

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»
ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ: 1945

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2006
ΤΟΜΟΣ 68 ΤΕΥΧΗ 1-4

ΕΠΑΙΝΟΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

JANUARY-DECEMBER 2006
VOLUME 68 NUMBERS 1-4

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ
2006
ΤΟΜΟΣ 68
ΤΕΥΧΗ 1-4
ΣΕΛ. 1-56



NOSOKOMIAKA CHRONIKA
Official publication of the Scientific Society
of Evangelismos Hospital

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ

ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟΥ
 «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Υψηλάντου 45, 106 76 Αθήνα
 Τηλ.: 210 7201744, 210 7205102, Fax: 210 7253912
 e-mail: sseh@evaggelismos-hosp.gr - info@sseh.gr
 site: www.sseh.gr - www.sseh.org

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤ/ΚΟΥ
ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ****ΠΡΟΕΔΡΟΣ**

ΒΑΣΙΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΤΑΜΙΑΣ

ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος

ΜΕΛΗ

ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ Νεκτάριος

ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ Χρύσα

ΠΟΛΙΤΗΣ Εμμανουήλ

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχαήλ

ΦΑΝΟΥΡΓΙΑΚΗΣ Παναγιώτης

ISSN 0369-5700

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΒΑΣΙΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχαήλ

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ Νεκτάριος

ΒΙΑΖΗΣ Νικόλαος

ΚΑΠΙΡΗΣ Στυλιανός

ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος

ΠΑΠΑΔΑΚΗ Θεοδώρα

ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ Χρύσα

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ΠΛΑΤΣΟΥΚΑ Ευαγγελία

ΠΟΛΙΤΗΣ Εμμανουήλ

ΣΚΥΛΑΚΑΚΗ Μαρία

ΤΖΑΝΕΛΑ Μαρινέλλα

ΦΑΝΟΥΡΓΙΑΚΗΣ Παναγιώτης

ΕΚΤΥΠΩΣΗ

ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ

Μ. Αυγέρη 12, 153 43 Αγία Παρασκευή, Αθήνα

Τηλ.: 210.6000.643 - Fax: 210.600.22.95

e-mail: techn@hol.gr

Ετήσια συνδρομή εσωτερικού 25 €

Εταιρείες - Οργανισμοί 30 €

Συνδρομές εξωτερικού 35 €

Φοιτητές 10 €

Διεύθυνση υπεύθυνου σύμφωνα με το νόμο:

Μ.Μ. Βασιλαματζής

Θεραπευτήριο "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΤΟΜΟΣ 68 ΤΕΥΧΗ

1-4

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2006

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|--|----|
| ΜΙΑ ΓΡΗΓΟΡΗ ΜΑΤΙΑ ΣΤΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ | 5 |
| ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΣΕ ΣΥΝΕΧΕΙΕΣ | |
| ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ | |
| Συντονίστρια: Μ. Παραρά | |
| Αιματολογικά νοσήματα και πλάσμαφαίρεση | |
| Μ. Παγώνη, Σ. Γιγάντες | 6 |
| Ρευματολογικά νοσήματα και πλάσμαφαίρεση | |
| Μ. Μουτσοπούλου-Μαραγκού | 13 |
| ΓΡΑΠΤΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ | |
| Ο ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ | |
| ΚΑΙ ΟΙ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΑΥΤΟΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ | |
| Συντονίστρια: Μ. Παραρά | |
| Εισαγωγή | |
| Α. Γιαλούρης, Ν. Σακαρέλου | 18 |
| Η διακίνηση του σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό | |
| Κ. Λεμπεσπούλος | 19 |
| Ο σίδηρος ως οξειδωτικός παράγων | |
| Α. Χαλαπάς, Α. Λάμπρου | 25 |
| Εργαστηριακή διερεύνηση της επάρκειας σιδήρου στον οργανισμό | |
| Ν. Σακαρέλου | 29 |
| Σιδηροπενική αναιμία | |
| Γ. Βελέντζα | 35 |
| Αιμοχρωμάτωση | |
| Χ. Ματσούκας, Α.Γ. Παλούρης | 41 |
| ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ | |
| Ηωσινοφιλική Μυϊκή Περιτονιίτιδα - Σύνδρομο Shulman - Με την ευκαιρία περιπτώσεως | |
| Μ. Παραρά-Μόσχου, Α. Παντελιδάκη, Μ. Παραράς | 45 |
| THE LANCET | 51 |

Οδηγίες για τους συγγραφείς

Στις οδηγίες που ακολουθούν ελήφθησαν υπόψη οι τελευταίες υποδείξεις (1997) της Διεθνούς Επιτροπής των Εκδοτών Ιατρικών Περιοδικών (International Committee of Medical Journal Editors - ICM - JE): Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.

1.ΕΙΔΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ. Στα "Νοσοκομειακά Χρονικά" δημοσιεύονται εργασίες πάνω σε θέματα της Ιατρικής και των συναφών κλάδων καθώς και γενικότερα θέματα με ιατρικό ενδιαφέρον. Ειδικότερα:

Ανασκοπήσεις, από δύο το πολύ συγγραφείς. Περιέχουν μέχρι 20 δακτυλογραφημένες σελίδες και μέχρι 100 παραπομπές το πολύ.

Πρωτότυπες εργασίες, βασικής ή κλινικής έρευνας. Περιέχουν πρωτοδημοσιευόμενα στοιχεία. Απαραίτητη η στατιστική ανάλυση.

Κλινικές μελέτες, για την παρουσίαση κλινικής εμπειρίας, μέχρι 15 σελίδες το πολύ και ανάλογη βιβλιογραφία. Στατιστική ανάλυση επιθυμητή.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις, για σύντομη (6-8 σελίδες) παρουσίαση σπάνιας νόσου ή εκδήλωσης ή ασυνήθους κλινικής πορείας. Η συζήτηση περιορίζεται στην υποστήριξη της παρουσίας και δεν πλατειάζει σε βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Εργαστηριακά διαγνωστικά θέματα, για παρουσίαση ειδικών τεχνικών ή μεθόδων (μέχρι 15 σελίδες).

Άρθρα σύνταξης, για σύντομο σχολιασμό επίκαιρων θεμάτων ή δημοσιευόμενων εργασιών, μετά από επιλογή του συγγραφέα από τη Συντακτική Επιτροπή. Αν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού είναι ανυπόγραφα.

Επίκαιρα θέματα, για σύντομη (μέχρι 4-5 σελίδες) αναφορά τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα, με πολύ περιορισμένη βιβλιογραφία.

Γραπτά σεμινάρια, γραπτά συμπόσια, στρογγυλά τραπέζια, κλινικοπαθολογοανατομικές συζητήσεις, κατά την κρίση της Σύνταξης.

Ειδικά θέματα, που αφορούν τις επιστήμες υγείας και δεν κατατάσσονται σε άλλη κατηγορία εργασιών, καθώς και γενικότερου ενδιαφέροντος που άπτονται της ιατρικής, έκτασης μέχρι 15-20 σελίδες.

Γράμματα αναγνωστών, πάντοτε ενυπόγραφα και έκτασης 1-2 σελίδων, με κρίσεις για δημοσιευόμενη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία κ.λπ. Αν αφορούν κρίσεις δημοσιευμένης εργασίας, τίθενται υπόψη του συγγραφέα, που μπορεί να απαντήσει.

2. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- Η γλώσσα των εργασιών αφήνεται στο συγγραφέα, αρκεί να είναι ορθή και ομοιογενής. Πάντως συνιστούμε τη χρήση σωστής δημοτικής.
- Συνίσταται η αποφυγή αναγραφής μεγάλου αριθμού συγγραφέων, ιδιαίτερα στις "Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις", στις οποίες οι συγγραφείς δεν πρέπει να υπερβαίνουν τους πέντε. Όλοι οι εμφανιζόμενοι συγγρα-

φείς μιας εργασίας, ιδίως πρωτότυπης, οφείλουν να έχουν συμβάλει ουσιαδώς στην εκπόνησή της και συγκεκριμένα α) στη σύλληψη, το σχεδιασμό και την εκτέλεσή της, τη συλλογή και επεξεργασία αποτελεσμάτων, και β) στη συγγραφή ή/και επιμέλεια κειμένου. Εξυπακούεται ότι πρέπει να έχουν λάβει γνώση της τελικής μορφής του κειμένου και να έχουν εγκρίνει την υποβολή του προς δημοσίευση. Άλλη συμμετοχή, όπως αυτή της χρηματοδότησης, της συλλογής υλικού ή της γενικής εποπτείας της ερευνητικής ομάδας δεν δικαιολογεί την εμφάνιση ονόματος στη συγγραφική ομάδα. Γ' αυτές τις περιπτώσεις προβλέπεται η δυνατότητα γραπτής αναγνώρισης της όποιας συμβολής, η οποία βεβαίως δημοσιεύεται μαζί με το κείμενο. Η σειρά δημοσίευσης των ονομάτων των συγγραφέων συναποφασίζεται από τους ίδιους.

- Όλες οι εργασίες αποστέλλονται για κρίση σε δύο ανεξάρτητους κριτές και επί διαφωνίας σε τρίτον. Τα ονόματα των κριτών και των συγγραφέων είναι απόρρητα. Η τελική απόφαση για δημοσίευση και ο χρόνος της ανήκει στη Συντακτική Επιτροπή.
- Εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί προφορικά ή δημοσιευθεί σε περίληψη (π.χ. πρακτικά συνεδρίων) ή έχει δημοσιευθεί αλλού, αλλά παρουσιάζεται με πρόσθετα ή νεότερα στοιχεία, αυτό υποσημειώνεται στη σελίδα του τίτλου. Θεωρούμε ηθική δέσμευση των συγγραφέων να μην υποβάλλουν εργασία αυτούσια δημοσιευμένη αλλού. Η τελευταία δεν γίνεται δεκτή προς δημοσίευση, εκτός από εξαιρετικές περιπτώσεις κατά την κρίση της Συντακτικής Επιτροπής και με σχετική σημείωση. Η δημοσίευση μιας εργασίας σε ξενόγλωσσο περιοδικό δεν αποκλείει τη δημοσίευσή της στην ελληνική γλώσσα στο παρόν περιοδικό, στο σύνολό της ή μέρος αυτής, φυσικά μετά από τη σχετική διαδικασία κρίσης.
- Πειραματικές κλινικές εργασίες (φάση 1, 2, 3) σε ανθρώπους πρέπει να συνοδεύονται από έγγραφη δήλωση ότι η έρευνα έγινε σύμφωνα με τους διεθνείς δεοντολογικούς κανόνες και τη νομοθεσία (συγκατάθεση ασθενών, έγκριση από επιτροπή δεοντολογίας ή φαρμάκων, έγκριση φαρμάκου από τον ΕΟΦ κ.λπ.).
- Οι εργασίες υποβάλλονται δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα σε τρία αντίτυπα. Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντή του τμήματος από το οποίο προέρχεται. Το τυχόν αντίθετο αφορά στις σχέσεις των ενδιαφερομένων και η Συντακτική Επιτροπή (η οποία κρίνει εργασίες και όχι διαπρωσωπικές σχέσεις) δεν έχει καμιά ανάμειξη.
- Οι αναφερόμενες ουσίες πρέπει να αναγράφονται με την κοινόχρηστη ονομασία ή το χημικό όνομα. Για τις μονάδες, ενθαρρύνουμε τη χρήση του διεθνούς *Système International* (SI) - βλ. ΙΑΤΡΙΚΗ 1980, 37:139.

OWNER - PUBLISHER

SCIENTIFIC SOCIETY OF EVANGELISMOS HOSPITAL
 45, Ipsilantou Str., 106 76 Athens, GREECE
 Tel.: 210 7201744, 210 7205102, Fax: 210 7253912
 e-mail: sseh@evangelismos-hosp.gr - info@sseh.gr
 site: www.sseh.gr - www.sseh.org

BOARD OF THE SCIENTIFIC SOCIETY**PRESIDENT**

VASLAMATZIS Michael

VICE PRESIDENT

PARARA Myrsini

SECRETARY

APOSTOLOU Theofanis

TREASURER

KARAKASIS Dimitrios

MEMBERS

ALEVIZOPOULOS Nektarios

PAPASTERIADIS Chrysa

POLITIS Emmanouel

SAMARKOS Michael

FANOURGIAKIS Panagiotis

ISSN 0369-5700**EDITOR IN CHIEF**

VASLAMATZIS Michael

VICE EDITOR IN CHIEF

APOSTOLOU Theofanis

ASSOCIATE EDITOR

SAMARKOS Michael

EDITORIAL BOARD

ALEVIZOPOULOS Nektarios

FANOURGIAKIS Panagiotis

KAPIRIS Stylianos

KARAKASIS Dimitrios

PAPADAKI Theodora

PAPASTERIADIS Chrysa

PARARA Myrsini

PLATSOUKA Evangelia

POLITIS Emmanouel

SKYLAKI Maria

STAMATIS Dimitrios

TZANELA Marinella

VIAZIS Nikolaos

PRODUCTION

TECHNOGRAMMA

12, Markou Avgeri str.

GR-153 43 Ag. Paraskevi

Tel.: +30 210.6000.643 - Fax: +30 210.600.22.95

e-mail: techn@hol.gr

Annual subscription in Greece 25 €

Societies - Organisations 30 €

Annual subscription for other countries 35 €

Students 10 €

Executive Editor:

M.M. VASLAMATZIS

"EVANGELISMOS" HOSPITAL

NOSOKOMIAKA CHRONIKA

VOLUME 68, NUMBERS

1-4

JANUARY-DECEMBER 2006

CONTENTS

| | |
|---|----|
| A QUICK LOOK AT NOSOKOMIAKA CHRONIKA _____ | 5 |
| SEMINAR IN SERIES | |
| SYSTEMIC DISORDERS AND PLASMAPHERESIS | |
| Moderator: M. Parara | |
| Haematologic Disorders and Plasmapheresis | |
| M. Pagoni, S. Gigantes _____ | 6 |
| Connective Tissue Disorders and Plasmapheresis | |
| M. Moutsopoulou-Maragou _____ | 13 |
| SEMINAR | |
| THE BIOLOGICAL ROLE OF IRON AND THE IRON-RELATED ABNORMAL CONDITIONS | |
| Moderator: M. Parara | |
| Introduction | |
| A.G. Gialouris, N. Sakarelou _____ | 18 |
| The iron turnover in humans | |
| K. Lebesopoulos _____ | 19 |
| Iron as an oxidating factor | |
| A. Halapas, A. Lambrou _____ | 25 |
| The laboratory investigation of iron status | |
| N. Sakarelou _____ | 29 |
| Iron-deficiency anaemia | |
| G. Velenja _____ | 35 |
| Haemochromatosis | |
| C. Matsoukas, A.G. Gialouris _____ | 41 |
| CASE REPORT | |
| Eosinophilic fasciitis (SHULMAN'S SYNDROME): A case report | |
| M. Parara-Moschou, E. Pantelidaki, M. Pararas _____ | 45 |
| THE LANCET _____ | 51 |

Οδηγίες για τους συγγραφείς

ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ: Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. Σελίδα τίτλου, με τον τίτλο της εργασίας (μέχρι 15 λέξεις), τα ονόματα των συγγραφέων και σε υποσημείωση το τμήμα από το οποίο προέρχεται, τη θέση ή τον ανώτερο ακαδημαϊκό τίτλο κάθε συγγραφέα και τυχόν υποσημείωση για το εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί ή δημοσιευθεί σε περιλήψη αλλού (βλ. παραπάνω). Να σημειώνεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και τα τηλέφωνα του.
2. Σελίδα περιλήψης στα ελληνικά με τις λέξεις ευρετηρίου (key words).
3. Το κείμενο της εργασίας με κατάλληλο χωρισμό σε διάφορα «κεφάλαια».
4. Σελίδα με την αγγλική περιλήψη, με τον τίτλο της εργασίας και τα ονόματα των συγγραφέων στα αγγλικά, με τη μορφή abstract (μέχρι 300 λέξεις), δομημένου με συγκεκριμένο τρόπο: background, material and methods, results, conclusions.
5. Βιβλιογραφία με το σύστημα Vancouver: Ο κατάλογος δεν είναι αλφαβητικός αλλά με τη σειρά που οι παραπομπές ευρίσκονται στο κείμενο. Στο κείμενο αναφέρονται με τον αριθμό του καταλόγου και όχι με όνομα συγγραφέα. Για άρθρα περιοδικών, τα επώνυμα των συγγραφέων γράφονται μέχρι τρία – τα παραπάνω γράφονται et al ή κ.ά. (με τα αρχικά χωρίς τελείες) – ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό γραμμένο με τη διεθνή μορφή σύντμησης όπως στο Index Medicus, η χρονολογία, ο αριθμός τόμου και η πρώτη και τελευταία σελίδα του άρθρου (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. JAMA 1988, 215: 101-103). Για μονογραφία, το όνομα, ο τίτλος, ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. Saunders Co, London, 1988). Για κεφάλαιο βιβλίου, τα ονόματα, ο τίτλος του κεφαλαίου, ο τίτλος του βιβλίου, ο επιμελητής σύνταξης (editor), ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. In: Practice of Surgery, H. Kim, ed, Saunders Co, London 1988). Οι βιβλιογραφικές παραπομπές θα πρέπει να μπορούν να ελεγχθούν από τον κριτή και - κυρίως - από τον αναγνώστη. Έτσι, εάν η βιβλιογραφική αναφορά ευρίσκεται σε άρθρο, βιβλίο κ.λπ. που δεν συμβουλευθήκε άμεσα ο συγγραφέας αλλά αναφέρεται αλλού, ιδιαίτερα

για παλιά ή δυσεύρετα στοιχεία, τότε δεν αναγράφεται σαν ξεχωριστή αναφορά διογκώνοντας άσκοπα και τεχνητά το βιβλιογραφικό πίνακα, αλλά αποδίδεται στο στοιχείο που άμεσα μελέτησε ο συγγραφέας (π.χ. “ο Crohn το 1932 ανέφερε¹⁰” - όπου 10 είναι το άρθρο του Smith που πράγματι συμβουλεύτηκε ο συγγραφέας). Ιδιαίτερη σύσταση γίνεται για τη χρησιμοποίηση και της ελληνικής βιβλιογραφίας που είναι ήδη αρκετά πλούσια.

6. Πίνακες και σχήματα σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα, σε τρία αντίτυπα, με διαδοχική αρίθμηση και σύντομη επεξήγηση. Πίνακες δακτυλογραφημένοι σε διπλό διάστημα χωρίς διαχωριστικές γραμμές, σχήματα με σινική μελάνη.
7. Φωτογραφίες καλής ποιότητας σε στιλπνό χαρτί. Πίσω από τη φωτογραφία σημειώνεται με μαλακό μολύβι βέλος που δείχνει το πάνω μέρος και ο αύξων αριθμός και σε αυτοκόλλητο τα ονόματα των συγγραφέων της εργασίας. Σε ξεχωριστή σελίδα γράφονται οι υπότιτλοι των φωτογραφιών κατά σειρά. Συνιστούμε τη χρησιμοποίηση των τελείως απαραίτητων για κάθε περίπτωση φωτογραφιών, το μέγεθος των οποίων στην τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης. Σημειώνεται ότι κατά τη δημοσίευση φωτογραφίας ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να μην αποκάλυπτεται η ταυτότητα του ατόμου. Το ονοματεπώνυμο σε καμιά περίπτωση δεν πρέπει να αναγράφεται (π.χ. σε ακτινογραφίες, κ.λπ.), ενώ στις δημοσιευόμενες φωτογραφίες η απλή επικάλυψη των οφθαλμών δεν αποτελεί επαρκή διαφύλαξη της ανωνυμίας του εικονιζόμενου προσώπου.

ΔΙΟΡΘΩΣΕΙΣ-ΑΝΑΤΥΠΑ

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας κάνει την τελευταία διόρθωση του δοκιμίου κατά την οποία αποκλείονται μεταβολές ή προσθήκες στην εργασία. Η διόρθωση αυτή πρέπει να γίνεται σε 2-3 ημέρες και να επιστρέφεται με την τυχόν αίτηση ανατύπων, τα έξοδα των οποίων βαρύνουν τους συγγραφείς και καθορίζονται από τον εκδότη, χωρίς ανάμειξη της Σύνταξης.

ΜΙΑ ΓΡΗΓΟΡΗ ΜΑΤΙΑ ΣΤΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

Στο περιοδικό που κρατάτε στα χέρια σας -δηλαδή το τεύχος του 2006- μπορείτε μεταξύ άλλων να διαβάσετε:

- Τη συνέχεια του γραπτού Συμποσίου που αφορά την πλασμαφαίρεση. Στο τεύχος αυτό μπορείτε να δείτε τις πολύ σημαντικές εφαρμογές της που αφορούν παθήσεις του αίματος και ρευματικά νοσήματα.

- Ένα εκτενές Γραπτό Συμπόσιο που αναφέρεται στο βιολογικό ρόλο του σιδήρου και τις σχετιζόμενες με αυτόν παθολογικές καταστάσεις. Στα πλαίσια του Συμποσίου αναπτύσσονται οι σημερινές γνώσεις μας για την απορρόφηση, τη διακίνηση και την αποθήκευση του σιδήρου και οι συνέπειες από την έλλειψη (σιδηροπενική αναιμία) ή την περίσσεια του (αιμοχρωμάτωση) στον οργανισμό. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η περιγραφή των μεθόδων εργαστηριακής διερεύνησης της επάρκειας σιδήρου στον οργανισμό καθώς και το, αρκετά "μοντέρνο", κεφάλαιο που αναφέρεται στη δράση του ως παράγοντα οξειδωτικού στρες.

- Την περιγραφή ενός ασυνήθιστου συνδρόμου, της ηωσινοφιλικής μυϊκής περιτονίτιδας που συνδυάζει εκδηλώσεις από το δέρμα ή το συνδετικό ιστό με εκσεσημασμένη ηωσινοφιλία.

A.G.G.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ

Συντονίστρια: **Μυρσίνη Παραρά**

Αιματολογικά νοσήματα και πλασμαφαίρεση

Μ Παγώνη, Σ Γιγάντες

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η “αφαίρεση” αίματος αναφέρεται στην ιατρική από πολύ παλιά, ως μία θεραπευτική πράξη με ικανοποιητικά, αρκετές φορές, αποτελέσματα. Μεγάλη πρόοδος σημειώθηκε στο διαχωρισμό των εμόρφων συστατικών του αίματος, με σκοπό τη χρησιμοποίηση συγκεκριμένων στοιχείων του (αιμοπετάλια, λευκά), τη δεκαετία του '60, μετά την εφαρμογή επιθετικότερων θεραπειών και μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων για την αντιμετώπιση των αιματολογικών κακοηθειών.

Κυτταρικός διαχωρισμός και αφαίρεση λευκών, ερυθρών ή πλάσματος πραγματοποιείται και για θεραπευτικούς λόγους.

Με τον όρο πλασμαφαίρεση περιγράφεται αφ' ενός μεν η συλλογή πλάσματος (plasmapheresis), με σκοπό να χρησιμοποιηθεί για θεραπευτικούς σκοπούς, αφ' ετέρου δε η απομάκρυνση πλάσματος και η αντικατάστασή του με άλλο υγρό στα πλαίσια της αντιμετώπισης διαφόρων νοσημάτων (θεραπευτική πλασμαφαίρεση ή θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος – therapeutic plasma exchange/TPE). Πλασμαφαίρεση έγινε για πρώτη φορά στη Γαλλία το 1902 και στη Ρωσία το 1914. Η πρώτη εφαρμογή θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης αναφέρεται το 1960, από τους Solomon και Fahey, για την αντιμετώπιση συνδρόμου υπεργλυαιμίας.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ

Η αφαίρεση του πλάσματος αποσκοπεί στην απομάκρυνση ουσιών (αντισώματα, ανοσοσυμπλέγματα κ.λπ.), που ενέχονται στην παθογένεια του συγκεκριμένου νοσήματος ή ευθύνονται για την πρόκληση συμπτωμάτων τινών.

