεντερικού συστήματος. Αν και συνήθως ασυμπτωματική, μπορεί να δώσει συμπτωματολογία στο 4% του πληθυσμού. Λόγω της ποικιλομορφίας των κλινικών εκδηλώσεων συνήθως είναι δύσκολο να διαγνωσθεί προεγχειρητικά. Οι συγγραφείς παρουσιάζουν δύο βρέφη, 5 και 6 μηνών, τα οποία εμφάνισαν επιπλοκή της AM, συγκεκριμένα, αιμορραγία κατώτερου πεπτικού με αιμοδυναμική αστάθεια και οξεία κοιλία λόγω φλεγμονής και ρήξης αντίστοιχα. Παρουσιάζονται τα κλινικά ευρήματα και συζητείται η διαγνωστική προσπέλαση και η τελική, χειρουργική αντιμετώπιση.

Λέξεις ευρετηρίου Μεκέλλειος απόφυση, βρέφος, οξεία κοιλία, αιμορραγία γαστρεντερικού.

Η απόφυση του Meckel (AM) αποτελεί την πιο συχνή συγγενή ανωμαλία του γαστρεντερικού με συχνότητα που υπολογίζεται γύρω στο 2% του γενικού πληθυσμού.^{1,2} Μόνο το 4% θα παρουσιάσει συμπτωματολογία η οποία οφείλεται στις επιπλοκές της AM, ενώ ο κίνδυνος μειώνεται με την ηλικία. Η κλινική εικόνα ποικίλλει από κοιλια-

Αλληλογραφία: Ά. Πουπάλου, Μυκόνου 3-5, 157 72 Ζωγράφου, Αθήνα
e-mail: apoupalou@gmail.com

Meckel's diverticulum: The great imitator of the abdomen Two case reports in infants

A. Poupalou, I. Skondras, P. Nikolaidis,
M. Sklavos, G. Petousis

1st Department of Pediatric Surgery, "Panagiotis & Aglaia Kyriakou" Children's Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT Meckel's diverticulum (MD) is the most frequent congenital abnormality of the gastrointestinal tract. It is usually asymptomatic but in approximately 4% of the cases it presents with complications. Because of the variability of the clinical presentation it is often difficult to be diagnosed, preoperatively. The authors report two infants, 5 and 6 months of age respectively, with complicated MD, namely gastrointestinal bleeding with hemodynamical instability and acute abdomen due to inflammation and perforation, respectively. The clinical features, methods employed for diagnosis and surgical treatment are discussed.

Key words Meckel's diverticulum, infant, acute abdomen, gastrointestinal bleeding.

κό άλγος με φλεγμονή, ρήξη ή συστροφή, σε αιμορραγία πεπτικού με αιμοδυναμική αστάθεια ή εντερική απόφραξη. Συχνά είναι δύσκολο να διαγνωσθεί, κυρίως προεγχειρητικά.³ Η χειρουργική αντιμετώπιση επιβάλλεται στις επιπλοκές, ενώ είναι αμφιλεγόμενη στις ασυμπτωματικές αποφύσεις.¹ Παρουσιάζονται η κλινική εικόνα, η διαγνω-

Corresponding author: A. Poupalou, 3-5 Mykonou street, GR-157 72, Zografou, Athens, Greece
E-mail: apoupalou@gmail.com

στική προσέγγιση, η χειρουργική αντιμετώπιση και η έκβαση δύο βρεφών με επιπλεγμένη ΑΜ.

Περιγραφή περιπτώσεων

1ος ασθενής: Πρόκειται για βρέφος θήλυ, ηλικίας 5 μηνών, με ιστορικό κοιλιακού άλγους και ανησυχίας από ωρών. Από το ιστορικό του αναφέρεται εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών λόγω σηψαιμίας, ικτέρου, συνδρόμου Horner και μαιευτικής παράλυσης, η οποία παραμένει στο δεξιό άνω άκρο. Κατά την κλινική εξέταση η ασθενής εμφάνιζε μετεωρισμό κοιλίας, ήπια διάχυτη ευαισθησία και πυρετική κίνηση έως 38,5 °C. Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε σοβαρού βαθμού αναιμία με αιμοσφαιρίνη (Hb) 8,3 g/dL, αιματοκρίτη (Hct) 23%, λευκοκυττάρωση (WBC: 19.500³/μL) καθώς και σημαντικά αυξημένη C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP: 119 mg/L). Η μικροσκοπική εξέταση κοπράνων ήταν θετική για αίμα.

Η ακτινογραφία κοιλίας ανέδειξε διάταση εντερικών ελίκων, ενώ η υπερηχοτομογραφία (US) κοιλίας αλλοίωση διαμέτρου περίπου 2 cm κάτωθεν και αριστερά του ομφαλού με χαρακτηριστική εικόνα στόχου. Την επόμενη ημέρα η ασθενής παρουσίασε μεγάλη εντερορραγία, ενώ στο ραδιοϊσοτοπικό έλεγχο με ^{99m}Tc pertechnetate επισημαινόταν εστία πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου άνωθεν της ουροδόχου κύστεως.

Με τη διάγνωση πλέον της επιπλεγμένης Μεκελλείου αποφύσεως η ασθενής οδηγήθηκε στο χειρουργείο όπου διαπιστώθηκε Μεκέλλιος απόφυση σε απόσταση 40 cm από την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Ακολούθησε εκτομή της αποφύσεως με τη χρήση συρραπτικού εργαλείου (GIA) με ταυτόχρονη αφαίρεση τμήματος φλεγμαίνοντος επιπλόου. Η μετεγχειρητική πορεία ήταν ομαλή και η ασθενής εξήλθε την 11η μετεγχειρητική ημέρα. Η ιστολογική εξέταση της αποφύσεως, μήκους 2,2 cm και διαμέτρου 1,2 cm ανέδειξε την ύπαρξη έκτοπου γαστρικού βλεννογόνου στο τοίχωμα με βαριές αλλοιώσεις οξείας φλεγμονώδους επεξεργασίας, αιμορραγική νέκρωση και ρήξη του τοιχώματος. Η ασθενής είναι υγιής 2½ χρόνια μετά, ενώ δεν έχει εμφανίσει ξανά αιμορραγία από το πεπτικό.

2ος ασθενής: Βρέφος άρρεν, 6 μηνών εισάγεται στο Νοσοκομείο μας λόγω πυρετού έως 39 °C από διημέρου. Κατά την εισαγωγή παρουσίαζε γογγυσμό, ωχρότητα, μετεωρισμό κοιλίας καθώς και μειωμένη λήψη τροφής. Τα στοιχεία από τον εργαστηριακό έλεγχο ήταν τα ακόλουθα: WBC: 6,400/μL, Hb: 10,6 g/dL, Hct: 31,7%, CRP: 57 mg/L, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ): 65 χιλ., ενώ στη γενική ούρων υπήρχαν άφθονα πυοσφαίρια (200 κοπ), οπότε και αρχικά η διαφορική διάγνωση ήταν μεταξύ μηνιγγίτιδος, σηψαιμίας ή ουρολοίμωξης.

Στην ακτινογραφία κοιλίας απεικονιζόταν υπεραερισμός του εντέρου, κυρίως του παχέος, με ύπαρξη μικρής ποσότητας αέρα στη λήκυθο γεγονός που προβλημάτισε για πιθανό συγγενές megacolon ή εγκολεασμό εντέρου. Η υπερηχοτομογραφία κοιλίας ανέδειξε ετερογενές μόρφωμα υφηπατικά, με ηχογενές τοίχωμα, αγγειοβρίθια μεσεντερίου και πιθανή επικοινωνία του μορφώματος με το έντερο (δ.δ.: σκωληκοειδική μάζα, διπλασιασμός εντέρου, εγκολεασμός, τεράτωμα) (εικ. 1). Η αξονική τομογραφία (CT) κοιλίας που ακολούθησε δεν ήταν διαγνωστική αφού περιέγραφε συρρέουσες ελικες υφηπατικά, χωρίς αέρα, με πάχυνση του τοιχώματος, ενώ ο βαριούχος υποκλυσμός δεν ανέδειξε εικόνα συγγενούς megacolon.

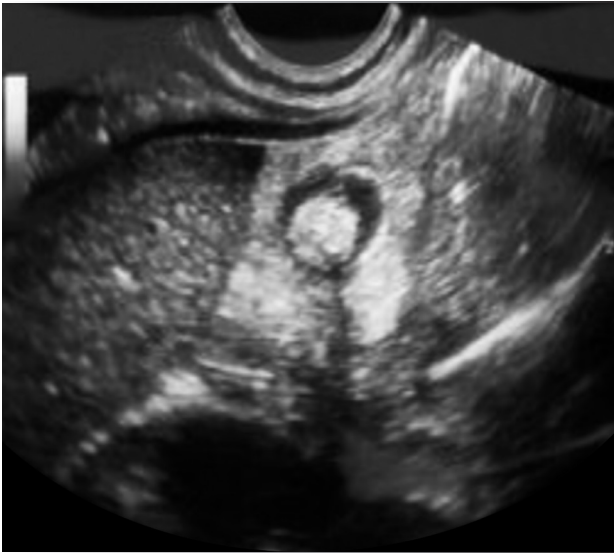
Λόγω προϋούσης αύξησης των δεικτών φλεγμονής, ευαισθησίας στη δεξιά κοιλία καθώς και μη ύφεσης του πυρετού αποφασίστηκε να γίνει ερευνητική λαπαροτομία. Κατά τον επιμελή έλεγχο της κοιλίας ανευρέθη συσφιγμένη διάτρηση Μεκελλείου αποφύσεως, οπότε και διενεργήθηκε εκτομή με GIA καθώς και τμηματική εκτομή φλεγμαίνοντος επιπλόου (εικόνες 2, 3). Τόσο η ανάνηψη όσο και η μετεγχειρητική πορεία του ασθενούς ήταν ομαλή.