Η πλασμαφαίρεση γίνεται με α) φυγοκέντρηση με μηχανήματα συνεχούς ή διακεκομμένης ροής και β) διήθηση μέσω μεμβράνης (βλ. και εισήγηση: “Πλασμαφαίρεση και νεφρολογικά νοσήματα”). Το αντιπηκτικό που χρησιμοποιείται είναι το ACD-A, χηλικός παράγοντας των ιόντων Ca.

Η αντικατάσταση του αφαιρούμενου πλάσματος γίνεται με κρυσταλλοειδή ή κολλοειδή διαλύματα ή με έγκαιρα κατεψυγμένο πλάσμα (FFP), αναλόγως των ενδείξεων, αφ' ενός μεν για τη διατήρηση του ενδοαγγειακού όγκου αφ' ετέρου δε για τη χορήγηση παραγόντων τινών. Με την TPE επίσης δίδεται η δυνατότητα χορήγησης μεγάλου όγκου πλάσματος, όταν υπάρχει ένδειξη, χωρίς τον κίνδυνο υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας.

Κατά καιρούς έχει τεθεί η ένδειξη της πλασμαφαίρεσης μόνης ή σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς χειρισμούς για πολλές νοσολογικές καταστάσεις.

Το 1991 και το 2003 η AABB και η ASFA έθεσαν τις ενδείξεις εφαρμογής της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης. Τα νοσήματα ταξινομήθηκαν σε τέσσερις κατηγορίες βάσει της αναγκαιότητας και της αποτελεσματικότητας της πλασμαφαίρεσης για την αντιμετώπισή τους (Πίνακας 1, 2 και 3).

Τα αιματολογικά νοσήματα - καταστάσεις, που

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ταξινόμηση των νοσημάτων που αντιμετωπίζονται με ΤΡΕ σε κατηγορίες σύμφωνα με τις αρχές της AABB/ASFA

- Κατηγορία I:** Η ΤΡΕ είναι αποδεκτή και αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Εφαρμόζεται ως πρώτης γραμμής θεραπεία.
- Κατηγορία II:** Η αποτελεσματικότητα της ΤΡΕ είναι γενικώς αποδεκτή και αποτελεί υποστηρικτική-συμπληρωματική θεραπεία σε συνδυασμό με τη θεραπεία πρώτης γραμμής.
- Κατηγορία III:** Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ΤΡΕ. Η εφαρμογή της μπορεί να εξατομικευτεί σε περιπτώσεις που άλλες αποδοκτές θεραπείες απέτυχαν.
- Κατηγορία IV:** Η ΤΡΕ δεν έχει κανένα θεραπευτικό αποτέλεσμα. Μπορεί ίσως να εφαρμοσθεί στο πλαίσιο ερευνητικών πρωτοκόλλων.

έχουν απόλυτη ένδειξη για ΤΡΕ είναι:

- Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (ΘΘΠ)
- Σύνδρομο υπεργλιότιτος
- Κρουοσφαιριναιμία

- Μετά μετάγγιση πορφύρα.

Στα προαναφερθέντα αιματολογικά νοσήματα η μέθοδος επιλογής για τη θεραπευτική πλάσμαφαίρεση είναι η διά φυγοκεντρήσεως με μηχανήμα συνεχούς ροής. Η συζήτηση των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων της μεθόδου ξεφεύγει της παρούσης.

Αναγκαία προϋπόθεση για την έναρξη των πλάσμαφαιρέσεων αποτελεί η σωστή αγγειακή προσπέλαση του ασθενούς, η οποία συνήθως επιτυγχάνεται με την τοποθέτηση καθετήρα νεφρικής κάθαρσης διπλού αυλού.

Σημαντικές παραμέτρους της μεθόδου αποτελούν ο όγκος του πλάσματος που ανταλλάσσεται ανά συνεδρία, η συχνότης και ο συνολικός αριθμός συνεδριών που θα διενεργηθούν, καθώς επίσης ο καθορισμός των παραγόντων που θα πρέπει να αξιολογούνται σε κάθε νοσολογική οντότητα για την εκτίμηση της ανταπόκρισης.

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ

1. Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

Οι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες, θρομβωτική

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Diseases Treated with Apheresis-Treatment Categories In AABB and ASFA Guidelines Common Categories

| Disorder | Procedure Category | AABB Category | ASFJ |
|---|----------------------------------|---------------|-------------|
| Chronic Inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) | TPE | I | I |
| Coagulation factor Inhibitors | TPE | III | II |
| Cutaneous T-cell lymphoma | Photopheresis/cytapheresis | II/II | I/III |
| Goodpasture's syndrome | TPE | I | I |
| Guillain-Barre syndrome | TPE | I | I |
| Hemolytic uremie syndrome | TPE | II | II |
| Hyperviscosity | TPE | I | I |
| Idiopathic thrombocytopenia purpura (ITP) | TPE/staph protein A | IV/III | III/III |
| Leukemia with hyperleukocytosis syndrome | Cytoreduction | I | I |
| Leukemia without hyperleukocytosis syndrome | Cytoreduction | IV | NR |
| Maternal treatment for hemolytic disease of the newborn (HDN) | TPE | III | III |
| Multiple sclerosis | TPE/cytapheresis | III | III |
| Myasthenia gravis | TPE | I | I |
| Organ transplant rejection | TPE/photopheresis/cytapheresis ~ | NR/III/III | IV/III/NR n |
| Posttransfusion purpura | TPE | I | I |
| Renal transplant rejection | TPE | IV | IV |
| Rheumatoid arthritis (BA) | TPE/cytapheresis | IV/III | IV/III |
| Sickle cell syndromes | RBC exchange | I | I |
| Thrombotic thrombocytopenic purpura | TPE | I | I |
| Transfusion refractoriness due to alloantibodies | TPE/staph protein A | III/NR | III/III |

* Consensus not reached. MR= disorder not ranked; AJLBB= American Association of Blood Banks; ASFA= American Society for Apheresis; TPE= therapeutic plasma exchange

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Diseases Treated with Apheresis - Treatment Categories in AABB and ASFA guidelines

| Disorder | Procedure | AABB Category | ASFA Category |
|--|--------------------------------|---------------|----------------|
| ABO-incompatible organ or marrow transplant | TPE | III | II |
| AIDS (symptoms of Immunodeficiency) | TPE | IV | NR |
| Amyotrophic lateral sclerosis | TFE | IV | IV |
| Aplastic anemia | TPE | IV | III |
| Bullous pemphigoid | TPE | NR | II |
| Burn shock, refractory | TPE | III | NR |
| Cancer (non-hematologic) | TPE/staph protein A | NR | III/III |
| Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) | TPE | I | I |
| Coagulation factor Inhibitors | TPE | III | II |
| Cold agglutinin disease | TPE | II | NR |
| Cryoglobulinemia | TPE | I | I |
| Cutaneous T-cell lymphoma, | Photopheresis/cytapheresis | II/II | I/III |
| Drug-overdose and poisoning (protein bound) | TPE | II | II |
| Eaton-Lambert syndrome | TPE | II | I |
| Fabry's disease (glycosphingolipids) | TPE | NR | III |
| Focal segmental glomerulonephritis | TPE | III | NR |
| Goodpasture's syndrome | TPE | I | I |
| Guillian Barre syndrome | TPE | I | I |
| Hemolytic transfusion reaction (life threatening) | RBC exchange | III | NR |
| Hemolytic uremic-syndrome | TPE | II | II |
| Hepatic failure (fulminant/acute) | TPE | IV | III |
| Homozygous familial hypercholesterolemia | TPE/selective removal | I/NR | II/I |
| Hyper eosinophilia | Cytapheresis | IV | NR |
| Hyperparasitemia (malaria) | Red-cell exchange | II | NR |
| Hyperviscosity | TPE | I | I |
| Idiopathic thrombocytopenia purpura (ITP) | TPE/staph-protein-A | IV/III | III/III |
| Leukemia with hyperleukocytosis syndrome | Cytoreduction | I | I |
| Leukemia without hyperleukocytosis syndrome | Cytoreduction | IV | NR |
| Lupus nephritis | TPE | IV | NR |
| Maternal treatment for hemolytic disease of the newborn (HDN) | TPE | III | III |
| Multiple sclerosis | TPE/cytapheresis | III | III |
| Myasthenia gravis | TPE | I | I |
| Organ transplant rejection, | TPE/photopheresis/cytapheresis | NR/III/III | IT/III/NR |
| Paraneoplastic syndromes | TPE | NR | III |
| Paraproteinemic peripheral neuropathy | TPE | NR | II |
| Pemphigus vulgaris | TPE/photopheiesis | II/NR | II/III |
| Peripheral blood progenitor cells for hematopoietic reconstitution | I | NR | II |
| Cytapheresis | | | |
| Polymyositis/dermatomyositis | TPE/cytapheresis | IV/IV | III-IV*/NR |
| Posttransfusion purpura | TPE | I | I |
| Progressive systemic sclerosis | TPE/photopheresis | III/III | NR/III/III/III |
| Lymphocytaplasmaphoresis | | | |
| Psoriasis | TPE | IV | IV |
| Quinine-Quinitidine-thrombocytopenia | TPE | II | NR |
| Rapidly-progressive glomerulonephritis | TPE | II | II |
| Rasmussen's-encephalitis | TPE | III | NR |
| Raynaud's disease | TPE | NR | II |
| Red cell aplasia | TPE | III | NR |
| Refsum's disease (phytanic acid) | TPE | I | I |
| Renal transplant rejection | TPE | IV | IV |
| Rheumatoid arthritis (RA) | TPE/cytapheteeis | IV/III | IV/III |
| Schizophrenia | TPE | IV | IV |
| Sickle cell-syndromes | RBC-exchange | I | I |
| Sickle cell-prophylactic use in pregnancy | RBC-exchange | III | (NR) |
| Systemic-lupus-erythemato sus (SLE) | TPE | NR | II |
| Systemic vasculitis (primaiy or secondary to RA or SLE) | TPE | II | II |
| Thrombocytosis,- symptomatic | Cytoreduction | I | I |
| Thrombotic Thronibocytopenic purpura | TPE | I | I |
| Thyroid (Storm) | TPE | III | III |
| Transfusion refractoriness due to alloantibodies | TPE/staph protein-A | III/NR | III/III |
| Warm autoimmune-hemolytic anemia | TPE | III | III |

θρομβοπενική πορφύρα (ΘΘΠ) και ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (ΟΑΣ), είναι διαταραχές που χαρακτηρίζονται από την πεντάδα μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, πυρετός, και άλλοτε άλλου βαθμού νευρολογικές διαταραχές και νεφρική ανεπάρκεια. Η ΘΘΠ είναι ένα κλασικό αιματολογικό νόσημα, ενώ το ΟΑΣ αποτελεί κλασικό νεφρολογικό νόσημα. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται συχνά ως κοινή οντότητα “ΘΘΠ/ΟΑΣ”, αφού τόσο η διαγνωστική προσέγγιση όσο και η θεραπευτική αντιμετώπιση, τουλάχιστον αρχικά, δεν διαφέρουν στους ενήλικους. Σε σχέση με την παθογένεια είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με επίκτητη ΘΘΠ έχουν πολύ χαμηλά επίπεδα (δραστικότητα <5%) μιας πρωτεάσης του πλάσματος, της μεταλλοπρωτεάσης του παράγοντα von Willebrand, ADAMTS13, ενώ στο πλάσμα τους ανευρίσκονται τα ασυνήθως μεγάλα πολυμερή του παράγοντα von Willebrand (UlnWF). Τα επίπεδα της πρωτεάσης επανέρχονται στο φυσιολογικό μετά την ύφεση και τα UlnWF εξαφανίζονται. Σε ποσοστό 48-80% των ασθενών με επίκτητη ΘΘΠ ανευρίσκονται αυτοαντισώματα IgG κατά της μεταλλοπρωτεάσης. Στην οικογενή ΘΘΠ υπάρχουν αυξημένες ποσότητες των ασυνήθως μεγάλων πολυμερών του παράγοντα von Willebrand, ενώ η δραστηριότητα της ADAMTS13 είναι μηδενική ή μόλις ανιχνεύσιμη. Φυσιολογική δραστηριότητα της μεταλλοπρωτεάσης, έστω και επί παρουσίας στο πλάσμα UlnWF, θέτει τη διάγνωση του ΟΑΣ.

Η θνητότητα του συνδρόμου στη δεκαετία του '60, πριν την εφαρμογή της TPE για την αντιμετώπισή του, ανήρχετο σε ποσοστό >90%. Με την έγκαιρη εφαρμογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής η θνητότητα έχει μειωθεί στο 10-15%. Τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας αποτελεί η θεραπευτική πλασμαφαίρεση. Επί πιθανής διάγνωσης του συνδρόμου η **άμεση έναρξη** των πλασμαφαιρέσεων είναι εξαιρετικής σημασίας. Σύμφωνα με τα νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα για τη διάγνωση της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας και την έναρξη της θεραπείας με TPE απαιτείται η δυάδα μικροαγγειοπαθητι-

κή αιμολυτική αναιμία και θρομβοπενία απουσία άλλης εμφανούς αιτίας.

Αρχικά γίνεται μία συνεδρία ανά ημέρα με ανταλλαγή ενός όγκου πλάσματος ανά συνεδρία (πίνακας 4). Για την αντικατάσταση χρησιμοποιείται FFP 40-80ml/kg/ημέρα ή κρουοϋπερκείμενο πλάσματος. Αντικατάσταση με διαλύματα λευκωματίνης ή κρυσταλλοειδή δεν έχει ένδειξη. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται αφ' ενός μεν η αφαίρεση των ασυνήθως μεγάλων πολυμερών του παράγοντα von Willebrand και των αυτοαντισωμάτων κατά της ADAMTS13 αφ' ετέρου δε χορηγείται μεταλλοπρωτεάση. Τα αποτελέσματα της πλασμαφαίρεσης είναι συνήθως θεαματικά, κυρίως σε ό,τι αφορά τις νευρολογικές εκδηλώσεις και τις παραμέτρους της αιμόλυσης. Η νεφρική λειτουργία αποκαθίσταται πιο αργά και μερικές φορές όχι πλήρως. Οι καλύτεροι και πλέον ευαίσθητοι δείκτες ανταπόκρισης είναι ο αριθμός των αιμοπεταλίων και τα επίπεδα της LDH στον ορό. Η θεραπεία διαρκεί μέχρι να αποκατασταθούν τα παθολογικά ευρήματα, κλινικά και εργαστηριακά. Ο αριθμός των πλασμαφαιρέσεων ορίζεται μάλλον εμπειρικά και δε φαίνεται να έχει προγνωστική σημασία για τη μακροχρόνια έκβαση του ασθενούς. Η διακοπή της θεραπείας προτείνεται να γίνεται σταδιακά αν και δεν είναι απολύτως σαφές ότι ο τρόπος αυτός πλεονεκτεί. Η διακοπή των πλασμαφαιρέσεων είναι ο μόνος τρόπος να ξέρουμε αν έχει επιτευχθεί μια σταθερή ύφεση. Επιδείνωση της εικόνας με πτώση των αιμοπεταλίων και αύξηση της LDH μετά τη διακοπή της θεραπείας απαιτεί επανέναρξη των πλασμαφαιρέσεων, διαδικασία που μπορεί να επαναληφθεί πολλές φορές μέχρι την πλήρη ύφεση. Η επιδείνωση θα πρέπει να διαχωρίζεται από την υποτροπή, που ορίζεται ως επανεμφάνιση του συνδρόμου τουλάχιστον ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας, και ενώ ο ασθενής ήταν απολύτως καλά.

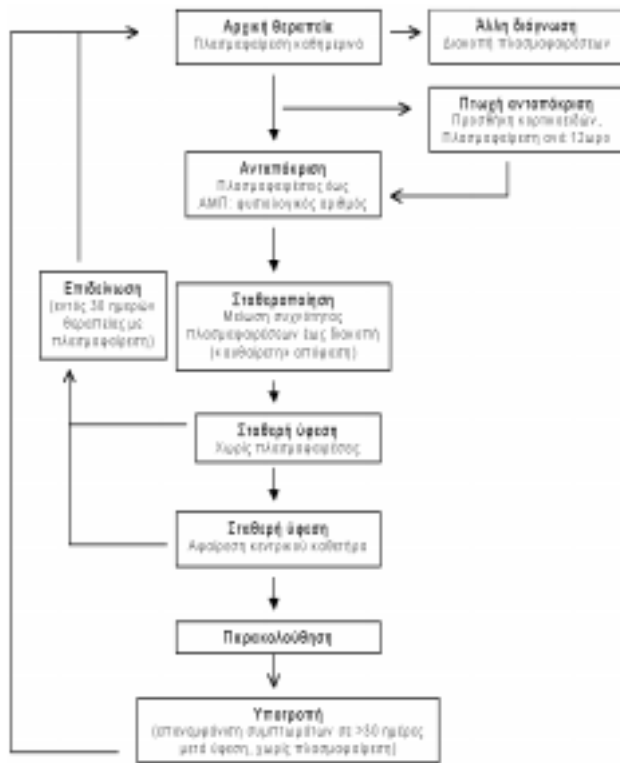
Σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης διπλασιάζεται ο όγκος του πλάσματος που ανταλλάσσεται σε κάθε συνεδρία ή γίνεται μία συνεδρία ανά 12ωρο, πρακτική που φαίνεται να υπερέχει, και βέβαια συνδυασμός της TPE με άλλους θεραπευτικούς χειρισμούς (Αλγόριθμος θεραπευτικής αντιμετώπισης ΘΘΠ/ΟΑΣ: Εικόνα 1). Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατο το υπερκείμενο κρουοϊζήματος, το οποίο περιέχει μεν πρωτεάση, αλλά είναι πτωχό σε πολυμερή vWF, πρακτική όχι απολύτως τεκμηριωμένη.

Μεταξύ των ασθενών με ΘΘΠ που αντιμετωπίζονται με πλασμαφαίρεση, εκείνοι με σοβαρή ελάττωση της δραστηριότητας της ADAMTS13 (<3%), έχουν σημαντικά καλύτερη έκβαση σε σύγκριση με όσους δεν έχουν σοβαρή έλλειψη (Mori et al). Συνεπώς η

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.

| Plasma Volumes Exchanged | Disease Mediator Removed |
|--------------------------|--------------------------|
| 0,5 | 39% |
| 1,0 | 63% |
| 1,5 | 78% |
| 2,0 | 86% |
| 2,5 | 92% |
| 3,0 | 95% |

Όγκος πλάσματος/συνεδρία: 1-1,5



Εικόνα 1. Αλγόριθμος αντιμετώπισης ΘΘΠ/ΟΑΣ George NJ, Blood 2000.

πλάσμαφαίρεση πιθανά δεν αποτελεί την καλύτερη θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με ΘΘΠ, που δεν έχουν μεγάλη ελάττωση της πρωτεΐνης. Ασθενείς με υψηλό τίτλο αυτοαντισωμάτων δεν ανταποκρίνονται στην πλάσμαφαίρεση μόνο. Στη θεραπεία τους χρήσιμο είναι να προστεθεί ανοσοκαταστολή με χορήγηση γλυκοκορτικοειδών και βινκριστίνης ή σπληνεκτομή. Όπως δείχθηκε από μελέτη της καναδικής ομάδας αφαίρεσης η ΤΡΕ σαφώς υπερέχει της χορήγησης πλάσματος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής το 61% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν αρχικά με μεταγγίσεις πλάσματος χρειάστηκε να υποβληθούν σε ΤΡΕ λόγω μη ανταπόκρισης. Βέβαια πρέπει να σημειωθεί ότι ο όγκος του χορηγούμενου πλάσματος ήταν 3πλάσιος στην ομάδα της ΤΡΕ. Ορισμένοι ασθενείς ανταποκρίνονται στη χορήγηση μεγάλου όγκου πλάσματος καθημερινά. Και αυτή η προσέγγιση όμως δεν φαίνεται να πλεονεκτεί της ΤΡΕ, διότι αν και τα ποσοστά ανταπόκρισης είναι συγκρίσιμα, εντούτοις μετάγγιση μεγάλου όγκου πλάσματος συνοδεύεται από σοβαρές επιπλοκές, κυρίως λόγω υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας. Έτσι η απλή έγχυση πλάσματος και μάλιστα μεγάλου όγκου

συνιστάται μόνον όταν δεν υπάρχει δυνατότητα ΤΡΕ.

II. Σύνδρομο υπεργλοιοτήτος

Το σύνδρομο υπεργλοιοτήτος συμβαίνει συχνά σε περιπτώσεις μακροσφαιριναιμίας Waldenstrom's και σπανιότερα σε πολλαπλούν μυέλωμα και κρουσφαιριναιμία. Επί συμπτωματολογίας υπεργλοιοτήτος η ΤΡΕ εφαρμόζεται άμεσα με σκοπό να ανακουφίσει τον ασθενή από τα συμπτώματα έως ότου δράσει η ειδική θεραπεία. Η γλοιοτήτα αποκαθίσταται στο φυσιολογικό μετά 1 ή 2 συνεδρίες. Οι συνεδρίες επαναλαμβάνονται ανά 2-4 ημέρες, με ανταλλαγή ενός όγκου πλάσματος ανά συνεδρία. Το πλάσμα αντικαθίσταται με κρυσταλλοειδή ή λευκωματίνη. Το αποτέλεσμα είναι πρόσκαιρο και παροδικό και θα πρέπει πάντοτε συγχρόνως με την έναρξη της ΤΡΕ να αρχίζει και η ειδική θεραπεία. Ενδιαφέρον είναι ότι ηλικιωμένα άτομα με μακροσφαιριναιμία Waldenstrom's και προεξάρχοντα συμπτώματα υπεργλοιοτήτος μπορεί να αντιμετωπίζονται μόνο με ΤΡΕ και να ακολουθεί θεραπεία συντήρησης με πλάσμαφαίρεση 500-700 ml πλάσματος ανά εβδομάδα ή μήνα.

III. Κρουσφαιριναιμία

Η ΤΡΕ φαίνεται ότι αποτελεί την αποτελεσματικότερη μέθοδο για την απομάκρυνση των ανοσοσυμπλεγμάτων και την αποκατάσταση των βλαβών που αυτά προκαλούν. Συνήθως απαιτείται μία συνεδρία την ημέρα με ανταλλαγή ενός όγκου πλάσματος. Το υγρό αντικατάστασης είναι κρυσταλλοειδή και λευκωματίνη σε αναλογία 1:1. Επί διαταραχών της πήξεως χορηγούνται και FFP. Σημαντικό είναι η όλη διαδικασία να διενεργείται στους 37 °C.

IV. Μετά μετάγγιση πορφύρα

Πρόκειται για σπάνια διαταραχή, που οφείλεται στην παρουσία αντισωμάτων έναντι των αιμοπεταλίων (ΑΜΠ) και εκδηλώνεται μία περίπου εβδομάδα μετά μετάγγιση αίματος με βαριά θρομβοπενία και αιμορραγικές εκδηλώσεις.