Ιστολογικώς η ΑΜ, διαστάσεων 2,5×1,5 cm, παρουσίαζε αλλοιώσεις οξείας νεκρωτικής φλεγμονής με ρήξη του τοιχώματος. Ο ασθενής είναι υγιής 3 χρόνια μετά την επέμβαση.

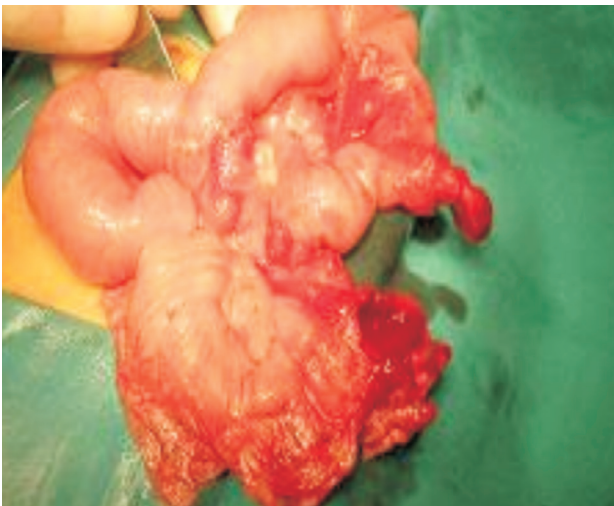
Συζήτηση

Ο γερμανός παθολογοανατόμος Johann Friedrich Meckel, το 1809, πρώτος περιέγραψε την εμβρυολογική προέλευση της απόφυσης από τον ομφαλεντερικό πόρο.⁴ Η ΑΜ είχε ήδη περιγραφεί ως οντότητα από τον Fabricus Hildanus, το 1598, ενώ το 1745 ο Alexis Littre ανέφερε την παρουσία της εντός κηλικού σάκου βουβωνοκήλης.² Πρόκειται για υπόλειμμα του λεκιθικού μίσχου (ομφαλεντερικός πόρος) ο οποίος ενώνει το πρωτογενές μέσο έντερο με το λεκιθικό ασκό.⁵ Ο ομφαλεντερικός πόρος φυσιολογικά υποστρέφει μετά την 6η εβδομάδα κύησης. Η ανώμαλη παραμονή του πόρου οδηγεί στο σχηματισμό εμβρυϊκών υπολειμμάτων, το συχνότερο των οποίων είναι το εκκόλπωμα του Meckel, το οποίο εντοπίζεται στο αντιμεσεντερικό χείλος του λεπτού εντέρου, σε λιγότερο από 100 cm από την ειλεοτυφλική βαλβίδα.

Ο κανόνας των δύο περιγράφει μερικά από τα χαρακτηριστικά της ΑΜ: ανευρίσκεται στο 2% του πληθυσμού, συνήθως ανακαλύπτεται δίνο-

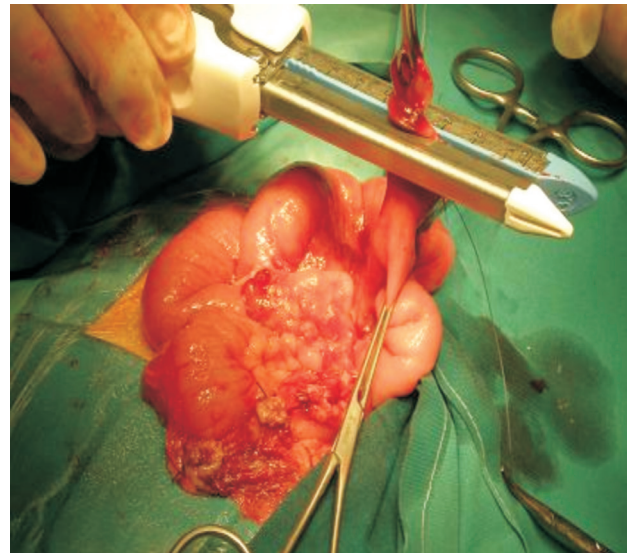


Εικόνα 1. Ετερογενές μórφωμα υφρηπατικά, με ηχογενές τοίχωμα, αγγειοβρίθεια μεσεντερίου και πιθανή επικοινωνία του μορφώματος με το έντερο στο υπερηχογράφημα κοιλίας στον ασθενή 2