Αναγνώριση της διαταραχής και άμεση εφαρμογή ΤΡΕ έχει ως αποτέλεσμα την ανταπόκριση εντός 24-48h μετά την 1^η συνεδρία.

Το υγρό αντικατάστασης του πλάσματος είναι η λευκωματίνη ή λευκωματίνη και φυσιολογικός ορός. Οι συνεδρίες επαναλαμβάνονται κάθε 24-48h. Κριτήριο διακοπής είναι η άνοδος των ΑΜΠ >20.000/μl. Συνήθως δεν απαιτούνται περισσότερες από δύο συνεδρίες.

V. Άλλες καταστάσεις

Η ΤΡΕ μπορεί να αποδειχθεί σημαντική θεραπευτική παρέμβαση, μόνη ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες σε πολλές καταστάσεις, όπως για παράδειγμα στη μείωση του τίτλου αυτοαντισωμάτων έναντι του F VIII σε περιπτώσεις μεγάλης αιμορραγίας ή προεγχειρητικά. (Πίνακας 2).

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

Η συνολική επίπτωση θανάτου ανέρχεται σε ποσοστό 0,03-0,05% ενώ οι επιπλοκές στο 9,7%. Όταν ως υγρό αντικατάστασης χορηγείται πλάσμα οι επιπλοκές είναι πολύ πιο συχνές (20%) σε σχέση με τις θεραπείες που χορηγείται λευκωματίνη (1,4%). Οι συχνότερα παρατηρούμενες επιπλοκές είναι η υποογκαιμία, η υπασθεσιαιμία και οι αλλεργικές αντιδράσεις. Με τη διενέργεια της πλασμαφαίρεσης με μηχανήμα συνεχούς ροής μειώνεται κατά πολύ η πιθανότητα υποογκαιμίας. Προφυλακτική χορήγηση ασβεστίου μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης υπασθεσιαιμίας από 9,1% σε 1%. Σοβαρές επιπλοκές όπως καρδιαγγειακά, αναπνευστικά συμβάματα και αναφυλακτικές αντιδράσεις συμβαίνουν γενικά σπάνια (0,2-0,25%). Η συχνότητα αιμορραγιών και λοιμώξεων είναι επίσης πολύ χαμηλή (0,02%).

Αναλυτικότερα οι επιπλοκές μπορεί να διακριθούν σε:

- A. Σχετιζόμενες με τον καθετήρα. Πνευμοθώρακας και αιμορραγία που μπορεί να συμβούν στη διαδικασία τοποθέτησής του, ενώ στην πορεία λοιμώξεις και θρομβώσεις.
- B. Σχετιζόμενες με το χορηγούμενο πλάσμα αλλεργικές αντιδράσεις, αλκάλωση (ναυτία, εμετός, παραισθησία, τετανία), λοιμώξεις, μετάδοση ιών.
- Γ. Σχετιζόμενες με τη μέθοδο. Υπόταση λόγω υπολευκωματιναιμίας και υποογκαιμίας είναι συχνή επιπλοκή, κυρίως όταν η διαδικασία γίνεται με μηχανήμα διακεκομμένης ροής. Θρομβοπενία λόγω απώλειας αιμοπεταλίων στη στίβάδα του πλάσματος.
- Δ. Σχετιζόμενες με το αντιπηκτικό. Υπασθεσιαιμία και αλλεργικές αντιδράσεις.
- E. Άλλες. Πηκτικολογικές διαταραχές και υπογαμμασφαιριναιμία μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεγάλο αριθμό συνεδριών.
- ΣΤ. Τροποποίηση της βιοδιαθεσιμότητας των φαρμάκων που λαμβάνει ο ασθενής. Για το λόγο αυτό απαιτείται προσοχή στο χρόνο χορήγησης των φαρμάκων στον ασθενή, ώστε να μην καθαιρο-

νται με την πλασμαφαίρεση.

ΣΧΟΛΙΑ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΤΡΕ αποτελεί μια θεραπευτική μέθοδο με πολλές εφαρμογές και με ενδείξεις, που συνεχώς αναθεωρούνται. Για ορισμένες καταστάσεις έχει αντικατασταθεί τα τελευταία χρόνια από άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Ωστόσο φαίνεται ότι εξακολουθεί να αποτελεί μια σημαντική επιλογή για την αντιμετώπιση αρκετών νοσολογικών οντοτήτων. Κλινικές συνεργατικές μελέτες θα βοηθήσουν στην ακριβέστερη διάγνωση με ειδικές εξετάσεις, όπου αυτό απαιτείται (π.χ. διαφορική διάγνωση ΘΘΠ και ΟΑΣ, προσδιορισμός της δραστηριότητας της ADAMTS 13), στον καθορισμό κριτηρίων για την έναρξη αλλά και τη διάρκεια των πλασμαφαίρεσεων, στην εκτίμηση της χρησιμότητας συνδυασμού της ΤΡΕ με άλλες θεραπείες. Επιπλέον κλινικές μελέτες απαιτούνται για να καθορισθούν οι βέλτιστες παράμετροι της διαδικασίας και να ελαχιστοποιηθούν οι επιπλοκές της.

Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ

Την τελευταία δεκαπενταετία αντιμετωπίστηκαν στην κλινική μας 25 περιπτώσεις θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας. Οι 3 περιπτώσεις αφορούν υποτροπές ΘΘΠ, ενώ σε μία περίπτωση διεγνώσθη τελικά καρκίνος στομάχου. Πρόκειται για 22 ασθενείς 8 άνδρες και 14 γυναίκες, ηλικίας 19-83 ετών (διάμεση 36). Στις πλείστες των περιπτώσεων (23/25) η "διάγνωση" τέθηκε άμεσα και η θεραπευτική πλασμαφαίρεση άρχισε εντός 24 ωρών. Πλήρης ανταπόκριση επετεύχθη σε 18 περιπτώσεις μετά από 2-43 συνεδρίες (διάμεσος αριθμός 4). Ο συνολικός αριθμός συνεδριών είναι 290 και όλες πραγματοποιήθηκαν με μηχανήμα συνεχούς ροής, με χορήγηση ως αντιπηκτικού του ACD-A και με ανταλλαγή ενός όγκου πλάσματος ανά συνεδρία στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν προφυλακτικά ασβέστιο. Η αντικατάσταση έγινε με FFP. Ο όγκος του FFP, που χορηγήθηκε ήταν κατά μέσο όρο 40 ml/kg/συνεδρία (25.3-51.5). Δεν σημειώθηκε κανένα θανατηφόρο σύμβαμα σχετιζόμενο με τη διαδικασία της ΤΡΕ. Κατά κύριο λόγο οι επιπλοκές που σημειώθηκαν ήταν ελάσσονες και συγκεκριμένα: αιμαδιές σε 68 συνεδρίες, ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις σε 8. Οι σοβαρές επιπλοκές ήταν σπάνιες και συγκεκριμένα έντονη αλλεργική αντίδραση με υπόταση και βρογχόσπασμο σε μία συνεδρία, προκάρδιο άλγος με εκτακτοσυστολική αρρυθμία σε μία. Επιπλοκές σχετιζόμενες με τον καθετήρα σημειώθηκαν

σε τέσσερις ασθενείς εκ των οποίων οι δύο σοβαρές, φλεγμονή του καθετήρα και μικροβιαμία με *Staph. Epidermidis* στη μία περίπτωση και υποδόριο αιμάτωμα τραχήλου στην άλλη. Οι ελάσσονες αφορούσαν σε επώδυνη φλεγμονή στη διαδρομή του καθετήρα και σε δυσλειτουργία με χαμηλή παροχή, απαιτήσε αλλαγή του καθετήρα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mokrzycki MH. Therapeutic Plasma Exchange: Complications and Management. *Am J Kidney Dis* 1994, 23:817-827.
2. Moake J. Thrombotic Microangiopathies. *N Engl J Med* 2002, 347:589-600.
3. George NJ. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000, 96:1223-1229.
4. Ruggenti P, et al. The pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 1996, 56:191-207.
5. Taft EG. Advances in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Prog Clin Biol Res* 1990, 337:151-155.
6. Blitzer JB, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Treatment with plasmapheresis. *Am J Hematol* 1987, 24: 29.
7. Roberts AW, et al. Hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura: outcome with plasma exchange. *J Clin Apheresis* 1991, 6:150-154.
8. Rock GA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 1991, 325:393.
9. Hayward CPM, et al. Treatment outcomes in patients with adult thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Arch Intern Med* 1994, 154:982-988.
10. Coppo P, et al. High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome. *Medicine* (Baltimore) 2003, 82:27-38.
11. Haas M, et al. The LDH ratio as a marker for response to plasma exchange in HUS/TTP of the adult. *Clin Nephrol* 2002, 57:414-420.
12. Mori Y, et al. Predicting response to plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura with measurement of vWF-cleaving protease activity. *Transfusion* 2002, 42:572-580.
13. Levine S, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1964, 113:826-836.
14. Ruggenti P, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1991, 11:243.
15. Reinhart WH, et al. Plasmapheresis for hyperviscosity syndrome in macroglobulinemia Waldenstrom and multiple myeloma: influence on blood rheology and the microcirculation. *J Lab Clin Med* 1992, 119:69-76.
16. Berkman EM, Orlin JB. Use of plasmapheresis and partial plasma exchange in the management of patients with cryoglobulinemia. *Transfusion* 1980, 20:171-178.
17. McLeod, et al. Management of Hematological Disorders and Cancer. *J Clin Apher* 1993, 8:211-230.
18. Abramson N, et al. Post-transfusion purpura: immunologic aspects and therapy. *N Engl J Med* 1974, 291:1163-1166.
19. Arslan O, et al. Therapeutic Plasma Exchange And the Clinical Applications. *Turk J Hematol* 2003, 20(1):7-17.
20. Winters JL, Pineda AA. New directions in plasma exchange. *Curr Opin Hematol* 2003, 1:424-428.

“Έρευνα...”

Γιατροί συνεργαζόμενοι στο “Σχέδιο Μανχάταν” (δημιουργία της ατομικής βόμβας), ένεσαν πλουτώνιο σε 18 άτομα (άνδρες, γυναίκες και παιδιά) χωρίς καμιά προειδοποίηση ή συναίνεση και χωρίς θεραπευτικό σκοπό. Ο σκοπός ήταν άλλος: να μελετήσουν ψυχραιμα τα “διαβολικά” αποτελέσματα του πλουτωνίου (ήταν ήδη γνωστή η τοξικότητα) ώστε να προστατευθούν οι ερευνητές, οι στρατιώτες ή οι πολίτες που θα εκτίθεντο σε ατομικά όπλα...

E. Welsome, 1999

“Φάκελος Πλουτώνιο: Τα μυστικά αμερικανικά ιατρικά πειράματα του ψυχρού πολέμου”

A.K.

Ρευματολογικά νοσήματα και πλασμαφαίρεση

Μ Μουτσοπούλου-Μαραγκού*

Η πλασμαφαίρεση έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία συστηματικών ρευματικών νοσημάτων, ιδιαίτερα του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ) και της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας (ΡΑ) τα τελευταία 25 χρόνια. Σε μεγάλο αριθμό δημοσιευμένων περιπτώσεων ασθενών με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, η πλασμαφαίρεση, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές. Νεότερα όμως δεδομένα, από κλινικές μελέτες με μακρά παρακολούθηση, δεν είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικές και προτείνουν έναν περιορισμένο ρόλο για την πλασμαφαίρεση στα ρευματικά νοσήματα σε επιλεγμένα περιστατικά (1).

Οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης είναι: Α) Απομάκρυνση παθογόνων κυκλοφορούντων παραγόντων (αντί-DNA αντισωμάτων, αντισωμάτων έναντι καρδιολιπίνης), κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων, διαβιταστών φλεγμονής και κυτταροκινών (2). Ο μηχανισμός αυτός φαίνεται πως είναι ο σημαντικότερος μηχανισμός δράσης.

Β) Ενίσχυση της ανοσορρύθμισης και βελτίωση της λειτουργίας του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Τα υψηλά επίπεδα των κυκλοφορούντων συμπλεγμάτων, πιθανόν να μπλοκάρουν το μονοπυρηνικό φαγοκυτταρικό σύστημα. Με την πλασμαφαίρεση απομακρύνονται τα συμπλέγματα αυτά, αίρεται το κώλυμα και πιθανόν βελτιώνεται και η σπληνική λειτουργία.

Γ) Πιθανή επίδραση σε υποπληθυσμούς Τ-λεμφοκυττάρων λόγω απομάκρυνσης ορισμένων κυκλοφορούντων παραγόντων. Σε πρόσφατη μελέτη σε 8 ασθενείς με ενεργό συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο, ύστερα από πλασμαφαίρεση, διαπιστώθηκε αύξηση των IFN- γ θετικών Th κυττάρων, ενώ τα επίπεδα της IL-4 και IL-10 που εκφράζουν CD4 θετικά κύτταρα μειώθηκαν (3).

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιήθηκε για πρώτη

φορά σε ασθενή με ΡΑ το 1962, ενώ η επόμενη εφαρμογή της μεθόδου έγινε μετά παρέλευση 15 ετών. Τα θεραπευτικά όμως αποτελέσματα είχαν μικρή διάρκεια και η νόσος υποτροπίαζε μετά τη διακοπή των θεραπειών (4-6). Μετά τη δεκαετία του 1980 εφαρμόστηκε μία νέα τεχνική ανοσοπροσρόφησης σε στήλη σταφυλοκοκκικής πρωτεΐνης Α (Prosorba). Η λογική της θεραπείας στηρίχθηκε στην υψηλή συγγένεια της σταφυλοκοκκικής πρωτεΐνης Α για την ανοσοσφαιρίνη G (IgG) και για τα υψηλού μοριακού βάρους ανοσοσυμπλέγματα, συμπεριλαμβανομένων των ρευματοειδών παραγόντων και των κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων. Η απομάκρυνση των παραγόντων αυτών διαπιστώθηκε πως είχε ανοσορρυθμιστικό ρόλο για τη θεραπεία κακοήθων και αυτοάνοσων νοσημάτων. Επειδή όμως μόνο πολύ μικρό ποσό όλων των ανοσοσφαιρινών του ορού (1-3%) απομακρύνονται από την κυκλοφορία με την ανοσοπροσρόφηση σε στήλη σταφυλοκοκκικής πρωτεΐνης Α, φαίνεται πως και άλλοι παράγοντες συμμετέχουν στην αποτελεσματικότητα της μεθόδου (7). Η αποδοχή της μεθόδου για θεραπεία της ΡΑ έχει υιοθετηθεί από το 1999 και περισσότεροι από 2000 ασθενείς με ΡΑ έχουν υποβληθεί σε περισσότερες από 20000 συνεδρίες Prosorba. Σε δύο ανοιχτές μελέτες, 9 στους 11 και 10 στους 15 ασθενείς αντίστοιχα παρουσίασαν βελτίωση της νόσου (8-9). Σε διπλή τυφλή μελέτη 99 ασθενών με ΡΑ με μέση διάρκεια νόσου 15,5 έτη, στους οποίους είχαν αποτύχει κατά μέσον όρο 4,2 φάρμακα δεύτερης γραμμής, εκτιμήθηκαν 7-8 εβδομάδες μετά από συμπλήρωση 12 εβδομαδιαίων θεραπειών με ανοσοπροσρόφηση σε σταφυλοκοκκική πρωτεΐνης Α. Ποσοστό 41,7% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με στήλη σταφυλόκοκκου Α, παρουσίασαν βελτίωση σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας, σε αντίθεση με το 15,6% των μαρτύρων ($p < 0,02$) (7). Σε πρόσφατη μελέτη 91 ασθενών με βαριά ΡΑ ανθεκτική στη θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, διαπιστώθηκε βελτίωση, ύστερα από 12 εβδομαδιαίες θεραπείες, σε ποσοστό 53,8%, όπως εκτιμή-

Αν. Διευθύντρια Ρευματολογικού Τμήματος του ΓΝΑ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

θηκε με τον δείκτη ACR20. Οι περισσότεροι ασθενείς ελάμβαναν συγχρόνως τροποποιητικά της νόσου φάρμακα ή βιολογικούς παράγοντες (10). Η μέθοδος έχει εκτιμηθεί σαν ασφαλής και αποτελεσματική για επιλεγμένους ασθενείς με ΡΑ, έχει δε το πλεονέκτημα ότι δεν είναι τοξική και δεν προκαλεί ανοσοκαταστολή. Αντενδείξεις θεωρούνται το ιστορικό εμβολικής νόσου, υπερπηκτικότητας, αγγειακής υπερευαισθησίας ή χρήσης του μετατρεπτικού ένζυμου της αγγιοτενσίνης (1,10).

Συμπερασματικά η πλασμαφαίρεση στη θεραπεία της ΡΑ έχει θέση μόνο σε περιπτώσεις ενεργού ΡΑ ανθεκτικής σε φάρμακα βάσεως, ρευματοειδούς αγγειίτιδας, υπεργλοιοπάθειας και κρουσφαιριναιμίας (1).

Σύνδρομο Sjogren

Όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης στο σύνδρομο Sjogren, δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν συμπεράσματα, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν μελέτες με ομάδα μαρτύρων, παρά μόνο περιγραφές περιπτώσεων ασθενών (11-14). Οι ενδείξεις για πλασμαφαίρεση ήταν σύνδρομο υπεργλοιοπάθειας (11), νευροπάθεια (12), επιπλοκές κρουσφαιριναιμίας (14), ή συνοδός αγγειίτιδα (15). Στις περισσότερες περιπτώσεις που εφαρμόστηκε θεραπευτικά η πλασμαφαίρεση, χρησιμοποιήθηκε συγχρόνως και ανοσοκατασταλτική αγωγή (κατά κύριον λόγον κορτικοστεροειδή), και βελτίωση σημειώθηκε μετά από μία ή περισσότερες συνεδρίες (13-15).

Φλεγμονώδεις μυοπάθειες

Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας 1980-1990 δημοσιεύθηκαν δύο μεγάλες ανοικτές μελέτες, ελάχιστες μελέτες χωρίς ομάδα μαρτύρων, και μια τυχαίοποιημένη μελέτη με ομάδα μαρτύρων, που αναφέρονταν στη χρήση της πλασμαφαίρεσης στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες (16-20). Συνολικά σε όλες μαζί τις μελέτες συμπεριλήφθηκαν 192 ασθενείς με πολυμυοσίτιδα ή δερματομυοσίτιδα ανθεκτική σε άλλες θεραπείες. Στις ανοικτές μελέτες η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιήθηκε παράλληλα με κορτικοστεροειδή και άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Βελτίωση σημειώθηκε μόνο σε ασθενείς που είχαν διάρκεια νόσου μικρότερη από 6 μήνες. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με μακρά παρακολούθηση ασθενών ούτε σχετικά με τη συχνότητα υποτροπών μετά τη διακοπή της πλασμαφαίρεσης (16-17,19).

Σε μία μελέτη, με ομάδα μαρτύρων, 39 ασθενείς με χρόνια πολυμυοσίτιδα ή δερματομυοσίτιδα ανθεκτική στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή τυχαίο-

ποιημένα έλαβαν πλασμαφαίρεση λευκαφαίρεση ή εικονική αφαίρεση με διπλό τυφλό σύστημα, με 12 θεραπείες που χορηγήθηκαν για περίοδο ενός μηνός (20). Οι ασθενείς δεν έλαβαν συγχρόνως άλλη ανοσοκατασταλτική αγωγή εκτός από κορτικοστεροειδή. Στις τρεις ομάδες θεραπείας δεν διαπιστώθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά στη μυϊκή ισχύ ή τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών. Έτσι σύμφωνα με τη μελέτη, η πλασμαφαίρεση και η λευκαφαίρεση με ή χωρίς κορτικοστεροειδή δεν είναι περισσότερο αποτελεσματική από ότι η εικονική αφαίρεση στην ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή πολυμυοσίτιδα ή δερματομυοσίτιδα.

Συμπερασματικά η πλασμαφαίρεση πιθανόν να έχει έναν περιορισμένο ρόλο στην οξεία δερματομυοσίτιδα ή πολυμυοσίτιδα, αλλά τα μέχρι σήμερα δεδομένα είναι ανεπαρκή.

Αγγειίτιδα

Ήδη από το 1970, σε περιγραφές περιπτώσεων, σε μελέτες χωρίς μάρτυρες και σε μελέτες με μάρτυρες, υπήρχε συζήτηση και αντιγνωμία για τη χρησιμότητα της προσθήκης πλασμαφαίρεσης στη θεραπεία της αγγειίτιδας με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (21,22-25). Η ετερογένεια δε τόσο στην κλινική έκφραση όσο και στη σοβαρότητα της νόσου, ιδιαίτερα στις μη κεντροαριστερές μελέτες, δεν επέτρεπε οριστικά συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης στην αγγειίτιδα.

Οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται στις ANCA θετικές αγγειίτιδες (κοκκιωμάτωση Wegener, σύνδρομο Churg Strauss, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα και αγγειίτιδα περιορισμένη στους νεφρούς) (21). Το 1992 και το 1995 δημοσιεύθηκαν δύο τυχαίοποιημένες μελέτες με ομάδα μαρτύρων που έλεγχαν την προσθήκη πλασμαφαίρεσης στα κορτικοστεροειδή (22) ή στο συνδυασμό κυκλοφωσφαμίδης και κορτικοστεροειδών (23) σε ασθενείς με οξεία πολυαρθρίτιδα ή σύνδρομο Churg Strauss. Στην πρώτη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 78 ασθενείς. Στη δεύτερη μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς με κακούς προγνωστικούς παράγοντες (62 ασθενείς). Οι μελέτες αυτές είναι οι μόνες δημοσιευμένες που περιέλαβαν ασθενείς χωρίς φανερό νεφρικό συμμετοχή, προσθήκη της πλασμαφαίρεσης και στις δυο μελέτες δεν βελτίωσε ούτε την κλινική πορεία ούτε την επιβίωση.

Στις περισσότερες μελέτες ασθενών με σπειραματονεφρίτιδα σχετιζόμενη με αγγειίτιδα, η προσθήκη πλασμαφαίρεσης δεν φαίνεται να βελτιώνει το αποτέλεσμα της θεραπείας, σε περιπτώσεις όμως βαριάς σπειραματονεφρίτιδας φαίνεται πως μπορεί να

παίξει σημαντικό ρόλο. Η συχνότητα νεφρικής ανάνηψης σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση ήταν 67-100%, στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλασμαφαίρεση, υψηλότερη, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που δεν υποβλήθηκε σε πλασμαφαίρεση όπου η αντίστοιχη συχνότητα ήταν μόνον 33% (26). Σε όλες τις μελέτες η πλασμαφαίρεση προστέθηκε σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (συνήθως ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης ή κυκλοφωσφαμίδης) ακόμη όμως δεν υπάρχει οριστική απάντηση εάν η πλασμαφαίρεση σαν επιπρόσθετη θεραπεία υπερτερεί της μεθυλπρεδνιζολόνης (1).

Η ανοσοπροσρόφηση σε σταφυλοκοκκική πρωτεΐνη Α έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με αγγειίτιδα και νεφρική προσβολή σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη και κυκλοφωσφαμίδη (1,27).

Συμπερασματικά, η πλασμαφαίρεση πιθανόν να βελτιώνει την ANCA θετική αγγειίτιδα με σοβαρή νεφρική προσβολή αν και δεν υπάρχουν μελέτες με ομάδες μαρτύρων που να αποδεικνύουν ξεκάθαρα την αποτελεσματικότητά της (1).