Εικόνα 2. Διεχειρητικό εύρημα στον ασθενή 2: συγκεκαλυμμένη διάτρηση μεκελλίου αποφύσεως

ντας συμπτωματολογία πριν από το δεύτερο έτος ζωής, εντοπίζεται εντός 2 ποδών από την ειλεοτυφλική βαλβίδα, έχει μήκος 2 ίντσες και διάμετρο 2 cm.⁵ Πρόκειται για αληθές εκκόλπωμα στο σχηματισμό του οποίου συμμετέχουν όλοι οι χιτώνες του εντέρου. Συχνή είναι η παρουσία έκτοπου βλεννογόνου, συνήθως γαστρικού στο 50–60%, αλλά και σπανιότερα παγκρεατικού, δω-



Εικόνα 3. Εκτομή φλεγμίνουσας Μεκελλίου αποφύσεως με GIA στον ασθενή 2

δεκαδακτυλικού, νηστιδικού, παχέος εντέρου ή χοληφόρων.⁶

Μόνο 3–4% από τους ασθενείς με AM θα εμφανίσει συμπτωματολογία σχετική με τη νόσο ενώ οι υπόλοιποι είναι ασυμπτωματικοί και το εκκόλπωμα αποτελεί τυχαίο εύρημα λαπαροτομίας ή αυτοψίας. Απαιτείται υψηλός δείκτης υποψίας για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση. Η κλινική συμπτωματολογία οφείλεται στις επιπλοκές. Η εκκόλπωματίτιδα μπορεί να μιμηθεί την οξεία σκωληκοειδίτιδα: ο πόνος εντοπίζεται στη μέση γραμμή ή ελαφρώς προς τα δεξιά και, όπως συμβαίνει στη σκωληκοειδίτιδα, η φλεγμονή μπορεί να προχωρήσει μέχρι και τη ρήξη.

Το εκκόλπωμα είναι δυνατόν να αναστραφεί εντός του αυλού του παρακείμενου ειλεού και να γίνει με αυτόν τον τρόπο το οδηγό σημείο ειλεο-ειλεϊκού ή ειλεο-κολικού εγκολεασμού. Τα συμπτώματα δεν μπορούν να διακριθούν από εκείνα του ιδιοπαθούς εγκολεασμού, αν και ο τελευταίος συνήθως απαντάται σε μικρότερες ηλικίες. Άλλος μηχανισμός με τον οποίο η AM μπορεί να προκαλέσει εντερική απόφραξη είναι η περιστροφή της γύρω από ινώδη υπολείμματα. Στην περίπτωση αυτή η συμπτωματολογία μπορεί να ποικίλλει από επαναλαμβανόμενα επεισόδια μερικής εντερικής απόφραξης, σε συστροφή με στραγγαλισμό του εντέρου και πλήρη εντερική απόφραξη.

Η αιμορραγία οφείλεται συνήθως σε πεπτικό έλκος του βλεννογόνου του ειλεού, το οποίο συνήθως είναι παρακείμενο της γαστρικής εκτοπίας, αν και έχει αναφερθεί έλκος παρακείμενο παγκρεατικής εκτοπίας. Τα εκκολπώματα που αιμορραγούν περιέχουν έκτοπο γαστρικό βλεννογόνο σε ποσοστό που φτάνει το 90%.⁶ Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η ύπαρξη έκτοπου γαστρικού βλεννογόνου είναι συχνότερη στους συμπτωματικούς ασθενείς.⁸ Η απώλεια αίματος μπορεί να είναι μικρή και υποτροπιάζουσα, ή μαζική και απειλητική για τη ζωή, ενώ είναι χαρακτηριστικά ανώδυνη.

Η κήλη Littre αναφέρεται ως πρόπτωση της αποφύσεως εντός ενός χάσματος του κοιλιακού τοιχώματος όπως ομφαλικός, βουβωνικός ή μηριαίος δακτύλιος και μπορεί να οδηγήσει σε παγίδευση, φλεγμονή ή νέκρωση.⁵ Αν και ασυνήθης, έχει αναφερθεί κακοήθης εξαλλαγή στην ενήλικη ζωή σε ποσοστό 0,5–5% των συμπτωματικών αποφύσεων. Έχουν αναφερθεί αδενοκαρκίνωμα, λειομυωσάρκωμα, καρκινοειδές, προερχόμενα από την ΑΜ.⁸ Έχουν επίσης αναφερθεί άτυπες εκδηλώσεις όπως αιμοπεριτόναιο, πυελική μάζα και ουρολοίμωξη.^{9,10}