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ (ΣΕΛ)

Το 1976 οι Jones και συν. πρώτοι πρότειναν την πλασμαφαίρεση σαν μια νέα υποσχόμενη θεραπεία για ασθενείς με σοβαρό οξύ λύκο ανθεκτικό σε άλλες θεραπείες (28). Κατά τη δεκαετία 1980-1990 μικρές μελέτες χωρίς ομάδα μαρτύρων έδειξαν θετικά αποτελέσματα, και η παρακολούθηση είχε μικρή διάρκεια (29-30). Το 1992 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής τυχαίοποιημένης μελέτης με ομάδα μαρτύρων, η οποία πραγματοποιήθηκε προκειμένου να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης όταν αυτή προστίθεται σε χορήγηση από του στόματος πρεδνιζόνης και κυκλοφωσφαμίδης (31). Ογδόντα έξι ασθενείς με νεφρίτιδα του ΣΕΛ (τύπος III, IV, V κατά WHO), τυχαίοποιημένα έλαβαν ή την κλασική θεραπεία (από το στόμα πρεδνιζόνη και κυκλοφωσφαμίδη) ή την κλασική θεραπεία και πλασμαφαίρεση. Η πλασμαφαίρεση εφαρμόζονταν 3 φορές την εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 136 εβδομάδες. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλασμαφαίρεση παρουσίασαν ταχεία ελάττωση των επιπέδων των αντι-ds-DNA αντισωμάτων στον ορό, καθώς και των επιπέδων των κρυσφαιρινών και των ανοσοσυμπλεγμάτων, ενώ δεν διαπιστώθηκε καμία βελτίωση στην κλινική έκβαση. Δεν διαπιστώθηκε καμία στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά στην επιβίωση, στη νεφρική ανεπάρκεια, στις νεφρικές και εξωνεφρικές εξάρσεις της νόσου, ή στο

ρυθμό της ελάττωσης της πρωτεΐνουρίας. Τα αποτελέσματα αυτά δεν τροποποιήθηκαν όταν οι ασθενείς επανεκτιμήθηκαν στις 277 εβδομάδες.

Επειδή σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών, παρατηρήθηκε αμέσως μετά την πλασμαφαίρεση αύξηση των επιπέδων των αντισωμάτων (φαινόμενο rebound) παράλληλα με κλινική έξαρση της νόσου, θεωρήθηκε σκόπιμη η μετά την πλασμαφαίρεση χορήγηση υψηλών δόσεων –ώσεων κυκλοφωσφαμίδης (32). Το σκοπικό της χορήγησης κυκλοφωσφαμίδης ήταν να παρεμποδισθεί ο πολλαπλασιασμός ορισμένων κυτταρικών κλώνων, ο οποίος συμβαίνει αμέσως μετά την ταχεία αφαίρεση των αντισωμάτων με την πλασμαφαίρεση.

Τελευταία, έχουν δημοσιευθεί δύο τυχαίοποιημένες μελέτες με ομάδες μαρτύρων, σε ασθενείς με υπερπλαστική νεφρίτιδα του λύκου (33-34). Στην πρώτη μελέτη 18 ασθενείς έλαβαν τυχαίοποιημένα, είτε 6 ώσεις κυκλοφωσφαμίδης σε διάστημα 9 μηνών μαζί με πρεδνιζόνη, είτε τρεις ημερήσιες πλασμαφαίρεσεις πριν από κάθε ώση κυκλοφωσφαμίδης. Και στις δύο ομάδες ασθενών 2/9 ασθενείς ανέπτυξαν νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, και 3/9 ασθενείς είχαν ύφεση της νεφρικής προσβολής στους 24 μήνες (33). Η δεύτερη μελέτη περιλάμβανε 28 ασθενείς, οι οποίοι τυχαίοποιημένα έλαβαν είτε πλασμαφαίρεση και ακολούθως ώση κυκλοφωσφαμίδης 750 mg/m², μηνιαίως για 6 μήνες, είτε μόνο ώσεις κυκλοφωσφαμίδης (34). Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 4 έτη. Κατά την αξιολόγηση των ασθενών μετά την εξάμηνη θεραπεία διαπιστώθηκε ότι στην ομάδα που εφαρμόστηκε πλασμαφαίρεση στατιστικά μεγαλύτερος αριθμός ασθενών παρουσίαζε πλήρη ύφεση ($p < 0,02$). Σε μακρότερη όμως παρακολούθηση (4 έτη) δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Η πλασμαφαίρεση έχει χρησιμοποιηθεί και σε άλλες απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές του ΣΕΛ, αλλά τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από περιγραφές περιπτώσεων και μελέτες χωρίς ομάδα μαρτύρων (!). Σε ορισμένες δημοσιεύσεις αναφέρεται αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης στην κυψελιδική πνευμονική αιμορραγία, αλλά παρά το άμεσο αποτέλεσμα, η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν δείχνει να υπάρχει θετικό αποτέλεσμα στην επιβίωση των ασθενών (35). Η πλασμαφαίρεση έχει ακόμη χρησιμοποιηθεί και σε οξύ καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Έχει αναφερθεί ανάνηψη από το σύνδρομο σε ποσοστό >70% των ασθενών που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία με αντιπηκτικά, κορτικοστεροειδή, πλασμαφαίρεση ή ανοσοσφαιρίνη (1, 36). Ακόμη έχουν περιγραφεί ευνοϊκά αποτελέσματα

από την πλασμαφαίρεση σε ασθενείς με ΣΕΛ και θρομβοκυτταροπενική πορφύρα, απλαστική αναιμία και σε νεογνικό λύκο (1).

Συμπερασματικά, οι μελέτες με ομάδες μαρτύρων δείχνουν ότι η πλασμαφαίρεση σε συνδυασμό με ανοσοκαταστολή έχει ευνοϊκό αποτέλεσμα στη νεφρίτιδα του ΣΕΛ μόνο για τους πρώτους 6 μήνες. Τα αποτελέσματα από μελέτες με μακρά παρακολούθηση δεν είναι ξεκάθαρα θετικά. Τα δεδομένα για τη χρησιμοποίηση της πλασμαφαίρεσης σε άλλες δυνητικά απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές του ΣΕΛ, προέρχονται από περιγραφές περιπτώσεων και μελέτες χωρής ομάδες μαρτύρων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Braun-Moscovici Yolanta, Furst Daniel E. Plasmapheresis for rheumatic diseases in the twenty-first century: take it or leave it? *Current Opinion in Rheumatology* 2003, 15(3):197-204.
- Harada T, Myazaki M, Ozono Y, et al. Therapeutic apheresis for renal diseases (editorial). *Ther Apher* 1998, 2:193-198.
- Soltész P, Aleksza M, Antal-Szalmas, et al. Plasmapheresis modulates Th1/Th2 imbalance in patients with systemic lupus erythematosus according to measurement of intracytoplasmic cytokines. *Autoimmunity* 2002, 35(1):51-56.
- Wallace DJ, Goldfinger D, Gatti R, et al. Plasmapheresis lymphoplasmapheresis in the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1979, 22:703-710.
- Wallace DJ. How prosorba apheresis came to be used for rheumatoid arthritis: a personal historical perspective. *Ther Apher* 2001, 5(2):76-78.
- Rothwell RS, Davis P, Gordon PA, et al. A controlled study of plasma exchange in the treatment of severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1980, 23:765-790.
- Felson DT, LaValley MP, Baldassare AR, et al. The Prosorba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999, 42(10):2153-2159.
- Wiesenhutter CW, Irish BL, Bertram JH. Treatment of patients with refractory rheumatoid arthritis with extracorporeal protein A immunoadsorption columns: a pilot study. *J Rheumatol* 1994, 21:804-812.
- Caldwell J, Gendreau RM, Furst D. A pilot study using a staph protein A column (Proisorba) to treat refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999, 26(8):804-812.
- Sanford R. Effects of Prosorba column apheresis in patients with chronic refractory rheumatoid arthritis 2004, 31:2131-2135.
- Simon JA, Lazo-Langner A, Duarte-Rojo A, et al. Serum hyperviscosity syndrome responding to therapeutic plasmapheresis in a patient with primary Sjogren's syndrome. *J Clin Apheresis* 2002, 17(1):44-46.
- Chen WH, Yeh JH, Chiu HC. Plasmapheresis in the treatment of ataxic sensory neuropathy associated with Sjogren's syndrome. *Eur Neurol* 2001, 45(4):270-274.
- Gerraty RP, McKelvie PA, Byrne E. Aseptic meningoencephalitis in primary Sjogren's syndrome. Response to plasmapheresis and absence of CNS vasculitis at autopsy. *Acta Neurol Scand* 1993, 88:309-311.
- Van Eer MY, Netten PM, Schrijver G, et al. Sjogren's syndrome complicated by cryoglobulinemia and acute renal failure. *Neth J Med* 1991, 39:23-27.
- Vasilév VI, Solovév SK, Chiklikchi AS, et al. A positive effect of combined therapy (Plasmapheresis in combination with pulse therapy) on the course of cryoglobulinemic glomerulonephritis and ulcerative-necrotic vasculitis in patients with Sjogren's disease. *Ter Arkh* 1987, 59:54-59.
- Cherin P, Auperin I, Bussel A, et al. Plasma exchange in polymyositis and dermatomyositis: a multicenter study of 57 cases. *Clin Exp Rheumatol* 1995, 13:270-271.
- Dau PC. Plasmapheresis in idiopathic inflammatory myopathy. Experience with 35 patients. *Arch Neurol* 1981, 38:544-552.
- Dau PC, Bennington JL. Plasmapheresis in childhood dermatomyositis. *J Pediatr* 1981, 98:237-240.
- Herson S, Lok C, Roujeau JC, et al. Plasma exchange in dermatomyositis and polymyositis. Retrospective study of 38 cases of plasma exchange. *Ann Med Interne* 1989, 140(6):453-455.
- Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992, 326:1380-1386.
- Gaskin G, Pusey CD. Plasmapheresis in antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated systemic vasculitis. *Ther Apher* 2001, 5:176-181.
- Guillevin L, Fain O, Lhote F, et al. Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective randomized trial in 78 patients. *Arthritis Rheum* 1992, 35:208-215.
- Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al. Lack of superiority of corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges to corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with poor prognostic factors. A prospective randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995, 38:1638-1645.
- Lauque D, Cadranet J, Lazor R, et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000, 79:222-233.
- Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis resistant to intermittent intravenous pulse cyclophosphamide therapy. *Scand J Rheumatol* 2000, 29:201-202.
- Frasca GM, Zoumparidis NG, Borgnino LC, et al. Combined treatment in Wegener's granulomatosis with crescentic glomerulonephritis. Clinical course and long-term outcome. *Int J Artif Organs* 1993, 16(1):11-19.

27. Esnault VL, Testa A, Jayne DR, et al. Influence of immunoadsorption on the removal of immunoglobulin G autoantibodies in crescentic glomerulonephritis. *Nephron* 1993, 65:180-184.
28. Jones JV, Cumming RH, Bucknall RC, et al. Plasmapheresis in the management of acute systemic lupus erythematosus? *Lancet* 1976, 1:709-711.
29. Wallace DJ, Goldfinger D, Blustone R, et al. Plasmapheresis in lupus nephritis with nephrotic syndrome: a long term followup. *J Clin Apheresis* 1982, 1:42-45.
30. Gipstein RM, Adams DA, Grabie MT, et al. Response of lupus nephritis to plasmapheresis without demonstration of circulating immune complexes. *Am J Med Sci* 1982, 284:37-41.
31. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1992, 326:1373-1379.
32. Mistry-Burchardi N, Schonermarck U, Samtleben W. Apheresis in lupus nephritis. *Ther Apher* 2001, 5:161-170.
33. Wallace DJ, Goldfinger D, Pepkowitz SH, et al. Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J Clin Apheresis* 1998, 13:163-166.
34. Danieli MG, Palmieri C, Salvi A, et al. Synchronised therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. *J Clin Apheresis* 2002, 17:72-77.
35. Zamora MR, Warner ML, Tudor R, et al. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1997, 76:192-202.
36. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998, 77:196-207.

Αντικαπνιστικές εκστρατείες

Αμερικανοί και Βρετανοί επιστήμονες συνέδεσαν το κάπνισμα με τον καρκίνο του πνεύμονος στη δεκαετία 1950; Στις ΗΠΑ άρχισε η αντικαπνιστική εκστρατεία στη δεκαετία 1960 για να φθάσει σήμερα στα γνωστά επίπεδα σχεδόν καταναγκασμού; Λάθος! Η σύνδεση του καπνίσματος με τις γνωστές νόσους έγινε με άριστες επιδημιολογικές μελέτες στη δεκαετία 1930 στη ναζιστική Γερμανία και εκεί έγινε η ισχυρότερη αντικαπνιστική εκστρατεία της εποχής. Το κάπνισμα θεωρήθηκε “φυλετικός κίνδυνος” και τονίζοντας ότι ο Χίτλερ, ο Μουσολίνι και ο Φράνκο (οι ιεράρχες του φασισμού) δεν κάπνιζαν, ενώ οι ηγέτες των ...“χωρών της παρακμής”, Τσώρτσιλ - Ρούζβελτ - Στάλιν, ήταν όλοι καπνιστές! (Μήπως και οι αγαθές εκστρατείες πρέπει να έχουν τα όριά τους;)

R. Proctor, 1999
“The Nazi war on Cancer”

A.K.

Ο ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΙ ΟΙ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΑΥΤΟΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Συντονίστρια: **Μυρσίνη Παραρά**

Εισαγωγή

Α Γιαλούρης¹, Ν Σακαρέλου²

Ο σίδηρος είναι ένα σημαντικό συστατικό του ανθρώπινου σώματος αλλά εμφανίζει την ιδιαιτερότητα ότι αν και πολύτιμος είναι συγχρόνως και ιδιαίτερα τοξικός για τον οργανισμό. Για το λόγο αυτό ο ανθρώπινος οργανισμός τον διαχειρίζεται με ξεχωριστό τρόπο και φροντίζει να τον αξιοποιεί ενώ συγχρόνως τον κρατά μονίμως δεσμευμένο με ειδικές πρωτεΐνες αφού η ελεύθερη μορφή του είναι και η κυρίως τοξική. Τα τελευταία χρόνια οι γνώσεις μας πάνω στη διαχείριση του σιδήρου από τον οργανισμό, αλλά και πάνω στους μηχανισμούς τοξικότητάς του –ιδιαίτερα μέσω πρόκλησης οξειδωτικού στρες– αυξήθηκαν σημαντικά. Από την άλλη πλευρά, σε κλινικό επίπεδο οι διαταραχές που σχετίζονται με το σίδηρο είναι πάντα πολύ ενδιαφέρουσες:

Στο Γραπτό Συμπόσιο που ακολουθεί εκτίθενται

αναλυτικά:

1. Η διακίνηση του σιδήρου μέσα στον οργανισμό υπό φυσιολογικές συνθήκες με έμφαση στους μηχανισμούς απορρόφησης και σύνδεσής του με πρωτεΐνες.
2. Ο ρόλος του σιδήρου ως οξειδωτικού παράγοντα, οι συνέπειες του οξειδωτικού στρες που προκαλεί στον οργανισμό και οι μηχανισμοί με τους οποίους αυτές προλαμβάνονται.
3. Οι εργαστηριακές εξετάσεις με τις οποίες διερευνάται η επάρκεια σιδήρου στον οργανισμό
4. Η σιδηροπενική αναιμία, πρόβλημα συχνότατο στην καθημερινή κλινική πράξη.
5. Η αιμοχρωμάτωση, ένα μεταβολικό νόσημα λιγότερο σπάνιο από ότι συνήθως νομίζουμε.

¹Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής, ²Διευθύντρια Αιματολογικού Τμήματος, ΓΝΑ "Η Ελπίς"

Η διακίνηση του σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό

Κ Λεμπεσόπουλος

1. ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ

Ο σίδηρος είναι ένα πολύτιμο μέταλλο για τον ανθρώπινο οργανισμό που παίζει σημαντικό ρόλο στην ερυθροποίηση, στη μεταφορά οξυγόνου και ηλεκτρονίων, είναι συμπαράγων σε πολλά ενζυμικά συστήματα, και έχει ουσιώδη συμμετοχή στη σύνθεση του DNA (1). Η ρύθμιση των επιπέδων του σιδήρου στον οργανισμό επιτυγχάνεται μέσω της απορρόφησής του από το έντερο (1-3). Δεν υπάρχει δραστικός μηχανισμός αποβολής του σιδήρου από τον οργανισμό σε περίπτωση υπερφόρτωσης (4,5).

Ο σίδηρος των τροφών διατίθεται σε δύο μορφές, τον σίδηρο της αίμης -που είναι ζωικής προέλευσης και βρίσκεται ως αιμοσφαιρίνη ή μυοσφαιρίνη- και τον σίδηρο άλλης μορφής, που είναι φυτικής προέλευσης (1). Ο σίδηρος της αίμης συνιστά το 10-20% του σιδήρου της τροφής στις ανεπτυγμένες χώρες και αποτελεί το 30% του απορροφήσιμου σιδήρου λόγω της υψηλής του βιοδιαθεσιμότητας (6). Ο σίδηρος άλλης μορφής συνιστά το 80% του διατροφικού σιδήρου στις ανεπτυγμένες χώρες ενώ είναι ακόμη μεγαλύτερο το ποσοστό του παγκοσμίως ή σε φυτοφάγους (6).

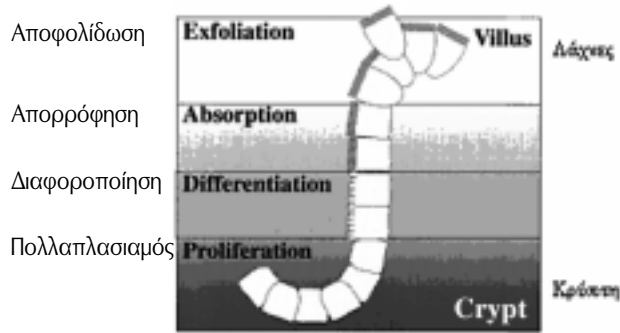
2. ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Η απορρόφηση του σιδήρου της τροφής έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι περιορίζεται υπό συνθήκες συνθήκες στο δωδεκαδάκτυλο και στο ανώτερο τμήμα της νήστιδας αλλά μπορεί να επεκταθεί πέραν των ορίων αυτών σε ειδικές περιπτώσεις (7). Ο σίδηρος άλλης μορφής σχηματίζει εύκολα αδιάλυτα συμπλέγματα και φαίνεται ότι η αναγωγή του σε δισθενή (Fe^{2+}) μορφή είναι ουσιώδης για τη διέλευσή του από τη μεμβράνη των κυττάρων (1-3) του εντερικού σωλήνα. Η αναγωγή αυτή γίνεται με τη βοήθεια του υδροχλωρικού οξέος που περιέχεται στο γαστρικό υγρό (8). Το γαστρικό υγρό περιέχει επίσης ασκορβικό οξύ με το οποίο ο σίδηρος σχηματίζει διαλυτά

μονομερή συμπλέγματα, τα οποία, εμποδίζουν τον πολυμερισμό του και διευκολύνουν την απορρόφησή του (9). Άλλα στοιχεία της τροφής όπως φυτάσες και φωσφορούχες ενώσεις σχηματίζουν με τα άλατα του σιδήρου αδιάλυτα συμπλέγματα που δυσκολεύουν την απορρόφησή του (3). Όταν ο σίδηρος του οργανισμού που βρίσκεται στο ήπαρ, στους μυς και στο αίμα ελαττωθεί κάτω από ένα όριο, οι ρυθμιστές των αποθηκών του σιδήρου μεταβιβάζουν ερεθίσματα στα κύτταρα του εντέρου αυξάνοντας την πρόσληψη μέχρι να πληρωθούν πάλι οι αποθήκες (3).

Για να κατανοήσουμε τον μηχανισμό απορρόφησης του σιδήρου στο έντερο θα πρέπει να υπενθυμίσουμε ότι στις κρύπτες του λεπτού εντέρου υπάρχουν πολυδύναμα πρόδρομα εντερικά κύτταρα, μερικά εκ των οποίων μεταναστεύουν στις λάχνες και διαφοροποιούνται σε ώριμα εντεροκύτταρα (2). Αυτά έχουν δύο λειτουργικές επιφάνειες, μία προς την πλευρά της πυλαίας κυκλοφορίας και μία προς στον αυλό του εντέρου με ψευδοειδή μορφολογία. Η διαφοροποίηση των πρόδρομων εντερικών κυττάρων σε ώριμα εντεροκύτταρα επιτείνεται σε περίπτωση αυξημένων αναγκών σε σίδηρο και σε απώλεια σιδήρου από τον οργανισμό. Όταν υπάρχουν μεταβολές στην ποσότητα του σιδήρου στον οργανισμό, η απορρόφηση του αναλόγως αυξάνει ή ελαττώνεται (2). Ο μηχανισμός αυτός εμφανίζει καθυστέρηση στην ανταπόκρισή του κατά 3-4 ημέρες (1-5), όσο χρόνο δηλαδή χρειάζεται το πρόδρομο εντεροκύτταρο για να μεταναστεύσει από την κρύπτη στις λάχνες, να μετατραπεί σε ώριμο εντεροκύτταρο και να αρχίσει να συμμετέχει στην απορρόφηση του σιδήρου της τροφής (Εικόνα 1).

Τι αναγκάζει όμως το πρόδρομο εντεροκύτταρο να μεταναστεύσει από τις κρύπτες στις λάχνες του εντέρου; Όπως όλα τα κύτταρα του σώματος έτσι και τα πρόδρομα εντεροκύτταρα χρειάζονται σίδηρο για τις ανάγκες τους και έχουν τη δυνατότητα να αντιλαμβάνονται τη συγκέντρωση του σιδήρου στο εσωτερικό τους. Όταν αυτή μειωθεί κάτω από ένα όριο μεταναστεύουν προς τις λάχνες και μετατρέ-

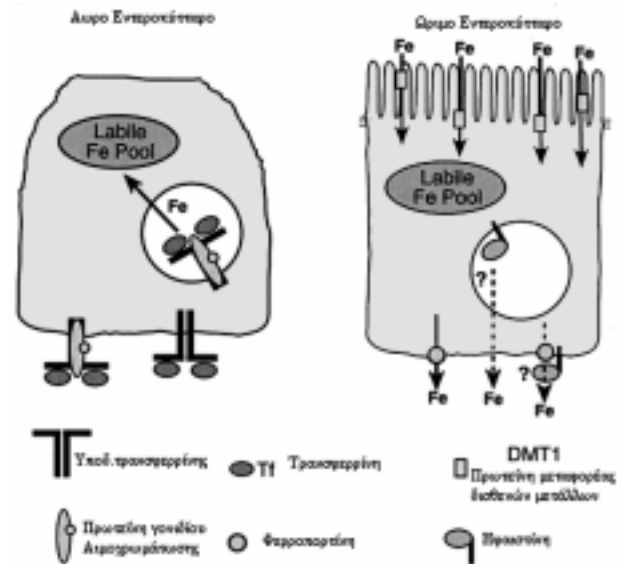


Εικόνα 1. Στάδια διαφοροποίησης του άωρου εντεροκυττάρου.

πονται σε ώριμα εντεροκύτταρα. Τα ώριμα εντεροκύτταρα, ανάλογα με την ενδοκυττάρια συγκέντρωση σιδήρου, εκφράζουν μία πρωτεΐνη μεταφορέα δισθενών μετάλλων την DMT1 (2,3,10-15) (Divalent Metal Transporter 1) (άλλη ονομασία Nramp 1- Natural resistance-associated macrophage protein). Η DMT1 εκφράζεται στην ψηκτροειδή παρυφή των εντεροκυττάρων του δωδεκαδακτύλου. Η DMT1 ευρίσκεται επίσης στα ενδοσώματα (βλ. συνέχεια) και φαίνεται να σχετίζεται με τη μεταφορά του Fe^{2+} από τα ενδοσώματα (ή τα λυσοσώματα στα μακροφάγα) στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων πλην των ώριμων ερυθροκυττάρων (3). Επίσης ευρίσκεται στα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων νεφρικών σωληναρίων και των αθροιστικών σωληναρίων του νεφρού, στα κύτταρα των όρχεων, στη μυελώδη μοίρα του θύμου αδένου, στα μακροφάγα καθώς και στα κύτταρα των νευρώνων (3) και σχετίζεται με τη μεταφορά του Fe^{2+} στα κύτταρα αυτά. Η πρωτεΐνη αυτή μεταφέρει σίδηρο από τον αυλό του εντέρου στο ώριμο εντεροκύτταρο κυρίως όταν το pH είναι μικρότερο του 6 ενώ αδρανοποιείται πλήρως σε pH 7,4 (14). Η DMT1 αυξάνει μέχρι και οκτώ φορές σε σιδηροπενία ενώ ελαττώνεται ανάλογα όταν υπάρχει περίσσεια σιδήρου (Εικόνα 2).

3. ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ – ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

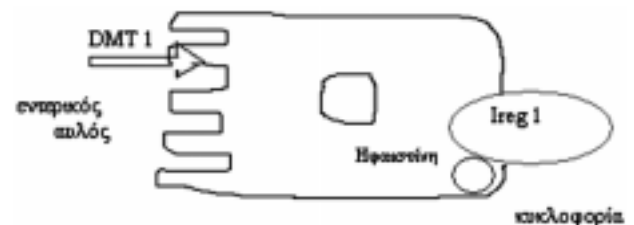
Μετά τη διόδό του από το ώριμο εντεροκύτταρο ο σίδηρος, εισέρχεται στην πυλαία κυκλοφορία με τη βοήθεια ειδικής πρωτεΐνης, της Ireg1 (2,3,13) (Iron regulated protein, άλλες ονομασίες: Ferroportin, MTP1, Εικόνα 2). Η πρωτεΐνη αυτή εκφράζεται στο δωδεκαδάκτυλο επί ανεπάρκειας σιδήρου καθώς επίσης και στον πλακούντα (3). Σε μικρότερη συγκέντρωση εκφράζεται στους νεφρούς, στους όρχεις, στο σπλή-



Εικόνα 2. Μοντέλο απορρόφησης του σιδήρου στην κρύπτη.

να και στα κύτταρα Kupffer του ήπατος (3). Η μεταφορά του σιδήρου από το ώριμο εντεροκύτταρο στην πυλαία κυκλοφορία με τη βοήθεια της Ireg1 απαιτεί την οξειδωσή του από δισθενή σε τρισθενή, πράγμα που επιτυγχάνεται με τη βοήθεια μιας άλλης πρωτεΐνης της ηφαιστίνης (2,3,10,11) (Εικόνα 3).

Η ηφαιστίνη είναι μια πρωτεΐνη ομόλογη με τη σερουλοπλασμίνη (3,10,11), αφού και οι δύο συμπεριφέρονται ως οξειδάσες του σιδήρου. Η ηφαιστίνη έχει μία προκαθορισμένη θέση στη μεμβράνη και ευρίσκεται σε υψηλή συγκέντρωση στα εντεροκύτταρα των λαχνών του δωδεκαδακτύλου, του ειλεού και του παχέος εντέρου (10). Η σερουλοπλασμίνη είναι μία πρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ, περιέχει χαλκό και οξειδώνει τον σίδηρο που εισέρχεται στην κυκλοφορία, ώστε να μπορέσει να συνδεθεί με την πρωτεΐνη-μεταφορέα του πλάσματος, την τρανσφερίνη (1-3). Επί ελλείψεως χαλκού οι πρωτεΐνες αυτές δεν μπορούν να οξειδώσουν τον σίδηρο, με συνέ-



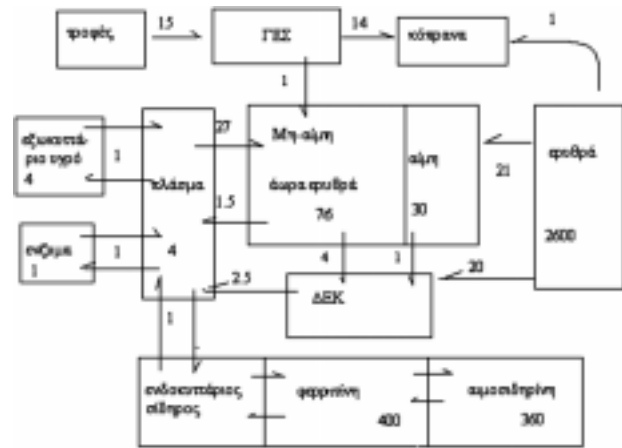
Εικόνα 3. Μοντέλο δράσης της φεροπορτίνης 1 (Ireg 1).

πεια να μην είναι δυνατή η μεταφορά του στα κύτταρα με την τρανσφερίνη και επακόλουθο σιδηροπενική αναιμία που διορθώνεται μόνο με τη χορήγηση χαλκού (3).

Η τρανσφερίνη, πρωτεΐνη του πλάσματος που συντίθεται στο ήπαρ, συνδέεται με δύο άτομα Fe³⁺ και κυκλοφορεί στο αίμα (1-3,10). Τα κύτταρα που χρειάζονται σίδηρο για τη λειτουργία τους προσλαμβάνουν το σύμπλεγμα τρανσφερίνη-σίδηρος μέσω των ειδικών υποδοχέων τρανσφερίνης (3). Το σύμπλεγμα τρανσφερίνη-σίδηρος-υποδοχέας τρανσφερίνης εισέρχεται μέσα στο κύτταρο με τη μορφή ενδοσώματος (3). Μετά την επίδραση μιας ειδικής ΑΤΡάσης επέρχεται μείωση του pH στο εσωτερικό του ενδοσώματος κάτω από 6, επιτρέποντας στο σίδηρο να ελευθερωθεί από το σύμπλεγμα (3). Στη συνέχεια ο σίδηρος με τη βοήθεια της DMT1 μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα. Το εναπομείναν σύμπλεγμα αποτρανσφερίνη-υποδοχέας τρανσφερίνης ανακυκλώνεται πίσω στην επιφάνεια του κυττάρου με μηχανισμό εξωκύτωσης, όπου, η αποτρανσφερίνη ελευθερώνεται στην κυκλοφορία (3). Στην πραγματικότητα όμως δεν συγκρατείται όλος ο σίδηρος μέσα στο κύτταρο, αλλά, ένα μικρό ποσοστό σιδήρου επανέρχεται στην κυκλοφορία με τη μορφή δισιδηρικής ή μονοσιδηρικής τρανσφερίνης (2,3).

Το σύμπλεγμα τρανσφερίνη – σίδηρος (ο σίδηρος του πλάσματος είναι 3-4 mg) εξαντλείται σε περίπου 3 ώρες από την κυκλοφορία διότι χρησιμοποιείται στο μεγαλύτερο ποσοστό του στην αιμοποίηση. Οι απαιτήσεις σιδήρου για ερυθροποίηση είναι περίπου 27 mg ημερησίως (3) (Εικόνα 4).

Άλλη πρωτεΐνη που ρυθμίζει την είσοδο του σιδήρου στο κύτταρο είναι η HFE (2,3,10,11,19) (η φυσιολογική πρωτεΐνη που παράγεται από το γονίδιο το υπεύθυνο για την αιμοχρωμάτωση γνωστό σαν HFE, και αρχικά σαν HLA-H). Η πρωτεΐνη αυτή συνδέεται με τον υποδοχέα της τρανσφερίνης με υψηλή συγγένεια και επομένως δεσμεύει τη μία από τις δύο θέσεις σύνδεσής του με την τρανσφερίνη. Έτσι μειώνεται κατά το ήμισυ η ικανότητα σύνδεσης της τρανσφερίνης με τον υποδοχέα της (2,3). Επιπλέον η HFE στο όξινο pH του ενδοσώματος δεν επιτρέπει την πλήρη απελευθέρωση του σιδήρου από την τρανσφερίνη με συνέπεια ο σίδηρος που προσφέρεται στο κυτταρόπλασμα να είναι λιγότερος. Όταν η HFE είναι μειονεκτική, όπως συμβαίνει στην αιμοχρωμάτωση (3), τότε προσφέρεται περισσότερος σίδηρος στο κυτταρόπλασμα του εντεροκυττάρου με αποτέλεσμα να αυξάνει το μέγεθος της εσωτερικής δεξαμενής του σιδήρου (labile Fe pool). Αυτό προκαλεί αύξηση (up regulation) του μηχανισμού εξόδου του

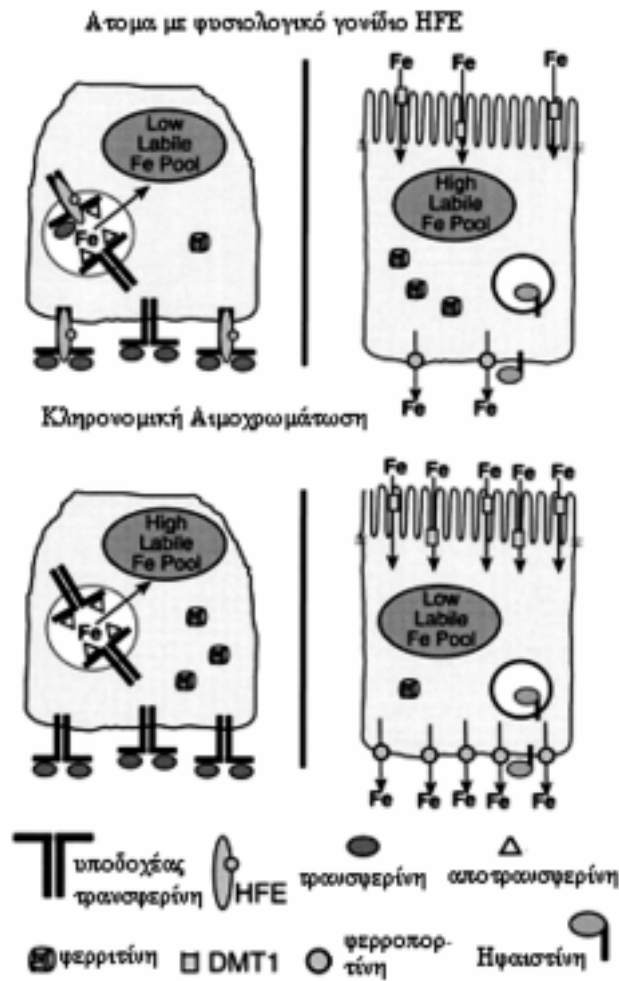


Εικόνα 4. Κινητική του μεταβολισμού του σιδήρου στον άνθρωπο. Οι αριθμοί πάνω από τα βέλη εκφράζουν mg σιδήρου που μεταφέρεται από το ένα διαμέρισμα στο άλλο ημερησίως. Οι αριθμοί στα τετράγωνα αναφέρονται στο μέγεθος της δεξαμενής.

σιδήρου από το εντεροκύτταρο μέσω της Ireg1 και απόδοση του σιδήρου στην πυλαία κυκλοφορία. Το τελικό αποτέλεσμα είναι μείωση της εσωτερικής δεξαμενής του σιδήρου στο εντεροκύτταρο με συνέπεια την αύξηση του μεταφορέα σιδήρου DMT1 και επακόλουθη αύξηση της απορρόφησης σιδήρου από τον αυλό του εντέρου (2,3) (Εικόνα 5).

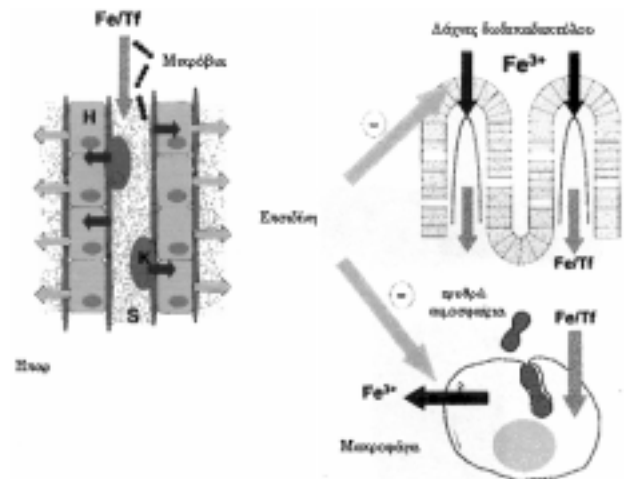
Μία άλλη πρωτεΐνη, η επειδίνη (11,13,16,17,19) συνιστά αρνητικό ρυθμιστή της απορρόφησης του σιδήρου στο έντερο και της αποβολής σιδήρου από τα μακροφάγα (13,16). Η αύξησή της σε λοιμώξεις και φλεγμονές μπορεί να σχετίζεται με την αναιμία (13) που παρατηρείται σε αυτές τις καταστάσεις. Πειραματικά μοντέλα πιθανολογούν την ευαισθησία των κυττάρων Kupffer, ή των κυττάρων των κολποειδών του ήπατος, στο σίδηρο και την επικοινωνία τους με τα ηπατοκύτταρα για τη ρύθμιση της παραγωγής της επειδίνης. Το mRNA της επειδίνης στερείται IRE (18) (ίδη παρακάτω) και φαίνεται ότι ρυθμίζεται εν μέρει από τον μεταγραφικό παράγοντα C/EBPα. Η φόρτιση με σίδηρο επάγει τον C/EBPα στο ήπαρ των πειραματόζων κατά 2,1 φορές (Εικόνα 6).

Ο σίδηρος που εισέρχεται τελικά στο κύτταρο εάν δεν χρησιμοποιηθεί και μείνει σε ελεύθερη μορφή είναι πολύ τοξικός αφού εμπλέκεται σε σχηματισμό ελευθέρων ριζών. Για το λόγο αυτό δεσμεύεται από μια πρωτεΐνη, την αποφερριτίνη σχηματίζοντας τη φερριτίνη (1,20), αποτελούμενη από 24 υπομονάδες ελαφρών (L) ή βαρέων (H) αλυσών (20). Ανάλογα με το ποσοστό αυτών των υπομονάδων στο μόριο της



Εικόνα 5. Άτομα με φυσιολογικό γονίδιο HFE και άτομα με κληρονομική αιμοχρωμάτωση.

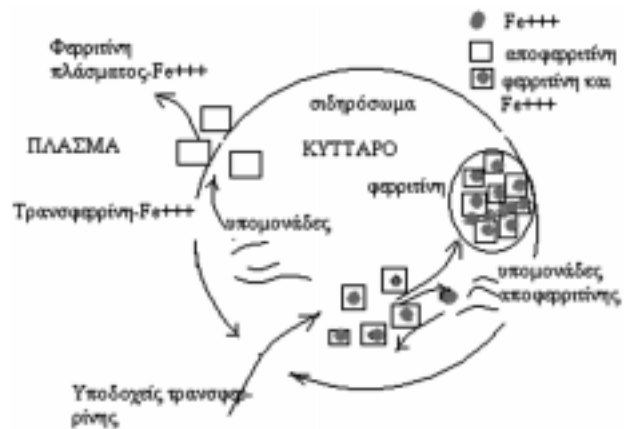
φερριτίνης παρατηρούνται περίπου 20 διαφορετικές ισοφερριτίνες με διαφορετική δυνατότητα πρόσληψης σιδήρου η κάθε μία (12). Οι φερριτίνες που είναι πλούσιες σε (L) υπομονάδες προσλαμβάνουν τον σίδηρο αργά, αλλά τον ελευθερώνουν ευκολότερα απ' ό,τι οι πλούσιες σε (H) υπομονάδες. Η έκφραση της φερριτίνης σε μοριακό επίπεδο είναι άμεσα συνδεδεμένη με την έκφραση των υποδοχέων της τρανσφερίνης, οι οποίοι ρυθμίζουν την είσοδο του σιδήρου στο κύτταρο (20,21). Κάθε μόριο φερριτίνης δεσμεύει πάνω από 4.500 άτομα σιδήρου (21). Ο καταβολισμός της φερριτίνης συνεπάγεται την πέψη του πρωτεϊνικού της κελύφους και την επαναχρησιμοποίηση του σιδήρου, ή τη μετατροπή της σε αιμοσιδηρίνη, μια άλλη σιδηρούχο πρωτεΐνη αδιάλυτη στο νερό, με υψηλή περιεκτικότητα σε σίδηρο και μικρότερη ευχέρεια απόδοσης του σιδήρου απ' ό,τι η φερριτίνη



Εικόνα 6. Τα ηπατικά κολποειδή (S) ευρίσκονται σε επαφή με τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα κύτταρα Kupffer (K). Εκθεση αυτών των κυττάρων σε μικρόβια ή υψηλά κορεσμένη τρανσφερίνη με σίδηρο προκαλεί ελευθέρωση ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και ίσως και άλλων σημάτων που επιδρούν στα ηπατοκύτταρα (H) προς επαγωγή σύνθεσης και έκκρισης επιδίνης. Εν συνεχεία η επιδίνη στο πλάσμα αναστέλλει την απορρόφηση του σιδήρου στο δωδεκαδάκτυλο, καθώς και την απελευθέρωση σιδήρου από τα μακροφάγα στο σπλήνα αλλά και αλλού.

(21) (Εικόνα 7).

Η επαγωγή και η καταστολή των πρωτεϊνών που σχετίζονται με τον σίδηρο είναι σήμερα γνωστό ότι ρυθμίζονται σε επίπεδο mRNA (3,18). Οι πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τον σίδηρο (Iron Regulatory Proteins) IRPs συνδέονται με τον σίδηρο μέσα στο κύτταρο (18). Επί απουσίας σιδήρου συνδέονται με τα στοι-



Εικόνα 7. Σύνθεση της φερριτίνης και ενδοκυττάρια αποθήκευση σιδήρου (22).

χεία που είναι υπεύθυνα για τον σίδηρο (Iron Responsive Elements) IRE, που ευρίσκονται σε αντίγραφα mRNA ειδικών γονιδίων (18,23). Έτσι π.χ στην περίπτωση του mRNA που κωδικοποιεί το DMT1, την τρανσφερίνη, τον υποδοχέα της τρανσφερίνης και τη συνθετάση του δ-αμινολαιβουλικού οξέος – ένζυμο που καθορίζει το ρυθμό σύνθεσης πρωτοπορφυρίνης που θα συνδεθεί τελικά με το σίδηρο για παραγωγή αίμης- τα IRE ευρίσκονται στην αμετάφραστη περιοχή του 3' άκρου του αντιγράφου του γονιδίου (3,18). Η σύνδεση με τις IRPs σταθεροποιεί το μήνυμα επιτρέποντας τη μετάφραση αυτών των πρωτεϊνών, όταν η συγκέντρωση του ενδοκυττάρου σιδήρου είναι χαμηλή (18). Σε αντίθετη περίπτωση το mRNA αποδομείται και η μετάφραση δεν πραγματοποιείται. Στην περίπτωση του mRNA που κωδικοποιεί την αποφερριτίνη, μία IRP συνδέεται στο 5' άκρο του γονιδίου της και εμποδίζει τη μεταγραφή της. Έτσι δεν παράγεται αποφερριτίνη, όταν η ενδοκυττάρια συγκέντρωση σιδήρου είναι χαμηλή. Σε αντίθετη περίπτωση, όταν δηλαδή η συγκέντρωση του σιδήρου είναι υψηλή στο κύτταρο, η IRP συνδέεται με τον σίδηρο αφήνοντας το 5' άκρο του γονιδίου της αποφερριτίνης ελεύθερο επιτρέποντας τη μεταγραφή της (18) (Εικόνα 8). Η συνδετική ικανότητα των IRPs με το RNA επηρεάζεται από το οξειδίο του αζώτου, τη φωσφορυλίωση από την πρωτεϊνική

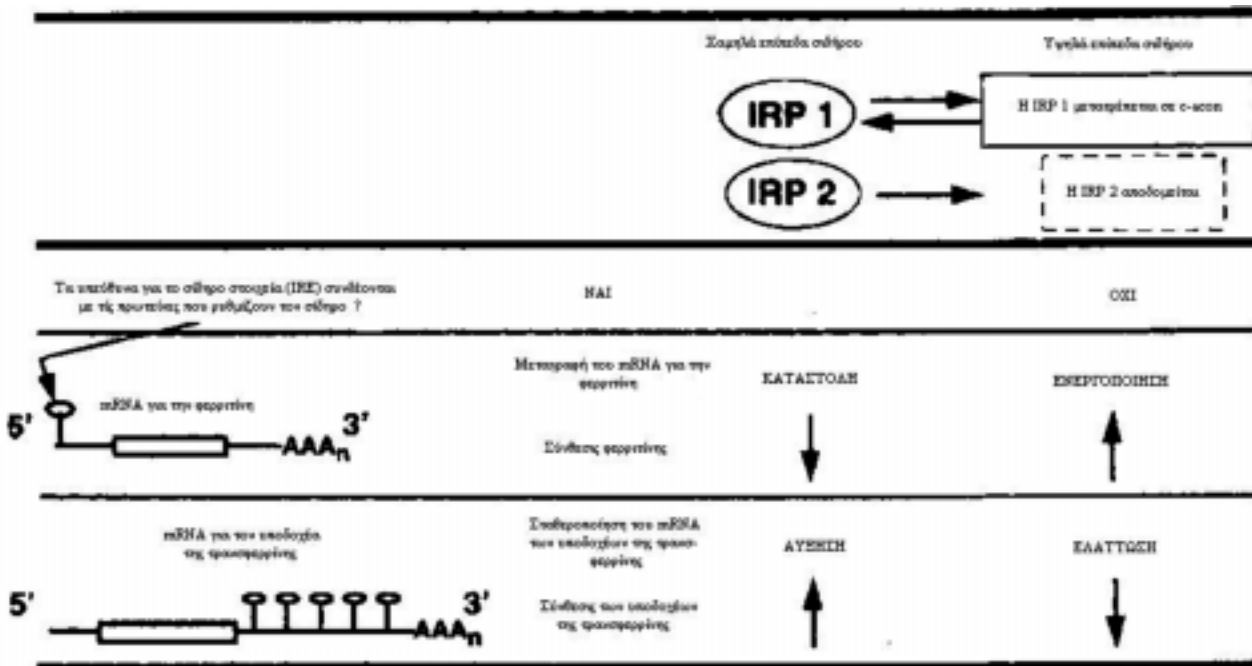
κίνηση, το οξειδωτικό stress, την υποξία καθώς και από αλλαγές στον πολλαπλασιασμό ή τη διαφοροποίηση του κυττάρου (18,23,24).