Κλινικά, επιπλεγμένη ΑΜ μπορεί να μιμηθεί πολλά από τα αίτια οξείας κοιλίας σε παιδί, όπως εντερική απόφραξη, περιτονίτιδα ή ενδοκοιλιακό απόστημα, ενώ η προεγχειρητική διάγνωση στην επείγουσα φάση είναι δύσκολη. Σε μεγάλες σειρές ασθενών προεγχειρητική διάγνωση υπήρξε μόλις στο 4–6% των ασθενών.^{8,11} Τα περισσότερα παιδιά οδηγούνταν στο χειρουργείο με διάγνωση οξείας σκωληκοειδίτιδος. Πράγματι, επιβάλλεται η αξιολόγηση του λεπτού εντέρου ξεκινώντας από την ειλεοτυφλική βαλβίδα, κυρίως εάν η σκωληκοειδής απόφυση είναι φυσιολογική.^{1,12}

Παρά την πρόοδο στις ακτινολογικές διαγνωστικές τεχνικές, η ακριβής διάγνωση της ΑΜ είναι δύσκολη, κυρίως προεγχειρητικά, σε επείγουσα βάση και συνήθως γίνεται διεγχειρητικά.⁷ Τα ευρήματα στις περισσότερες εξετάσεις είναι μη ειδικά, όπως εντερική απόφραξη ή αέρας λόγω ρήξεως σε ακτινογραφία κοιλίας, φλεγμαίνουσες εντερικές έλικες, απόστημα ή εγκωλεασμός στο υπερηχογράφημα, διατεταμένες έλικες ειλεού με σύμπτωση περιφερικότερα στην αξονική τομογραφία κοιλίας.¹³ Άλλες διαγνωστικές μέθοδοι είναι η εξέταση με βάριο, με ραδιοϊσότοπα ή η

αγγειογραφία. Για εκκολπώματα που περιέχουν έκτοπο γαστρικό βλεννογόνο η εξέταση εκλογής είναι το σπινθηρογράφημα με ^{99m}Tc με ακρίβεια 92% σε παιδιά με αιμορραγία. Παρόλα αυτά υπάρχει σημαντικό ποσοστό ψευδώς αρνητικών ραδιοϊσοτοπικών εξετάσεων, παρά τη χρήση διαφόρων ουσιών όπως η πενταγαστρίνη και το γλουκαγόνο.⁶ Η αγγειογραφία της άνω μεσεντερίου αρτηρίας μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση σε αθρόα αιμορραγία με αρνητικό σπινθηρογράφημα, αναδεικνύοντας την ομφαλομεσεντερική αρτηρία. Στις μέρες μας μία νέα, καινοτόμος τεχνολογία, η ενδοσκοπική κάψουλα, έχει σχεδιασθεί και κερδίζει έδαφος στην εντόπιση παθολογίας του λεπτού εντέρου, μεταξύ των οποίων και η αιμορραγία από απόφυση του Meckel. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η ενδοσκοπική κάψουλα έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στην ανεύρεση της πηγής της αιμορραγίας μεταξύ των οποίων και η ΑΜ.^{7,14}

Η αντιμετώπιση εκλογής της επιπλεγμένης ΑΜ είναι η χειρουργική εκτομή, ενώ υπάρχει διχογνωμία όσον αφορά στην αντιμετώπιση ασυμπτωματικών αποφύσεων.¹ Οι περισσότεροι χειρουργοί συνιστούν την εκτομή των αποφύσεων που ανευρίσκονται τυχαία, κυρίως βασιζόμενοι στον υψηλό κίνδυνο επιπλοκών κυρίως στις μικρότερες ηλικίες και στη χαμηλή επικινδυνότητα της εκτομής. Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν την άποψη ότι η εκτομή ασυμπτωματικών αποφύσεων δεν είναι απαραίτητη.¹⁵ Η ΑΜ είναι δυνατόν να αντιμετωπισθεί με ανοικτή, λαπαροσκοπική ή λαπαροσκοπικά υποβοηθούμενη μέθοδο, με εκτομή του εκκολπώματος ή τμηματική εκτομή μαζί με τον παρακείμενο ειλέο και τελικοτελική αναστόμωση.²

Συμπέρασμα

Η προεγχειρητική διάγνωση επιπλεγμένης ΑΜ αποτελεί πρόκληση για το χειρουργό και είναι συχνά δύσκολη να επιτευχθεί για το λόγο ότι τόσο τα κλινικά όσο και τα απεικονιστικά ευρήματα μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά με διάφορες άλλες παθολογικές οντότητες που προκαλούν οξύ κοιλιακό άλγος ή αιμορραγία πεπτικού. Απαιτείται υψηλός δείκτης υποψίας για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση. Παρά τις δυσκολίες στη διάγνωση, η χειρουργική έκβαση είναι συνήθως καλή.¹⁶

Βιβλιογραφία

1. Shalaby RY, Soliman SM, Fawy M et al. Laparoscopic management of Meckel's diverticulum in children. *J Pediatr Surg* 200, 40:562–567
2. Geier A, Koch A, Bach J et al. Profuse rectal bleeding of no visible cause. *Lancet* 2007, 369:1664
3. Gandy J, Byrne P, Lees G. Neonatal Meckel's diverticular inflammation with perforation. *J Pediatr Surg* 1997, 32:750–751
4. Meckel JF. Uber die divertikel am darmkanal. *Arch Physiol* 1809, 9:421–453
5. Skandalakis PN, Zoras O, Skandalakis JE et al. Littre hernia: surgical anatomy, embryology, and technique of repair. *Am Surg* 2006, 72:238–743
6. Yahchouchy EK, Marano AF, Atienne JC et al. Meckel's diverticulum. *J Am Coll Surg* 2001, 192:658–662
7. Xiao WD, Chen W, Yang H. Heterotopic pancreas within Meckel's diverticulum with obscure then massive gastrointestinal bleeding in a 12-year-old child: case report and review of the literature. *J Int Med Res* 2009, 37:967–972
8. Bani-Hani KE, Shatnawi NJ. Meckel's diverticulum: comparison of incidental and symptomatic cases. *World J Surg* 2004, 28:917–920
9. Fowler CL, Ohlms LA, Reid BS et al. Hemoperitoneum from perforated Meckel's diverticulum. *J Pediatr Surg* 1988, 23: 982–983
10. Oğuzkurt P, Arda IS, Kayaselçuk F et al. Cystic Meckel's diverticulum: A rare cause of cystic pelvic mass presenting with urinary symptoms. *J Pediatr Surg* 2001, 36:1855–1858
11. Ludtke FE, Mende V, Kohler H et al. Incidence and frequency or complications and management of Meckel's diverticulum. *Surg Gynecol Obstet* 1989, 169:537–542
12. Mukai M, Takamatsu H, Noguchi H et al. Does the external appearance of a Meckel's diverticulum assist in choice of the laparoscopic procedure. *Pediatr Surg Int* 2002, 18:231–233
13. Miele V, De Cicco ML, Andreoli C et al. US and CT findings in complicated Meckel diverticulum. *Radiol Med (Torino)* 2001, 101:230–234
14. Fritscher-Ravens A, Scherbakov P, Bufler P et al. The feasibility of wireless capsule endoscopy in detecting small intestinal pathology in children under the age of 8 years: a multicentre European study. *Gut* 2009, 58:1467–1472
15. Zani A, Eaton S, Rees CM et al. Incidentally detected Meckel diverticulum: to resect or not to resect? *Ann Surg* 2008, 247:276–281
16. McCollough M, Sharieff GQ. Abdominal pain in children. *Pediatr Clin North Am* 2006, 53:107–137

Υποβλήθηκε 22.03.2010

Εγκρίθηκε 28.04.2010



ΙΑΤΡΙΚΗ

ΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΤΟΜΟΣ 97
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ–ΙΟΥΝΙΟΣ 2010

VOLUME 97
JANUARY–JUNE 2010

*iatr*iki

Published Monthly by the Society for Medical Studies

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ

A

Αθανασάκης Κ 63–71
 Αθανασίου Π 165–170, 19–28
 Αλεβίζος Λ 141–147
 Ανδρεάδης Δ 55–62
 Αντσακλής Α 267–275
 Αντωνόπουλος Α 224–236
 Αντωνοπούλου Β 384–396
 Αντωνοπούλου Π 187–193

B

Βαλαώρας Κ 326–330

Γ

Γεωργόπουλος Σ 245–250

Δ

Δαδής Ν 165–170
 Δημητρουλόπουλος Δ 194–199
 Διονέλλης Γ 347–367
 Δριτσάκος Κ 156–159
 Δρόσος Θ 72–76

Ε

Ευσταθίου Η 121–129

Z

Ζάβρας Γ 141–147
 Ζωγράφος Γ 141–147

H

Ηλονίδης Γ 276–288

K

Καλλιανίδης Κ 267–275
 Καλοκαιρινού Α 114–120
 Καρακάσης Π 160–164
 Καραμπίνης Α 107–113
 Κασσάρας Γ 156–159
 Κατρίνης Δ 29–37
 Καφετζής Δ 237–244
 Κόκκινος Δ 38–54
 Κουράκης Γ 107–113
 Κούτσινα Ε 165–170
 Κυριαζή Β 72–76
 Κυριόπουλος Ι 63–71
 Κωνσταντινίδης Ι 72–76
 Κωνσταντινίδης Π 72–76
 Κωστάρας Π 160–164
 Κώστογλου-Αθανασίου Ι 165–170, 19–28
 Κωστοπούλου Χ 347–367
 Κωστούρου Α 72–76

Λ

Λεάνδρος Ε 141–147
 Λινός Δ 216–223

M

Μακρής Ν 237–244
 Μαλτέζου Μ 160–164
 Μαστοράκος Γ 187–193
 Μάτσης Κ 72–76
 Μενενάκος Ε 141–147

Μεσσάρης Γ 148–155

Μητσικώστας Π 237–244

Μπελάζη Μ 55–62

Μπράμης Ι 245–250

Μυλωνά Κ 63–71

Μωραΐτη Α 200–215

Μώρης Δ 237–244, 245–250, 267–275

N

Νατούδης Μ 141–147

Νησωτάκης Χ 156–159

Νικηφόρου Δ 165–170

Νικολαΐδης Π 402–406

Ντουράκης Σ 289–302, 368–383

Ξ

Ξυνόπουλος Δ 194–199

Π

Παΐσιος Ν 384–396

Παπαδάς Θ 200–215

Παπασωτηρίου Ι 187–193

Παππά Ε 310–325

Πεκτασίδης Δ 303–309

Πετούσης Γ 402–406

Πεφάνης Α 29–37, 384–396

Πιπερόπουλος Π 38–54

Πιπιλή Χ 130–140, 276–288

Πιτταράς Ε 224–236

Πλοιαρχοπούλου Κ 303–309

Πούλιος Ε 216–223

Πουπάλου Α 402–406

Σ

Σακοράφας Γ 156–159, 310–325

Σαριγγέλου Α 55–62

Σκόνδρας Γ

Σκόνδρας Ι 326–330

Σκλάβος Μ 402–406

Σκρουμπέλος Α 63–71

Σπηλιώτης Ι 121–129

Σπυριδάκης Ι 156–159

Στάμου Κ 141–147

T

Τασίδου Α 72–76

Τόλη Θ 114–120

Τολούμης Γ 156–159

Τσαμακίδης Κ 194–199

Τσιάντου Β 63–71

Τσιόλιας Δ 38–54

Φ

Φράγκου Μ 107–113

X

Χαρδαβέλλα Γ 347–367

Χατζιδάκης Δ 160–164

Χειλάκος Γ 160–164

Χολόγγιτας Ε 130–140, 276–288

Χριστιανάκης Ε 326–330

Χριστοφοράτου Α 148–155

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΘΕΜΑΤΩΝ

FNA 156–159

GFR 130–140

HIV 384–396

IRIS 384–396

Lp-PLA 187–193

LTBI 384–396

MicroRNAs 245–250

Stem cells 245–250

A

Αγγειοόλιωμα νεανικό-ακτινοθεραπεία-χημειοθεραπεία-χειρουργική αφαίρεση-απεικόνιση 200–215

Αιμάτωμα ήπατος 289–302

Αιμοκάθαρση 276–288

Αιμορραγία γαστρεντερικού 402–406

Αναπλαστικό καρκίνωμα 121–129

Αναρρόφηση 156–159

Ανθρώπινος ερπητοϊός 8 72–76

Ανοσοενισχυτική δράση 19–28

Ανοσοκαταστολή 384–396

Ανοσοποιητικό σύστημα 19–28

Ανοσοτροποποιητική δράση 19–28

Αντανακλαστική συμπαθητική δυστροφία 165–170

Αντι-ιικά 29–37

Αντι-TNFα 384–396

Αντιγονοπαρουσίαση 55–62

Αντιοξειδωτική δράση 19–28

Απόφυση Meckel 402–406

Ατροφία Sudeck 165–170

B

B-χοριακή γοναδοτροπίνη 303–309

Βιοδείκτες 187–193

Βιοψία 267–275

Βρέφος 402–406

Βρογχικό άσθμα 347–367

Γ

Γαλακτώδες υγρό συκιάς 165–170

Γρίπη H1N1 347–367

Δ

Δενδριτικά κύτταρα 55–62

Διακλαδισμένα αμινοξέα 237–244

Δυσλειτουργία αυτόνομου νευρικού συστήματος 224–236

Ε

Έγκαυμα 165–170

Εγκυμοσύνη 289–302, 368–383

Ελάχιστα επεμβατική θυρεοειδεκτομή 216–223

Έμφρακτο ήπατος 289–302

Ενδοηπατική χολόσταση κήσης 289–302

Ενδοσκοπική θυρεοειδεκτομή 216–223

Ενισχυτές ηχογένειας 38–54

Εξωπυραμидική συνδρομή 160–164

Επαγγελματική νόσος 160–164

Επιληπτικά σύνδρομα-θεραπείες 114–120

Επιπλοϊκή απόφυση 326–330

Εποχική γρίπη 29–37

Έρπητης ζωστήρ 165–170

Εστιακές ηπατικές αλλοιώσεις 38–54

Η

Ηπατοκυτταρικός καρκίνος-επιδημιολογία-παράγοντες κινδύνου 194–199

Θ

Θηλώδες 121–129

Θυρεοειδεκτομή με προσπέλαση από τη μασχάλη 216–223

Θυρεοειδεκτομή χωρίς ουλή στον τράχηλο 216–223

Θυρεοειδής-χειρουργική-αντισηψία-αιμορραγία-μόλυνση 310–325

Θυρεοειδικό καρκίνωμα 121–129

Ι

Ιακωβάτος-Τυπάλδος Χαράλαμπος-Ιατροχειρουργός-Βιογραφία-19ος αιώνας 148–155

Ιστική βιοτεχνολογία 245–250

Κ

Καθετηριασμός-τεχνική 107–113

Καρδιαγγειακή νόσος 187–193

Καρδιοκυκλοφορικό σύστημα 224–236

Καρκίνος 310–325

Καρκίνος τραχήλου μήτρας-πρώιμο στάδιο 267–275

Κεντρικές φλέβες 107–113

Κίρρωση 130–140, 368–383

Κορτικοειδή 384–396

Κρεατινίνη 130–140

Κύστη 156–159

Κυστική ίνωση 347–367

Κύτταρα Langerhans 55–62

Λ

Λανθάνουσα φυματική λοίμωξη 384–396

Λαπαροσκοπική επιμήκης γαστρεκτομή-χειρουργική θεραπεία 141–147

Λεμφαγγειογένεση 267–275

Λευκίνη 237–244

Μ

Μαγγανισμός 160–164

Μελατονίνη 19–28

Μεταμόσχευση 384–396

Μεταμόσχευση ήπατος 130–140, 237–244, 368–383

Μεταμόσχευση νεφρού 276–288

Μυελοειδές καρκίνωμα 121–129

Ν

Νέα γρίπη A(H1N1)2009-θεραπεία-προφύλαξη 29–37

Νεοπλάσματα ήπατος 368–383

Νοσήματα αναπνευστικού-θεραπευτικές εξελίξεις 347–367

Νοσήματα κολλαγόνου 384–396

Νόσος με οσμή ούρων σαν σιρόπι σφενδάμου 237–244

Ο

Οξεία κοιλία 326–330, 402–406

Οξύ λιπώδες ήπαρ κήσης 289–302

Π

Παιδιά 326–330

Παιδική Επιληψία-επιδημιολογία-πρώτες βοήθειες-κρίσεις-συμπεριφορά 114–120

Παραθυρεοειδείς 156–159

Παρακλινικές δοκιμασίες 224–236
Παχυσαρκία νοσογόνος 141–147
Πνευμονική ίνωση 347–367
Πνευμονική υπέρταση 347–367
Πολυεστιακή νόσος του Castleman 72–76
Προεκλαμψία-εκλαμψία 289–302
Πυλαία υπέρταση 368–383

P

Ρευματοειδής αρθρίτιδα 19–28
Ρήξη ήπατος 289–302
Ριτουξιμάμπη 72–76
Ρομποτική θυρεοειδεκτομή 216–223
Ρύθμιση HbA1c 63–71

Σ

Σακχαρώδης διαβήτης 224–236, 63–71
Σάρκωμα Kaposi 72–76
Στοματικό επιθήλιο 55–62
Στοχεύουσα θεραπεία 303–309
Συμμετοχή στο κόστος 63–71
Σύνδρομο HELLP 289–302
Σύνδρομο απνοιών στον ύπνο 347–367
Συνθετικά μοσχεύματα 245–250
Συστατίνη C 130–140

T

Τραύμα 165–170
Τροφοβλαστική νόσος 303–309

Υ

Υπερεμεσία κύησης 289–302
Υπέρηχοι 107–113, 38–54
Υπερπαραθυρεοειδισμός-χειρουργική 156–159

Φ

Φλεβικό και αρτηριακό μόσχευμα 245–250
Φρουρός-λεμφαδένας 267–275
Φυματίωση 347–367, 384–396

Χ

Χειρουργικά εργαλεία-Κεφαλληνία 148–155
Χειρουργική θυρεοειδούς 121–129
Χοριοκαρκίνωμα 303–309
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια 347–367
Χρόνια ηπατίτιδα 368–383
Χρόνια ηπατίτιδα C 276–288
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια 384–396
Χρόνια νεφρική νόσος 276–288
Χημειοθεραπεία 303–309

Ψ

Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα 267–275