4. ΑΠΟΒΟΛΗ

Με όλες τις διαδικασίες που αναφέρθηκαν ο οργανισμός καταφέρνει να προάγει την απορρόφηση του σιδήρου όταν χρειάζεται ή να την ελαττώνει όταν αυξάνονται τα αποθέματά του. Ανάλογος δραστηκός μηχανισμός για την αποβολή σιδήρου από τον οργανισμό όπως ήδη έχει αναφερθεί δεν υπάρχει. Έτσι η ρύθμιση των επιπέδων του σιδήρου στον οργανισμό γίνεται κατά κύριο λόγο μέσω των μηχανισμών απορρόφησης από το έντερο που ήδη περιγράφηκαν. Οι ημερήσιες απώλειες σιδήρου είναι περίπου 1 mg στους άνδρες και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και 1,5 mg στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Ο σίδηρος χάνεται από τον οργανισμό μέσω της απόπτωσης των κυττάρων του δέρματος και του βλεννογόνου του πεπτικού σωλήνα καθώς και από την απώλεια αίματος κατά την έμμηνου ρύση (21).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lombard M, Chua E, O'Tool P. Regulation of intestinal



Εικόνα 8. Ρύθμιση της σύνθεσης της φερριτίνης και των υποδοχέων της τρανσφερίνης από τις IRPs.

- non-haem iron absorption. *Gut* 1977, 40:435-439.
2. Roy CN, Enns CA. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood* 2000, 96:4020-4027.
 3. Nixon P. Iron transport, storage and overload. *In: Biochemistry and molecular biology, GMC biochemistry web pages.* University of Queensland, 2000.
 4. Forth W, Rummel W. Iron absorption. *Physiol Rev* 1973, 53:724-792.
 5. Conrad ME. Regulation of iron absorption. *Prog Clin Biol Res* 1993, 380:203-219.
 6. FAO/WHO (Food and Agriculture Organisation/World Health Organisation). Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B₁₂. Joint expert consultation report. FAO Food and Nutrition Series, 1988.
 7. Conrad ME, Parmely RT, Osterloh K. Small intestinal regulation of iron absorption in the rat. *J Lab Clin Med* 1987, 110:418-426.
 8. Bezwoda W, Charlton R, Bothwell T, et al. The importance of gastric hydrochloric acid in the absorption of non-haem food iron. *J Lab Clin Med* 1978, 92:108-116.
 9. Rathbone BJ, Johnson AW, Wyatt J, et al. Ascorbic acid: a factor concentrated in human gastric juice. *Clin Sci* 1989, 76:237-241.
 10. Brittenham GM, Weiss G, Boissot P, et al. Clinical consequences of new insights in the pathophysiology of disorders of iron and heme metabolism. *Hematology* 2000:39-50.
 11. Iron regulatory proteins. <http://www.4adi.com/flr/irpflr.html>
 12. Andrews NC. The iron transporter DMT1. *Int J Biochem Cell Biol* 1999, 31:991-994.
 13. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003, 102:783-788.
 14. Fleet JC. Identification of Nramp as an iron transporter protein, another piece of the intestinal iron absorption puzzle. *Nutrition Reviews* 1988, 56:88-89.
 15. Tinder D, Oates PS, Thomas C, et al. Localisation of divalent metal transporter 1 to the microvillus membrane of rat duodenal enterocytes in iron deficiency, but to hepatocytes in iron overload. *Gut* 2000, 46:270-276.
 16. Abas H Laftah, et al. Effect of hepsidin on intestinal iron absorption in mice. *Blood* 2004, 103:3940-3944.
 17. Huijun C, et al. Systemic regulation of Hephaestin and Ireg1 revealed in studies of genetic and nutritional iron deficiency. *Blood* 2003, 102:1893-1899.
 18. Eisenstein RS, Blemings KP. Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis. *J Nutr* 1998, 128:2295-2298.
 19. When hepcidin misfunctions, iron metabolism falters. Daily University Science News, <http://unisci.com>
 20. Thiel EC. Ferritin: structure, gene regulation and cellular function in animals, plants and micro-organisms. *Annu Rev Biochem* 1987, 56:289-315.
 21. Brittenham GM. Disorders of iron metabolism. Iron deficiency and overload. *In: Hematology, Basic Principles and Practice, Hoffman R, New York, 1991.*
 22. Παπασωτηρίου Ι, Λαζαροπούλου Χ. Φυσιολογία και βιοχημεία του μεταβολισμού του σιδήρου. Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα 2002.
 23. Eisenstein RS, Kennedy MC, Beinert H. The IRE, the IRP and cytosolic aconitase: posttranscriptional regulation of mammalian iron metabolism. *In: Metal Ions and Gene Regulation, Silver S and Walden W, eds, Chapman and Hall, New York, 1977.*
 24. Hanson ES, Leibold EA. Regulation of IRP1 during hypoxia and hypoxia/reoxygenation. *J Biol Chem* 1998, 273:7588-7593.

Βιοτικές ανάγκες...

Από την ίδρυσή της η Ιατρική Σχολή του Harvard αναδείχθηκε σε κορυφαίο κέντρο και πολλές από τις μεγάλες προσόδους (εν οίς και η γενική αναισθησία) έγιναν εκεί. Για το ΔΕΠ της Σχολής όμως, τα πράγματα δεν ήταν πάντα ανθηρά. Για μεγάλο διάστημα του 19ου αιώνα οι καθηγητές πουλούσαν εισιτήρια για τις παραδόσεις τους (που ήταν ανοικτές, και στο κοινό) για να συμπληρώσουν τα χαμηλά τους έσοδα. Αυτό είχε βέβαια και την καλή πλευρά: πρώτο, δίδασκαν οι ίδιοι κι όχι οι τελευταίοι λέκτορες και δεύτερο, έπρεπε να διδάσκουν καλά και με ενδιαφέροντα τρόπο αλλιώς δεν θα παίρναν δεκάρα...

F. Moore, 1995
"A miracle and a priviledge"

A.K.

Ο σίδηρος ως οξειδωτικός παράγων

Α Χαλαπάς¹, Α Λάμπρου²

1. Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Αν και το οξυγόνο αποτελεί θεμελιώδη παράγοντα ύπαρξης της ζωής, η αφθονία του στα βιολογικά συστήματα σε συνδυασμό με την ικανότητά του να δέχεται μονά ηλεκτρόνια, το καθιστούν τον σημαντικότερο παράγοντα δημιουργίας ελεύθερων ριζών στις αερόβιες μορφές ζωής (παράδοξο του οξυγόνου). Οι οξυγονούχες ελεύθερες ρίζες (oxygen free radicals) και οι διάφορες οξειδωτικές οξυγονούχες ενώσεις, που συνολικά καλούνται δραστικά μόρια οξυγόνου (ΔΜΟ - reactive oxygen species, ROS) παίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό, στην παραγωγή ενέργειας και στις βιοχημικές διεργασίες στους αερόβιους οργανισμούς. Υπάρχουν επιπλέον και άζωτούχες, χλωριούχες ή άλλες ενώσεις που είτε είναι ελεύθερες ρίζες ή έχουν ισχυρή οξειδωτική ικανότητα. Οι ελεύθερες ρίζες, που υπό φυσιολογικές συνθήκες παράγονται κατά τη διάρκεια της οξειδωτικής φωσφορύλιωσης, προσαρμόστηκαν με την εξέλιξη των αερόβιων οργανισμών και απέκτησαν εξαιρετικά σημαντικό βιολογικό ρόλο αφού αποτελούν συστατικά της αναπνευστικής αλυσίδας των μιτοχονδρίων και μεταβολίζουν το οξυγόνο σε συνδυασμό με το νερό και την ηλιακή ακτινοβολία για τις ανάγκες της διατροφής και της ανάπτυξης με μεγάλο αριθμό ενζυμικών διεργασιών (1). Ωστόσο, πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι τα δραστικά μόρια οξυγόνου (ΔΜΟ) λόγω της δραστικότητας και της αστάθειας που τα χαρακτηρίζει έχουν την ικανότητα να αντιδρούν με όλα τα βιομόρια, (λιπίδια, υδατάνθρακες, πρωτεΐνες ή DNA), με δυνητικά βλαπτικές συνέπειες για τον οργανισμό.

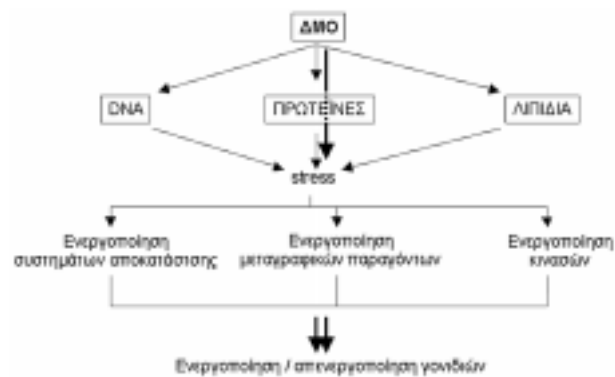
Οι βλάβες που αφορούν στο **γενετικό υλικό** ποικίλλουν και μπορεί να οδηγήσουν σε σωματικές μεταλλάξεις, καλοήθεις ή και κακοήθεις. Γενικά, το οξειδωμένο DNA παρουσιάζει αυξημένη τάση για γενετικές μεταλλάξεις και τροποποίηση της μεταγραφής. Μηχανισμοί με τους οποίους μπορούν να πραγμα-

τοποιηθούν οι επιδράσεις αυτές είναι για παράδειγμα, επιδράσεις στους δεσμούς υδρογόνου και αλλαγές στη διαμόρφωση της αλυσίδας του DNA (2). Η οξείδωση των **πρωτεϊνών** προκαλεί μετουσίωσή τους, δημιουργώντας ένα μεγάλο αριθμό σταθερών, αλλά και δραστικών προϊόντων. Η οξειδωτική αλλοίωση των πρωτεϊνών έχει εν μέρει προστατευτικό χαρακτήρα αφού έτσι δεσμεύονται οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, πριν αυτές επιδράσουν σε πιο ευαίσθητα μόρια, όπως είναι το DNA και τα λιπίδια. Ωστόσο, οι υδροϋπεροξειδικές πρωτεΐνες που παράγονται, μπορούν με τη σειρά τους να προκαλέσουν γένεση επιπρόσθετων ελεύθερων ριζών, ιδίως όταν αλληλεπιδρούν με μεταφορικά ιόντα, όπως είναι ο *σίδηρος*. Επιπρόσθετα, οι οξειδωμένες πρωτεΐνες οξειδώνοντας τη γλουταθειόνη, ελαττώνουν το αντιοξειδωτικό φορτίο του κυττάρου. Φαίνεται ότι με ελάχιστες εξαιρέσεις, η οξειδωτική αλλοίωση των πρωτεϊνών διορθώνεται ώστε να μην αποτελεί θανατηφόρο για το κύτταρο γεγονός. (3) Τέλος, σε ό,τι αφορά τα **λιπίδια** οι ελεύθερες ρίζες οδηγούν σε υπεροξειδωση των λιπαρών οξέων και σχηματισμό υπεροξειδικών ριζών. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η υπεροξειδωση που αφορά τα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης, διότι μπορεί να οδηγήσει σε λύση των μεμβρανών και κυτταρικό θάνατο (4).

Όταν η ανατροπή της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας και συνεπώς η παραγωγή των ΔΜΟ, είναι μεγάλη ενεργοποιούνται ορισμένοι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί με σκοπό να περιορίσουν τις βλαβερές συνέπειες. Η ενεργοποίηση αρκετών μεταγραφικών παραγόντων όπως, ο NF - κB (πυρηνικός παράγοντας - κB), ο AP-1 (πρωτεΐνη ενεργοποίησης - 1) κ.ά., βασίζεται στην αλλαγή της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας. Με τη σειρά τους οι παράγοντες αυτοί ελέγχουν θετικά ή αρνητικά την έκφραση δεκάδων γονιδίων, που συμμετέχουν τόσο στις παθογόνες για τον οργανισμό αντιδράσεις, όσο και στους κυτταρικούς αμυντικούς μηχανισμούς (Εικόνα 1) (5).

Σήμερα πιστεύεται ότι οι αντιδράσεις ελευθέρων ριζών συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία διαφόρων καταστάσεων, όπως η επανοξυγόνωση μετά από μια

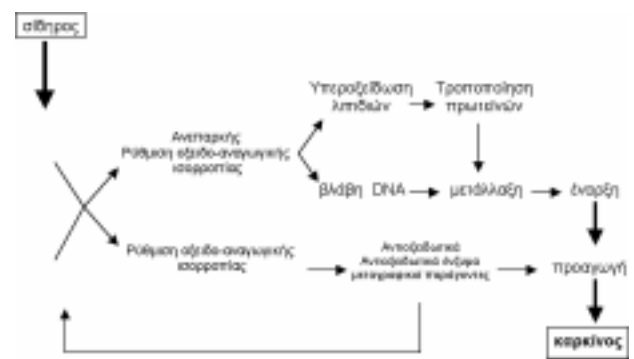
¹Ειδικευόμενος Ιατρός, ²Επιμελήτρια Α', Α' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. "Η Ελπίς"



Εικόνα 1. Οι δραστικές οξυγονούχες ενώσεις (ΔΜΟ) ιδιαίτερα το υπεροξειδίο και NO αλληλεπιδρούν με το γενετικό υλικό, τις πρωτεΐνες και τα λιπίδια τροποποιώντας έτσι τη δομή και λειτουργία τους, με αποτέλεσμα ενεργοποίηση ή απενεργοποίηση γονιδίων. Οι αλλαγές αυτές μπορεί να είναι μέρος προσαρμοστικών ή ομοιωματικών διαδικασιών ή μπορεί να οδηγούν σε κυτταρική δυσλειτουργία και θάνατο.

περίοδο ισχαιμίας, η δημιουργία αθηρωματικής πλάκας, οι τοξικές και θεραπευτικές ιδιότητες διαφόρων φαρμάκων, χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, παθήσεις του ΚΝΣ (π.χ. νόσος Alzheimer) κ.α. Για παράδειγμα, τόσο ο σίδηρος όσο και το οξειδωτικό στρες έχουν σχετιστεί με τη δημιουργία μεταλλάξεων και καρκινογένεσης. Επιδημιολογικές έρευνες παρέχουν ενδείξεις ότι ο σίδηρος ευνοεί την καρκινογένεση, επειδή πιθανότατα: (α) Λειτουργεί ως θρεπτικό συστατικό για την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων, αφού είναι απαραίτητος για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και το σχηματισμό ενζύμων, απαραίτητων για τη σύνθεση του DNA, (β) Επηρεάζει αρνητικά το ανοσολογικό σύστημα. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η αύξηση του σιδήρου στο σώμα, πιθανόν δημιουργεί ευπάθεια στις λοιμώξεις και, (γ) Το χαμηλό pH και οι συνθήκες σχετικής υποξίας που επικρατούν στους όγκους συγκριτικά με τους φυσιολογικούς ιστούς, μπορεί να αυξήσουν την απελευθέρωση σιδήρου από τη φερριτίνη, προάγοντας έτσι την καταστροφή λόγω οξειδωτικού stress (Εικόνα 2) (6).

Μελέτες στις αναπτυγμένες χώρες έχουν δείξει ότι στους άντρες η αποθήκευση σιδήρου αυξάνει γραμμικά με την ηλικία, ενώ στις γυναίκες η αύξηση αυτή πραγματοποιείται μετά την εμμηνόπαυση. Η διαφορά αυτή πιθανώς σχετίζεται με τη διαφορά θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο, μεταξύ των δύο φύλων. Στη στεφανιαία νόσο, εξαιτίας της μείωσης του διαθέσιμου οξυγόνου και της παραγωγής ATP τα κύτταρα στρέφονται από τους αερόβιους, σε αναερό-



Εικόνα 2. Υποθετικό σχήμα καρκινογένεσης λόγω σιδήρου.

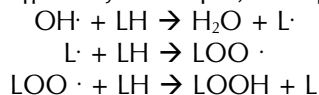
βιους δρόμους. Είναι γνωστό ότι η ισχαιμία οδηγεί τελικά σε κυτταρικό θάνατο. Αλλά και η ξαφνική αποκατάστασή της, δηλαδή η επαναιμάτωση, ευνοεί την κυτταρική και ιστική καταστροφή. Πράγματι, στο μυοκάρδιο, κατά την επαναιμάτωση παράγονται ελεύθερες ρίζες οξυγόνου όπως νιτρική ρίζα και ρίζα υδροξυλίου, ενώ συγχρόνως αυξάνουν και τα επίπεδα σιδήρου περίπου 8-9 φορές. Έχει δείχθει ότι, η χορήγηση δεσφεριζαμίνης (που δεσμεύει με ισχυρό χηλικό δεσμό το σίδηρο) μειώνει το βαθμό μυοκυτταρικής νέκρωσης, προφανώς λόγω μειωμένης διαθεσιμότητας των καταλυτών της αντίδρασης Fenton (βλ. παρακάτω) (7,8).

Είναι επομένως προφανής η σημασία της κατανόησης των βασικών βιοχημικών αντιδράσεων, οι οποίες οδηγούν στο σχηματισμό ΔΜΟ αλλά και των μοριακών μηχανισμών στους οποίους οφείλεται η τοξική τους δράση. Σε όλες σχεδόν τις παθολογικές καταστάσεις πειραματικά δεδομένα καταδεικνύουν τον διαρκώς όλο και μεγαλύτερο ρόλο του *σιδήρου*.

2. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Ο σίδηρος έχει την ικανότητα να δέχεται και να προσφέρει ταχύτατα ηλεκτρόνια μεταπηδώντας από τη δισθενή στην τρισθενή του μορφή και αντίστροφα. Η μοναδική αυτή ικανότητα του σιδήρου να μεταβάλλει την οξειδωτική του κατάσταση και συνεπώς την οξειδοαναγωγική του συμπεριφορά ανάλογα με τις μεταβολές του περιβάλλοντος καθιστά το μέταλλο αυτό ιδιαίτερα χρήσιμο για όλους σχεδόν τους οργανισμούς. Έτσι, αποτελεί σημαντικό συστατικό των κυττοχρωμάτων, των μορίων που δεσμεύουν οξυγόνο (αιμοσφαιρίνη - μυοσφαιρίνη) καθώς και ορισμένων ενζύμων (9), που κατέχουν θέσεις κλειδιά σε αρκετές βιολογικές αντιδράσεις, όπως είναι η με-

ταφορά οξυγόνου, ή η σύνθεση και αποκατάσταση του DNA. Ωστόσο, οι ίδιες ιδιότητες που καθιστούν το σίδηρο αναγκαίο για τη ζωή, μπορεί να αποτελέσουν υπό ορισμένες συνθήκες μειονέκτημα, όταν δηλαδή υποβοηθούν τη γένεση ελευθέρων ριζών. Για το λόγο αυτό υπάρχουν πρωτεΐνες που δεσμεύουν συνεχώς το σίδηρο προκειμένου να μειώσουν την απειλή αυτή. Έτσι τα ιόντα σιδήρου κυκλοφορούν στο πλάσμα συνδεδεμένα με τρανσφερίνη, ενώ στα κύτταρα συσσωρεύονται με τη μορφή της φερριτίνης ώστε υπό φυσιολογικές συνθήκες ίχνη μόνο σιδήρου να απαντούν έξω από αυτή τη δεξαμενή. Υπό φυσιολογικές συνθήκες ανευρίσκονται μόνο αμελητέα ίχνη “ελεύθερου σιδήρου” (δηλ, σιδήρου δεσμευμένου από χαμηλού μοριακού βάρους, κηλικούς παράγοντες). Στα κύτταρα ο σίδηρος που απελευθερώνεται συνδέεται άμεσα με κηλικούς παράγοντες, (π.χ. διφωσφωνική αδενοσίνη) και ως “ελεύθερος ή ασταθής σίδηρος” μπορεί εύκολα να συμμετάσχει, στην αντίδραση Fenton/Haber-Weiss, (10) καταλύοντας την παραγωγή των ιδιαίτερα τοξικών ριζών υδροξυλίου. Οι OH· είναι ικανές να αποσπώνουν ένα άτομο υδρογόνου από τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (LH), οδηγώντας σε υπεροξειδωση των λιπών:



Όταν συσσωρευτούν λιπιδικά υπεροξειδία (LOOH), ο “ελεύθερος σίδηρος” μπορεί απευθείας να προκαλέσει μια νέα λιπιδική υπεροξειδωση, με μηχανισμό που παραμένει άγνωστος. Αποτέλεσμα της συσσώρευσης λιπιδικών υπεροξειδίων είναι η λειτουργική και δομική καταστροφή των μεμβρανών. Η υδροξυλική ρίζα, η ισχυρότερη από τις ελεύθερες ρίζες, με χρόνο ημισείας ζωής λιγότερο από 10^{-9} sec, έχει την ικανότητα να αντιδρά με διάφορα κυτταρικά συστατικά, όπως είναι τα αμινοξέα, οι βάσεις του DNA, καθώς και τα λιπίδια των μεμβρανών του κυττάρου (10). Η αντίδραση της OH· με τα βιολογικά μόρια είναι τόσο ταχεία ώστε δεν υπάρχει χρόνος για να οξειδωθεί από ειδικό αδραντοποιητή. Έτσι οι οξειδωτικές βλάβες από την OH· είναι αναπόφευκτες. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί ο “ελεύθερος ή ασταθής σίδηρος” συνιστά συνεχή απειλή για τη ζωή. Το οξειδωτικό stress, όπως προαναφέρθηκε, ενέχεται στην παθογένεια πολλών καταστάσεων, όπως είναι η αθηρωμάτωση, ο διαβήτης, το γήρας, η καρκινογένεση κ.α.. Υπό φυσιολογικές συνθήκες τα επίπεδα του ελεύθερου σιδήρου κυμαίνονται μεταξύ 0.2 και 1.25 μmol , ενώ σε καταστάσεις υπερφόρτωσης αυξάνουν δραματικά (11). Επιπρόσθετα, το οξειδωτικό stress (η υπερπαραγωγή $\text{O}_2\cdot$ και H_2O_2) που απα-

ντά σε πολλές παθολογικές καταστάσεις, αυξάνει ακόμα περισσότερο την παραγωγή “ελεύθερου σιδήρου”. Μελέτες έχουν δείξει ότι $\text{O}_2\cdot$ εισέρχονται στον πυρήνα της φερριτίνης πιθανώς μέσω υδρόφιλων διαύλων, προκαλώντας την απελευθέρωση σιδήρου (12). Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου ο ενεργός σίδηρος συνεργεί με το οξυγόνο ώστε να επιταχύνει την οξειδωτική κυτταρική καταστροφή, παραμένει άγνωστος. Είναι πιθανό ότι η οξειδωτική κυτταρική καταστροφή οφείλεται στην τάση του “ελεύθερου” σιδήρου να συσχετίζεται με στόχους που μπορούν να οξειδωθούν εντός του κυττάρου.

Μια υπόθεση που υποστηρίζεται τελευταία όσον αφορά την αιτιολογία της κυτταρικής καταστροφής που προκαλείται από την υπερφόρτωση σιδήρου, είναι ότι ο σίδηρος εκλεκτικά στοχεύει στα μιτοχόνδρια και πιθανά και στο μιτοχονδριακό γονιδίωμα. Είναι γνωστό ότι από τη μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων διαφεύγει το 1–2% των ηλεκτρονίων, προς $\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}_2$, διαφυγή που ευθύνεται για την παραγωγή του 90% του ενεργοποιημένου οξυγόνου στα κύτταρα (13). Επιπρόσθετα, το φορτίο σιδήρου δρά στο σύμπλεγμα-III, που θεωρείται μια σημαντική πηγή διαρροής ηλεκτρονίων, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα η μιτοχονδριακή καταστροφή λόγω του σιδήρου, να πυροδοτεί την παραγωγή νέων ελευθέρων ριζών δημιουργώντας έτσι έναν φαύλο κύκλο που επιβαρύνει την κατάσταση. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η αταξία Friedreich, που λόγω της παρουσίας της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης “φραταξίνης”, παρατηρείται όχι μόνο συσσώρευση σιδήρου στα μιτοχόνδρια, αλλά και απενεργοποίηση των ενζύμων του συμπλέγματος I, II και III και της ακονιτάσης. Ας σημειωθεί ότι το μιτοχονδριακό γονιδίωμα είναι πολύ πιο ευαίσθητο στην επίδραση του οξειδωτικού μηχανισμού από ότι το πυρηνικό διότι στερείται ειδικών προστατευτικών μηχανισμών (14-16).

3. ΑΜΥΝΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ

Ο οργανισμός διαθέτει μια σειρά από μηχανισμούς με τους οποίους προσπαθεί να εξουδετερώσει τις ελεύθερες ρίζες. Η ομοιοστασία επιτυγχάνεται με την εξισορρόπηση του σχηματισμού τέτοιων ενεργών μορφών και της εξουδετέρωσής τους από ενδογενείς αντιοξειδωτικούς αδραντοποιητές. Οξειδωτικό stress επέρχεται όταν διαταράσσεται αυτή η ισορροπία, είτε λόγω αυξημένης παραγωγής είτε λόγω ανεπάρκειας της οξειδωτικής άμυνας. Και τα δύο είναι δυνατό να συμβούν σε σηπτικές καταστάσεις. Η ανάπτυξη μηχανισμών που προάγουν (π.χ αίμη, οξει-

δάση της ξανθίνης κ.α) ή εμποδίζουν την οξειδωση έχει ως αποτέλεσμα την επέλευση ισορροπίας στο σύστημα ακόμα και στο προοξειδωτικό στάδιο. Αυτό γίνεται είτε με ουσίες που παράγονται από τον οργανισμό (ενδογενείς), είτε με ουσίες που προσλαμβάνονται με την τροφή (εξωγενείς – βιταμίνη E και C κ.α). Οι ουσίες αυτές διακρίνονται σε πρωτογενείς, οι οποίες εμποδίζουν το σχηματισμό ελευθέρων ριζών, όπως είναι π.χ., η καταλάση και υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, και σε δευτερογενείς οι οποίες αντιδρούν με τις ελεύθερες ρίζες και τις καταστέλλουν π.χ. βιταμίνες C και E (17). Εντοπίζονται σε ποικίλες θέσεις, είτε ενδοκυττάρια (καταλάση), είτε στην κυτταρική μεμβράνη (βιταμίνη E), είτε και εξωκυττάρια, όπως στο πλάσμα (π.χ. αλβουμίνη, χολερυθρίνη). Η δράση τους γενικά ασκείται μέσω ανταλλαγής ή σύζευξης των μονήρων ηλεκτρονίων.

Για την εξουδετέρωση του σιδήρου ή γενικότερα των μετάλλων μεταπτώσεως, που παίζουν το σημαντικότερο ρόλο στην παραγωγή ελευθέρων ριζών και ιδιαίτερα της υδροξυλικής ρίζας, ο οργανισμός παράγει τους χηλικούς παράγοντες (18). Η χρήση εκλεκτικών χηλικών σιδήρου για τη θεραπεία των παθήσεων εξ υπερφόρτωσης σιδήρου, όπως είναι η β-θαλασσαιμία, μας έδειξε ότι οι παράγοντες αυτοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως θεραπευτικά μέσα κατά βλαβών του οξειδωτικού stress. Οι Chaberek και Martell (19), περιέγραψαν τις ιδιότητες που πρέπει να έχει ένας ιδανικός χηλικός παράγοντας: (α) να είναι βιο-εκλεκτικός, δηλαδή να έχει υψηλότερη συγγένεια με τον σίδηρο από ότι η αιμοσιδηρίνη, η φερριτίνη και η τρανσφερίνη και χαμηλότερη από ότι η αιμοσφαιρίνη, η μυοσφαιρίνη και τα κυτοχρώματα, (β) να μπορεί να χορηγείται από το στόμα και να απορροφάται ταχέως και επαρκώς από τον πεπτικό σωλήνα, (γ) να μην υφίσταται υδρόλυση ή άλλη ενζυμική μεταβολή, πριν και μετά την απορρόφηση και (δ) να είναι βιο-συμβατός, δηλαδή να μην έχει σοβαρές παρενέργειες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα, αποτελεί η δεσφεριοξαμίνη που συνδέεται με τα ιόντα σιδήρου λειτουργώντας ως αδρανοποιητής (scavenger) σιδήρου. Η δεσφεριοξαμίνη φαίνεται να μειώνει την υπεροξειδωση των λιπαρών οξέων, ιδίως στους πνεύμονες και στους νεφρούς όπου ιστολογικές μελέτες έδειξαν μείωση της ιστικής βλάβης. Η προστατευτική αυτή δράση επιβεβαιώνει την τοξικότητα του διασθενούς σιδήρου στα πλαίσια του οξειδωτικού stress. Ωστόσο σε ό,τι αφορά τη δεσφεριοξαμίνη, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι υπάρχουν περιορισμοί εξαιτίας της τοξικής της δράσης και είναι αμφίβολο κατά πόσο η μακροχρόνια θεραπεία μειώνει τα ηπατικά επίπεδα σιδήρου.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Halliwell B, Gytteridge JMC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984, 219:1-14.
- Kehrer JP. The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology* 2000, 149:43-50.
- Stadtman ER, Levine RL. Protein oxidation. *Ann NY Acad Sci* 2000, 899:191-208.
- Sandstrom PA, Pardi D, Tebbey PW, et al. Lipid hydroperoxide induced apoptosis: lack of inhibition by Bcl-2 overexpression. *FEBS* 1995, 365:66-70.
- Nickenig G, Baudler S, Muller C, et al. Redox-sensitive vascular smooth muscle cell proliferation is mediated by GKLf and Id3 in vitro and in vivo. *FASEB J* 2002, 16:1077-1086.
- Toyokuni S. Iron-induced carcinogenesis: The role of redox regulation. *Free Radical Biology & Medicine*. 1996, 20:553-566.
- Matheis G, Sherman MP, Buckberg GD, et al. Role of L-arginine-nitric oxide pathway in myocardial reoxygenation injury. *Am J Physiol* 1992, 262:H616-H620.
- Chevon M, Jiang Y, Har-El R, et al. Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90:1102-1106.
- McCord JM. Iron free radicals and oxidative injury. *Hematology* 1998, 35:5-12.
- Nelson SK, McCord JM. Iron, oxygen radicals and disease. *Adv Moll Cell Biol* 1998, 25:157-183.
- Ferrali M, Ciccoli L, Comporti M. Allyl alcohol induced hemolysis and its relation to iron release and lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol* 1988, 38:1819-1825.
- Bolann EJ, Ulvik RJ. On the limited ability of super oxide to release iron from ferritin. *Eur J Biochem* 1990, 193:899-904.
- Turrens JF, Alexandre A, Lehninger AL. Ubisemiquinone is the electron donor for superoxide formation by complex III of heart mitochondria. *Arch Biochem Biophys* 1985, 237:408-414.
- Comporti M. Molecular basis of cellular iron toxicity. *Free Radical Biology & Medicine*. 2002, 32:833-840.
- Yves C. Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2000, 71:621S-629S.
- Ward RJ, Crichton RR. Aluminium and Alzheimer's disease. *The Science that Describes the link*, Elsevier, 2001, 293.
- Macdonald J, Calley HF, Webster NR. Oxidative stress and gene expression in sepsis. *Br J Anesth* 2003, 90:221-232
- Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001, 54:176-186.
- Richardson DR, Ponka P. Development of iron chelators to treat iron overload disease and their use as experimental tools to probe intracellular iron metabolism. *Am J Hematol* 1998, 58:299-305.

Εργαστηριακή διερεύνηση της επάρκειας σιδήρου στον οργανισμό

N Σακαρέλου

Ο σίδηρος αποτελεί πολύτιμο στοιχείο του οργανισμού, αφού είναι βασικό συστατικό του μορίου της αιμοσφαιρίνης και των άλλων αιμοπρωτεϊνών. Για τη σύνθεσή τους απαιτείται επάρκεια σιδήρου και καλή λειτουργία των αντίστοιχων μεταβολικών δρόμων. Στην κλινική πράξη εμφανίζονται συχνά καταστάσεις ένδειας ή περίσσειας σιδήρου που με ειδικούς δείκτες διερευνούνται. Οι δείκτες αυτοί συζητούνται στη συνέχεια σε μια προσπάθεια να διευκρινιστεί η σημασία τους στην εκτίμηση της επάρκειας σιδήρου στον οργανισμό.

1. ΦΕΡΡΙΤΙΝΗ ΟΡΟΥ Ή ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

Η συγκέντρωση της φερριτίνης στον ορό ή το πλάσμα (φ.τ.= 40-200 ng/dl) είναι ένας πολύ χρήσιμος δείκτης στην εκτίμηση των αποθηκών σιδήρου αφού υπάρχει άμεση ποσοτική σχέση μεταξύ των δύο παραμέτρων. Πράγματι για τιμές φερριτίνης ορού 20-300 ng/ml οι αποθήκες σιδήρου (εκφρασμένες σε mg) υπολογίζεται ότι είναι 8πλάσιες έως 10πλάσιες των αντίστοιχων τιμών φερριτίνης (εκφρασμένων σε ng/ml) (1).

Σε ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία η φερριτίνη είναι συνήθως μειωμένη. Ανεύρεση τιμής φερριτίνης κάτω των 10 ng/ml θεωρείται ότι έχει ειδικότητα σχεδόν 100% για τη διάγνωση σιδηροπενίας, αλλά η ευαισθησία της είναι μόλις 59%. Οι μόνες γνωστές καταστάσεις που μπορεί να συνοδεύονται από χαμηλή φερριτίνη χωρίς σιδηροπενία είναι ο υποθυρεοειδισμός και η ένδεια βιταμίνης C. Ιδιαίτερα υψηλές τιμές φερριτίνης παρατηρούνται σε καταστάσεις υπερφορτώσεως του οργανισμού με σίδηρο και οφείλονται σε διέγερση της ηπατικής συνθέσεώς της (2).

Όμως η φερριτίνη ανήκει στις “πρωτεΐνες οξείας φάσεως”, δηλαδή αυξάνεται επίσης σε λοιμώξεις, φλεγμονώδη ή κακοήθη νοσήματα, παθήσεις του ήπατος κ.α. Στις καταστάσεις αυτές η σύνθεση και ελευθέ-

ρωση φερριτίνης από τα ηπατικά κύτταρα διεγείρεται μέσω των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1 και TNF-α (2). Έτσι, ένας ασθενής με σιδηροπενία και συνυπάρχουσα π.χ. ρευματοειδή αρθρίτιδα, μπορεί να έχει ψευδώς φυσιολογική τιμή φερριτίνης, αφού η φλεγμονή αυξάνει τις τιμές της έως και το τριπλάσιο (1). Ορισμένοι προτείνουν σε περιπτώσεις φλεγμονής να θεωρείται ως αληθής τιμή φερριτίνης αυτή που προκύπτει, αφού διαιρεθεί η ευρισκόμενη τιμή διά τρία.

2. ΤΡΑΝΣΦΕΡΡΙΝΗ ΟΡΟΥ

Η τρανσφερρίνη (φ.τ.: 300-360 μg/dl) είναι ένας άλλος δείκτης σχετιζόμενος με τον σίδηρο. Συχνά αναφέρεται και ως ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα (Total Iron Binding Capacity, T.I.B.C.). Η συγκέντρωσή της στον ορό αυξάνεται όταν εξαντληθούν τα αποθέματα σιδήρου και μειώνεται σε καταστάσεις περίσσειας του. Δεν έχει όμως υψηλή αξιοπιστία εφόσον επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες. Λοιμώξεις, φλεγμονώδη ή κακοήθη νοσήματα, νεφρωσικό σύνδρομο, ηπατικές παθήσεις και αιτία μπορούν να μειώσουν τη συγκέντρωση της τρανσφερρίνης στον ορό, ενώ η κύηση και τα από του στόματος αντισυλληπτικά την αυξάνουν.

3. ΣΙΔΗΡΟΣ ΟΡΟΥ & ΚΟΡΕΣΜΟΣ ΤΡΑΝΣΦΕΡΡΙΝΗΣ

Η συγκέντρωση του σιδήρου στον ορό (φ.τ.: 60-150 μg/dl) αντανακλά την ισορροπία της ροής του μέσα και έξω από τη δεξαμενή του πλάσματος. Ο σίδηρος σε αυτή τη δεξαμενή ανακυκλώνεται πολύ γρήγορα και πολλές φορές την ημέρα, επομένως τα επίπεδά του στο πλάσμα υπόκεινται σε γρήγορες και μεγάλες μεταβολές. Ο σίδηρος του ορού μειώνεται σε λοιμώξεις και φλεγμονώδη ή νεοπλασματικά νοσήματα, ενώ αυξάνεται όταν υπάρχει αυξημένη πρόσληψη σιδήρου, απλαστική αναιμία, μη αποδοτική ερυθροποίηση ή ηπατική νόσος.

Ο λόγος του σιδήρου ορού προς την τρανσφερρί-

νη αναφέρεται ως εκατοστιαίος κορεσμός τρανσφερρίνης (TS%) και εκφράζει το ποσοστό δεσμεύσεως του σιδήρου στην τρανσφερρίνη (φ.τ.: 20–50 %). Κορεσμός τρανσφερρίνης μικρότερος του 15% υποδηλώνει σιδηροπενία με υψηλή ευαισθησία (80%), αλλά μέτρια ειδικότητα (50-65%).

4. ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΡΑΝΣΦΕΡΡΙΝΗΣ (TFR)

Οι κυκλοφορούντες υποδοχείς τρανσφερρίνης προέρχονται από τα προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς στο μυελό των οστών. Παρέχουν μια ποσοτική εκτίμηση της ερυθροποιητικής δραστηριότητας, εφόσον η συγκέντρωσή τους στον ορό είναι ευθέως ανάλογη προς το βαθμό της ερυθροποίησης και αντιστρόφως ανάλογη προς τον διαθέσιμο ιστικό σίδηρο (3). Έτσι οι σιδηροπενικοί ασθενείς αναμένεται να έχουν αυξημένα επίπεδα TFR. Εντούτοις η φερριτίνη του ορού φαίνεται να υπερέχει στην αποκάλυψη της σιδηροπενίας (4,5). Ενδεικτικά αναφέρεται ότι σε μια σειρά 65 φαινομενικά υγιών, μη αναιμικών, ενηλίκων εκτιμήθηκε η παρουσία λανθάνουσας σιδηροπενίας (5). Σε 14 από αυτούς βρέθηκαν τιμές φερριτίνης κάτω των 12 ng/ml, που θεωρείται απόλυτα ασφαλής δείκτης σιδηροπενίας. Μόνο 9 από αυτούς είχαν αυξημένες τιμές TFR, ενώ στους υπόλοιπους 5 οι τιμές ήταν φυσιολογικές, υπήρχε δηλαδή σημαντική αναλογία ψευδώς αρνητικού ευρήματος σε αυτή τη μικρή ομάδα. Η αξιοπιστία των TFR είναι ακόμη χαμηλότερη σε ασθενείς με αναιμία χρόνιας νόσου.

Τα επίπεδα TFR στον ορό είναι αυξημένα σε ασθενείς με αυξημένη ερυθροποίηση (3). Σε μια μελέτη 30 ασθενών με συγγενή αναιμία, μη αποδοτική ερυθροποίηση και υπερφόρτωση με σίδηρο, η ερυθροποιητίνη του ορού, η φερριτίνη και οι TFR ήταν αυξημένες αντιστοίχως 26, 13 και 7 φορές πάνω από τη βασική τιμή (6). Συνεπώς μια αυξημένη συγκέντρωση TFR δεν είναι ειδική για σιδηροπενία, όπως είναι μια χαμηλή τιμή φερριτίνης. Ο υπολογισμός της σχέσης TFR/φερριτίνη βελτιώνει αρκετά την αξιοπιστία της μεθόδου και χρησιμοποιείται σε ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες.

5. ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥΧΟΣ ΠΡΩΤΟΠΟΡΦΥΡΙΝΗ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ (ΖΡΡΕ)

Το τελευταίο βήμα στην οδό βιοσύνθεσης της αίμης, είναι η προσθήκη του σιδήρου στην πρωτοπορφυρίνη IX. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμος σίδηρος τον αντικαθιστά ο ψευδάργυρος (Zn) σχηματίζοντας έτσι την ΖΡΡΕ, η οποία μπορεί να μετρηθεί. Η δοκιμασία

μετρά ουσιαστικά όχι αν υπάρχει επαρκής σίδηρος, αλλά αν αυτός είναι διαθέσιμος. Έτσι τα επίπεδα της ΖΡΡΕ αυξάνονται και στη σιδηροπενία (7) αλλά και στην αναιμία χρόνιας νόσου όπου υπάρχει μεν σίδηρος, αλλά είναι παγιδευμένος στα μακροφάγα και δεν διατίθεται για τη σύνθεση της αίμης.

Αύξηση της ΖΡΡΕ παρατηρείται επίσης σε λοιμώξεις, φλεγμονώδη και κακοήγη νοσήματα, αλλά και σε δηλητηρίαση με μόλυβδο. Έτσι μετρήσεις της ΖΡΡΕ είναι διπλά χρήσιμες σε παιδιά αφού μπορεί να ανιχνεύσει τόσο σιδηροπενία όσο και μόλυβδίαση. Πάντως η ευαισθησία και η ειδικότητά της για τη σιδηροπενία των ενηλίκων είναι κατώτερη της φερριτίνης (9).

6. ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η τιμή της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη, του αριθμού των ερυθροκυττάρων και οι ερυθροκυτταρικοί δείκτες (MCV, MCH, MCHC) επηρεάζονται αναλόγως του σταδίου της σιδηροπενίας (λανθάνουσα σιδηροπενία, σιδηροπενική ερυθροποίηση, σιδηροπενική αναιμία, σιδηροπενία ιστών).

Στη λανθάνουσα σιδηροπενία δεν παρατηρείται αναιμία ούτε μεταβολές των δεικτών. Στην πρόσφατη σιδηροπενική αναιμία, οι δείκτες είναι φυσιολογικοί (ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική αναιμία) διότι ο πληθυσμός των ερυθρών που είναι ανεπαρκής σε σίδηρο, αποτελεί μικρό μόνο μέρος του συνόλου. Αργότερα η αναιμία γίνεται υπόχρωμη, μικροκυτταρική με μείωση τόσο της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη όσο και των δεικτών MCV, MCH, MCHC. Στις επιστρώσεις του περιφερικού αίματος, κατά τη μικροσκόπηση, παρατηρείται ανισοκυττάρωση, μικροκυττάρωση, υποχρωμία και ποικιλοκυττάρωση.

Οι αναφερθείσες μεταβολές δεν είναι ειδικές της σιδηροπενίας, αλλά συμβαίνουν επίσης και σε καταστάσεις “λειτουργικής” ανεπάρκειας σιδήρου. Στις καταστάσεις αυτές (π.χ. χορήγηση ερυθροποιητίνης σε αναιμία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας) η ταχεία έκπτωση της ερυθράς σειράς συνεπάγεται αυξημένες ανάγκες οι οποίες υπερβαίνουν την ποσότητα σιδήρου η οποία μπορεί να κινητοποιηθεί.

7. ΝΕΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ “ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ” ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΑΣ

7.1. Αιμοσφαιρίνη δικτυοερυθροκυττάρων (Δείκτης CHr ή RET-Y)

Είναι μια νέα και πολύτιμη παράμετρος (10). Αντα-

νακλά αμέσως την πρόσφατη αιμοσφαιρινική σύνθεση στα αναπτυσσόμενα ερυθρά. Ανιχνεύει τη σιδηροπενική ερυθροποίηση στο δίκτυοερυθροκύτταρο και δεν επηρεάζεται από άλλους παράγοντες, όπως η φερριτίνη και ο TS%.

Έχει αναγνωρισθεί ισχυρός συσχετισμός μεταξύ του CHr ή RET-Y και των αποθηκών σιδήρου στο μυελό των οστών (11). Θεωρείται δείκτης με υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία στην πρώιμη διάγνωση της λειτουργικής σιδηροπενίας και περισσότερο ευαίσθητος από τις συμβατικές βιοχημικές μετρήσεις (12). Η χρησιμότητά του στην παρακολούθηση της ερυθροποιητικής λειτουργίας, φαίνεται από μελέτες που έγιναν για να εκτιμηθεί η επάρκεια σιδήρου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση, για τη διάγνωση σιδηροπενίας στα παιδιά, καθώς και για τη διάγνωση και θεραπεία ποικίλων αιματολογικών διαταραχών (13-16,18).

7.2. Μελέτη της αναλογίας υπόχρωμων ερυθροκυττάρων (Δείκτης ΗΥΡΟ)

Είναι ένας νέος αιματολογικός δείκτης για την εκτίμηση της λειτουργικής σιδηροπενίας. Επειδή τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν διάρκεια ζωής περίπου 120 ημέρες, ο δείκτης ΗΥΡΟ μπορεί να παρέχει πληροφορίες για περίοδο αρκετών μηνών και είναι ένας όψιμος δείκτης της σιδηροπενικής ερυθροποίησης. Έτσι π.χ. τιμή ΗΥΡΟ κάτω του 10% σε συνδυασμό με χαμηλή τιμή φερριτίνης δηλώνει ότι η παροχή σιδήρου επαρκεί για φυσιολογική σύνθεση αιμοσφαιρίνης, έστω και αν οι αποθήκες σιδήρου έχουν πιθανώς αδειάσει.

8. ΣΙΔΗΡΟΣ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Η μελέτη χρωσμένων επιχρισμάτων αναρροφηθέντος μυελού των οστών, με χρώση Prussian Blue, θεωρείται η μέθοδος αναφοράς για την εκτίμηση των αποθηκών σιδήρου. Μεγάλα κοκκία ή αθροίσεις σιδήρου τα οποία χρωματίζονται κυανοπράσινα μπορεί να παρατηρηθούν στα μακροφάγα, να είναι ελεύθερα μεταξύ των κυττάρων ή να ευρίσκονται υπό μορφή μικρών κοκκίων διάσπαρτα στο πρωτόπλασμα των ερυθροβλαστών (σιδηροβλάστες) ή υπό μορφή δακτυλίου γύρω από τον πυρήνα (δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες).

Φυσιολογικά το 50-70% των ώριμων ερυθροβλαστών περιέχει ένα ή περισσότερα κοκκία σιδήρου. Η μη ανεύρεση κοκκίων στα μακροφάγα και τους ερυθροβλάστες θεωρείται από τους περισσότερους γιατρούς η ασφαλέστερη μέθοδος για τη διάγνωση της

σιδηροπενίας. Στην αναιμία της χρονίας νόσου ο σίδηρος είναι παρών στα μακροφάγα, αλλά απουσιάζει ή είναι ελαττωμένος στους ερυθροβλάστες. Δακτυλοειδείς ΕΒΛ παρατηρούνται στις σιδηροβλαστικές αναιμίες, στη μεσογειακή αναιμία, σε μολυβδίαση, αλκοολισμό, ανεπάρκεια πυριδοξίνης ή μετά από λήψη ορισμένων φαρμάκων (ισονιαζίδη, κλωραμφενικόλη κ.ά.).

Πάντως η αναρρόφηση μυελού των οστών είναι εξέταση επεμβατική, ακριβή και συχνά όχι απαραίτητη γι' αυτό και σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να αντικατασταθεί από τη μέτρηση της φερριτίνης του ορού.

9. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗΣ ΣΙΔΗΡΟΥ

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για να εδραιώσουν την παρουσία υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο περιλαμβάνουν δοκιμασίες στον ορό ή το πλάσμα, βιοψία ήπατος, εκτίμηση της ανταπόκρισης στην αφαίμαξη και γενετικές δοκιμασίες.

9.1. Έλεγχος οικογενούς αιμοχρωμάτωσης

9.1.1. Δοκιμασίες στον ορό ή το πλάσμα

Στις δοκιμασίες αυτές περιλαμβάνονται η μέτρηση της συγκέντρωσης σιδήρου στον ορό ή το πλάσμα, της ολικής σιδηροδεσμευτικής ικανότητας (ΤΙΒC) η οποία πρακτικά ταυτίζεται με την τρανσφερρίνη, του κορεσμού τρανσφερρίνης (TS%) -που υπολογίζεται από τις δύο προηγούμενες τιμές- και της φερριτίνης του ορού. Όταν τα αποθέματα σιδήρου στον οργανισμό είναι αυξημένα αυξάνεται ο TS% καθώς και η συγκέντρωση της φερριτίνης, λόγω αυξημένης παραγωγής της. Τιμή TS% άνω του 60% στους άνδρες ή του 50% στις γυναίκες παρατηρείται στο 90% περίπου των ασθενών με οικογενή αιμοχρωμάτωση (22-24). Πολλοί από τους ασχολούμενους με το θέμα θεωρούν ότι το διαγνωστικό όριο πρέπει να είναι αρκετά χαμηλότερο (45% για άνδρες και γυναίκες) ώστε να ανιχνεύονται οι περισσότεροι πάσχοντες.

Τιμές φερριτίνης υψηλότερες των 400 ng/dl στους άνδρες και των 300 ng/dl στις γυναίκες θεωρούνται επίσης ενδεικτικές υπερφόρτωσης με σίδηρο (25). Όμως ως μέσο ανίχνευσης οικογενούς αιμοχρωμάτωσης η αυξημένη συγκέντρωση φερριτίνης στο πλάσμα είναι λιγότερο ευαίσθητη από τον TS%, διότι απαιτείται βαρύτερη διαταραχή για να αυξηθεί η συγκέντρωση της φερριτίνης (22). Επιπλέον κάθε μια από τις δοκιμασίες αυτές έχει ένα ποσοστό που οδηγεί

σε λανθασμένα συμπεράσματα, όπως σε περιπτώσεις ασθενών με υποκείμενες νόσους ή σε νεαρά άτομα. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι το 30% των γυναικών ηλικίας κάτω των 30 ετών με ΗΗ δεν είχαν αυξημένη TS% (24). Αύξηση, εξάλλου, της παραγωγής φερριτίνης και της συγκεντρώσεώς της στο πλάσμα, χωρίς να υπάρχει υπερφόρτωση με σίδηρο, παρατηρείται σε ηπατικές παθήσεις (χρόνια ιογενής ηπατίτις, αλκοολικό ήπαρ, αλκοολική στεατοηπατίτιδα) καθώς και σε φλεγμονώδη ή κακοήθη νοσήματα μέσω των κυττοκινών IL-1 & TNF- α , αφού η φερριτίνη είναι πρωτεΐνη οξείας φάσεως (23,25).

9.1.2. Μυελόγραμμα

Η αναρρόφηση μυελού των οστών και η χρώση για σίδηρο δεν βοηθούν στη διάγνωση της αιμοχρωμάτωσης εφόσον τα μακροφάγα του μυελού μπορεί να μη δείχνουν υπερφόρτωση με σίδηρο ακόμη και σε σοβαρές περιπτώσεις της νόσου.

9.1.3. Βιοψία ήπατος

Αποτελεί την καθοριστική δοκιμασία για τη διάγνωση της υπερφορτώσεως με σίδηρο. Μη επεμβατικές μέθοδοι, όπως η αξονική ή μαγνητική τομογραφία, δεν έχουν υψηλή αξιοπιστία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ηπατική ίνωση και μετρίου βαθμού υπερφόρτωση με σίδηρο.

Κατά την ηπατική βιοψία αναδεικνύεται η υπερφόρτωση του ηπατικού παρεγχύματος με σίδηρο -με τη χρώση Perl's Prussian blue- καθώς και η ίνωση. Ο περιεχόμενος στο ήπαρ σίδηρος προσδιορίζεται ανά γραμμάριο ξηρού βάρους. Οι φυσιολογικές τιμές είναι μικρότερες από 36 $\mu\text{mol}/\text{gr}$, ενώ τιμές πάνω από 71 $\mu\text{mol}/\text{gr}$ αποτελούν ισχυρή ένδειξη υπέρ ομόζυγης οικογενούς αιμοχρωμάτωσης (28). Η τιμή αυτή μπορεί να διαιρεθεί με την ηλικία του ατόμου σε έτη και να προκύψει ο δείκτης ηπατικού σιδήρου (HII= hepatic iron index). Τιμή μεγαλύτερη ή ίση του 1,9 είναι σχεδόν διαγνωστική ομόζυγης αιμοχρωμάτωσης. Σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη ο HII βρέθηκε μεγαλύτερος ή ίσος του 1,9 στους 51 από 55 ασθενείς, οι οποίοι πληρούσαν τα κλινικά και ιστολογικά κριτήρια ομόζυγης ΗΗ, αλλά σε κανέναν από 454 ασθενείς με άλλη ηπατική νόσο (28).

9.1.4. Ποσοτική αφαιμάξη

Είναι μια εναλλακτική προς τη βιοψία μέθοδος που μπορεί να εκτιμήσει την παρουσία ή απουσία υπερφορτώσεως με σίδηρο αλλά, βέβαια, δεν δίνει πληροφορίες για την ηπατική ίνωση. Κατ' αυτήν υπολογίζεται η ποσότητα μονάδων αίματος (500 ml) που πρέπει να αφαιρεθούν από τον ασθενή προκειμένου

αυτός να καταστεί σιδηροπενικός.

Κατά την αφαίρεση 1 μονάδας αίματος απομακρύνονται από τον οργανισμό 200–250 mg στοιχειακού σιδήρου. Ένας φυσιολογικός άνδρας, έχει περίπου 1 gr αποθεματικού σιδήρου, επομένως θα καταστεί σιδηροπενικός μετά από 4-5 αφαιμάξεις που γίνονται σε διάστημα 4-8 εβδομάδων. Αντίθετα τα αποθέματα σε ασθενείς με σοβαρή υπερφόρτωση με σίδηρο είναι 5-20 gr και επομένως απαιτούνται πολύ περισσότερες αφαιμάξεις για να επιτευχθεί σιδηροπενία (Hb= 12 gr/dl , MCV= 75-80).

9.1.5. Γενετικές δοκιμασίες

Η επιβεβαίωση της κλινικής υποψίας για οικογενή αιμοχρωμάτωση μπορεί να γίνει με γενετική ανάλυση όπου αναζητώνται οι μεταλλάξεις C282 Y και H 63D. Βάσει των ευρημάτων της αναλύσεως οι ασθενείς χαρακτηρίζονται ως ομοζυγώτες (φέρουν και στα δύο χρωμοσώματα το ίδιο παθολογικό γονίδιο), ετεροζυγώτες (έχουν ένα φυσιολογικό και ένα παθολογικό γονίδιο) ή διπλοί ετεροζυγώτες (είναι φορείς δύο διαφορετικών παθολογικών γονιδίων). Έχει δείχθει ότι μικρός αριθμός ετεροζυγωτών μπορεί να ταξινομηθεί στους ομοζυγώτες, εάν βασισθούμε μόνο σε βιοχημικές μετρήσεις. Η ορθή διάγνωση εδραιώνεται μόνο με γενετική ανάλυση. Εξάλλου όταν στη βιοψία ήπατος ο δείκτης HII έχει τιμές 1,5-1,9 επίσης δεν είναι δυνατόν χωρίς γενετική ανάλυση να διαφοροδιαγνωσθεί η ομόζυγη από την ετερόζυγη κατάσταση.

9.2. Έλεγχος άλλων καταστάσεων υπερφόρτωσης με σίδηρο

9.2.1. Μη αποδοτική ερυθροποίηση

Συμβαίνει σε συγγενείς σιδηροβλαστικές αναιμίες, α ή β θαλασσαιμία και σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα του τύπου της ανθεκτικής αναιμίας με δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες (RARS). Συχνά διαπιστώνονται εξαιρετικά υψηλές τιμές φερριτίνης (2.000–4.000 ng/dl) ή TS% (>60%). Καθοριστικής σημασίας για τη διαφορική διάγνωση είναι η βιοψία ήπατος.

9.2.2. Όψιμη δερματική πορφύρα

Πρόκειται για διαταραχή της ηπατικής συνθέσεως αίμης με αμιγώς δερματικές εκδηλώσεις. Οφείλεται σε μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου αποκαρβοξυλάση του ουροπορφυρινογόνου. Συχνά συνδέεται με αλκοολισμό, χρόνια ηπατίτιδα C ή οικογενή αιμοχρωμάτωση. Η διάγνωση τίθεται με μέτρηση της ουροπορφυρίνης των ούρων ή της δραστηριότητας του ενζύμου στα ερυθροκύτταρα.

9.2.3. Υπερφόρτωση με σίδηρο σε πολυμεταγγιζόμενα άτομα

Στην κατηγορία αυτή υπάγονται κυρίως πάσχοντες από μεσογειακή, δρεπανοκυτταρική ή απλαστική αναιμία, καθώς και από μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Παρατηρείται αξιόλογη αύξηση του TS% και της φερριτίνης ορού σε τιμές που φθάνουν τα 2000 – 4000 ng/dl.

9.2.4. Αλκοολική ηπατοπάθεια

Όταν συνυπάρχει κίρρωση, μπορεί να συνδέεται με αυξημένες τιμές φερριτίνης και θετική χρώση Perl's Prussian blue στη βιοψία ήπατος (25,30). Εντούτοις τα επίπεδα σιδήρου στο ήπαρ είναι φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα και ο TS% φυσιολογικός.

9.2.5. Νεανική αιμοχρωμάτωση

Ασυνήθης μορφή οικογενούς αιμοχρωμάτωσης που παρατηρείται σε παιδιά και δεν οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου HFE, υπεύθυνου για τη συνήθη μορφή της νόσου. Το πάσχον γονίδιο βρίσκεται στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 1 και δεν είναι γνωστό με ποιο τρόπο επηρεάζει το μεταβολισμό του σιδήρου (29).

9.2.6. Αντίσταση στην ινσουλίνη

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η ινσουλίνη προάγει την ηπατική υπερφόρτωση με σίδηρο, διεγείροντας την κυτταρική πρόσληψή του μέσω της αυξημένης εξωτερικεύσεως υποδοχέων τρανσφερρίνης. Σε μελέτη που αφορούσε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη διαπιστώθηκε μέση τιμή TS% 42% και μέση ηπατική συγκέντρωση σιδήρου 90 $\mu\text{mol}/\text{gr}$ (HII=1,8 $\mu\text{mol}/\text{gr}/\text{year}$) (31).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. *Semin Hematol* 1982, 19:6-18.
2. Tran TN, Eubanks SK, Schaeffer KJ, et al. Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. *Blood* 1997, 90:4979-4986.
3. Lok CN, Loh TT. Regulation of transferrin function and expression. Review and update. *Biol Signals Recept* 1998, 7:157-178.
4. Van den Broek NR, Letsky EA, White SA, et al. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *Br J Haematol* 1998, 103:817-824.
5. Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, et al. Serum transferrin receptor and transferrin receptor–ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron defects. *Blood* 1998, 92:2934-2939.
6. Cazzola M, Beguin Y, Bergamaschi G, et al. Soluble

transferrin receptor as a potential determinant of iron loading in congenital anaemias due to ineffective erythropoiesis. *Br J Haematol* 1999, 106:752-755.

7. Labbe RF, Rettmer LR. Zinc protoporphyrin: a product of iron–deficient erythropoiesis. *Semin Hematol* 1989, 26:40–46.
8. Froom P, Kristal–Boneh E, Benbassat J, et al. Predictive value of determinations of zinc protoporphyrin for increased blood lead concentration. *Clin Chem* 1998, 44:1283-1288.
9. Guyatt GH, Patterson C, Ali M, et al. Diagnosis of iron–deficiency anemia in the elderly. *Am J Med* 1990, 88:205-209.
10. Cavill I. Iron status indicators: hello new, goodbye old? *Blood* 2003, 101:372-373.
11. Mast AE, Blunder MA, Lu Q, et al. Clinical utility on the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 2002, 99:1489–1491.
12. Thomas C, Thomas L. Biochemical Markers and Hematologic Indices in the Diagnosis of Functional Iron Deficiency. *Clin Chem* 2002, 48:1066–1076.
13. Brugnara C, Zurakowsky D, Sorette M, et al. Reticulocyte hemoglobin. An integrated parameter for evaluation of erythropoietic activity. *AM J Clin Pathol* 1997, 108:133–142.
14. Brugnara C, Zurakowsky D, Dicanzio J, et al. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *JAMA* 1999, 281:2225–2230.
15. Cullen P, Soffker J, Hopfl M, et al. Hypochromic red cells and reticulocyte hemoglobin content as markers of iron–deficient erythropoiesis; in patients undergoing chronic hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14:659-665.
16. Fishbane S, Galgano C, Langley RC, et al. Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997, 52:217–222.
17. Junca J, Fernandez-Aviles F, Oriol A, et al. The usefulness of serum transferrin receptor in detecting iron deficiency in the anemia of chronic disorders. *Hematologica* 1998, 83:676-680.
18. Πατεράκης Γ. Σιδηροπενία. Πρακτικά 28^{ου} Πανελληνίου Ιατρικού Συνεδρίου, Αθήνα 2002.
19. Μελέτης Γ. Άτλας Αιματολογίας, Εκδόσεις Νηρέας, Αθήνα 2000.
20. Zuckerman K. Approach to the anemias. In: Cecil Textbook of Medicine (22nd edition), Goldman L and Ausiello D, eds, Saunders, Philadelphia, 2004.
21. Andrews N. Iron deficiency and related disorders. In: Wintrobe's Clinical Hematology (11th edition), Greer J, ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2004.
22. Edwards CR, Kushner JP. Screening for hemochromatosis. *N Engl J Med* 1993, 328:1616-1620.
23. Pippard MJ. Detection at iron overload. *Lancet* 1997, 349:73-74.
24. Edwards CR, Griffen LM, Goldgar D, et al. Prevalence of hemochromatosis among 11065 presumably healthy blood donors *N Engl J Med* 1988, 318:1355.
25. Tran TN, Eubanks SK, Schaeffer KJ, et al. Secretion of

- ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. *Blood* 1997, 90:4979-4986.
26. Davis RJ, Corvera S, Czech MP. Insulin stimulates cellular iron uptake and causes the redistribution on intracellular transferrin receptors to the plasma membrane. *J Biol Chem* 1986, 261:8708-8711.
27. Tanner LI, Leinhard GE. Insulin elicits a redistribution of transferrin receptors in 3T3-L1 adipocytes through an increase in the rate constant for receptor externalization. *J Biol Chem* 1987, 262:8975-8980.
28. Kowdley KV, Trainer TD, Saltzman JR, et al. Utility of hepatic iron index in American patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1997, 113:1270-1277.
29. Roetto A, Totaro A, Gazzola M, et al. Juvenile hemochromatosis locus maps to chromosome 1q. *Amer J Hum Genet* 1999, 64:1388-1393.
30. Moirand R, Mortaji AM, Loreal O, et al. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997, 349:95-97.
31. Medler MH, Turlin B, Moirand R, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999, 117:1155-1163.

Μήπως διαστήκαμε;

Όταν στα τέλη της 10ετίας του 1980 άρχισε (με δημόσιο χρήμα) η αποκρυπτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος, το βιολογικό ισοδύναμο της διάσπασης του ατόμου, η προοπτική ήταν να τελειώσει, περίπου το 2005 και τα όνειρα ήταν υψηλά (γονιδιακή θεραπεία, πρόβλεψη νόσων και πρόληψή τους κ.λπ.). Όπως και για τη διάσπαση που υποσχόταν ανεξάντλητη πηγή ενέργειας...

Ήδη μπήκαν στο χορό μεγάλες ιδιωτικές εταιρείες που τρέχουν πολύ ταχύτερα από τη συστηματική επιστημονική έρευνα, με ένα μόνο σκοπό: την αναγνώριση "αποκλειστικότητας" όπως στις μάρκες προϊόντων (πατεντάρισμα), ολόκληρων γονιδίων ή τμημάτων τους που υπόσχονται εμπορικές εφαρμογές. Μια έχει ήδη υποβάλει αίτηση για 6.500 γονίδια, άλλη για ένα εκατομμύριο τμήματα γονιδίων...

Μήπως διαστήκαμε πριν ωριμάσει η συλλογική ανθρώπινη συνείδηση;...

A.K.

Σιδηροπενική αναιμία

Γ Βελέντζα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σιδηροπενική αναιμία είναι μια από τις συνηθέστερες νοσολογικές οντότητες σε όλο τον κόσμο που προσβάλλει παιδιά και ενήλικους και έχει ποικίλη αιτιολογία. Προκύπτει όταν η ποσότητα σιδήρου που απορροφάται δεν επαρκεί για τις ανάγκες του οργανισμού.

Η ένδεια σιδήρου μπορεί να διακριθεί, ανάλογα με το βαθμό της σε δύο στάδια: Στο πρώτο στάδιο εξαντλούνται τα αποθέματα σιδήρου με αποτέλεσμα χαμηλή φερριτίνη και μειωμένο κορεσμό τρανσφερρίνης χωρίς εμφανή αναιμία. Στο δεύτερο στάδιο προστίθεται η πτώση της αιμοσφαιρίνης (1,2).

Η έλλειψη σιδήρου είναι το πιο συχνό διατροφικό έλλειμμα και η πιο συχνή αιματολογική διαταραχή παγκοσμίως. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας περίπου το 30% του παγκόσμιου πληθυσμού δηλαδή 1,5 δις άτομα έχουν αναιμία. Υπολογίζεται ότι περίπου στους μισούς από αυτούς η αναιμία οφείλεται σε έλλειψη σιδήρου, ιδίως στις υπανάπτυκτες και αναπτυσσόμενες χώρες (περίπου 750 εκατομμύρια άτομα) (3).

2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Τα αίτια της σιδηροπενικής αναιμίας παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Γενικά μπορεί να ταξινομηθούν ως εξής:

1. Αυξημένες ανάγκες του οργανισμού σε σίδηρο όπως στην κύηση, στη γαλουχία ή στη βρεφική ηλικία οι οποίες δεν καλύπτονται με την προσλαμβανόμενη τροφή.
2. Κακή απορρόφηση σιδήρου, όπως σε γαστρεκτομή, ακλωρυδρία και σύνδρομα δυσαπορρόφησης
3. Απώλεια αίματος λανθάνουσα ή εμφανής, η οποία αποτελεί και τη συνηθέστερη αιτία. Στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας οφείλεται, κατά κανόνα, σε υπερβολική ποσότητα εμμήνου ρύσεως (29%),

ενώ στους ενήλικους άνδρες και στις γυναίκες μετά την εμμηνοπαυση συνηθέστερη αιτία είναι η χρόνια απώλεια αίματος από τον πεπτικό σωλήνα (56%) όπως συμβαίνει σε πεπτικό έλκος, διαφραγματοκήλη, αιμορροϊδοπάθεια, μετά από λήψη σαλικυλικών ή άλλων μη στεροειδών αντιφλεγμονω-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Αίτια σιδηροπενίας.

| Αίτιο |
|--|
| 1. Ελαττωμένη πρόσληψη σιδήρου |
| 1.1. Ανεπαρκής διαιτητική πρόσληψη |
| 1.2. Μειωμένη απορρόφηση |
| 1.2.1. Ακλωρυδρία |
| 1.2.2. Γαστρεκτομή |
| 1.2.3. Σύνδρομο δυσαπορρόφησης |
| 2. Αυξημένη απώλεια σιδήρου |
| 2.1. Αιμορραγίες πεπτικού |
| 2.1.1. Αιμορροΐδες |
| 2.1.2. Λήψη σαλικυλικών |
| 2.1.3. Πεπτικό έλκος |
| 2.1.4. Διαφραγματοκήλη |
| 2.1.5. Εκκολπώματωση |
| 2.1.6. Νεοπλάσματα |
| 2.1.7. Ελκώδης κολίτις |
| 2.1.8. Ελμινθιάσεις |
| 2.1.9. Εκκόλπωμα Meckel |
| 2.1.10. Σχιστοσωμίαση |
| 2.1.11. Άγνωστη εντόπιση |
| 2.2. Αυξημένη εμμηνορροσία |
| 2.3. Συχνή αιμοδοσία |
| 2.4. Αιμοσφαινουρία |
| 2.5. Ιδιοπαθής πνευμονική αιμοσιδήρωση |
| 2.6. Κληρονομική αιμορραγική τηλεαγγειεκτασία |
| 2.7. Διαταραχές αιμόστασης |
| 2.8. Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και αιμοδιάλυση |
| 3. Αυξημένες ανάγκες |
| 3.1. Παιδική ηλικία |
| 3.2. Εγκυμοσύνη |
| 3.3. Γαλουχία |
| 4. Άγνωστης αιτιολογίας |

δών φαρμάκων, νεοπλάσματα ή φλεγμονώδεις εντεροπάθειες. Οι απώλειες αίματος από το ουροποιητικό και το αναπνευστικό πολύ σπάνια προκαλούν σιδηροπενική αναιμία, ενώ αίτια που συνήθως παραβλέπονται είναι η συχνή, υπερβολική αιμοδοσία καθώς και η συχνή λήψη αίματος για εργαστηριακές εξετάσεις σε νοσηλευόμενους ασθενείς.

Η ενδαγγειακή αιμόλυση επίσης μπορεί να οδηγήσει σε σιδηροπενία λόγω απώλειας αιμοσιδηρίνης στα ούρα, όπως συμβαίνει σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες, σε πάσχοντες από παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαινουρία και στους δρομείς μεγάλων αποστάσεων, όπου η αναιμία οφείλεται σε απώλεια από το πεπτικό και από το ουροποιητικό σύστημα (1,2). Ακόμη σιδηροπενία έχει αναφερθεί και κατά τη διαδρομή διαφόρων λοιμώξεων, όπως από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, χλαμύδια, πλασμάδιο της ελονοσίας, έλμινθες, αγκυλόστομα, ψευδομονάδα, HIV κ.α. (4-12). Ας σημειωθεί, τέλος, ότι σε ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό (περίπου 17%) δεν ανευρίσκεται κάποια συγκεκριμένη αιτία της σιδηροπενίας (πιν. 1).

Πρέπει να τονισθεί ότι επιβάλλεται να αναζητείται επιμόνως το αίτιο σε κάθε περίπτωση σιδηροπενικής αναιμίας γιατί όπως είναι γνωστό σε πολλές περιπτώσεις η έγκαιρη διάγνωση έχει μεγάλη σημασία για τη ζωή του ασθενούς (π.χ. νεοπλάσματα πεπτικού σωλήνα).

3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Δεδομένου ότι η σιδηροπενική αναιμία αποτελεί εκδήλωση διαφόρων νοσολογικών καταστάσεων, τα συμπτώματα της υποκείμενης νόσου μπορεί να προεξάρχουν. Εντούτοις οι περισσότεροι ασθενείς ζητούν ιατρική βοήθεια λόγω των συμπτωμάτων της αναιμίας, παρά της βασικής νόσου.

Η συμπτωματολογία της σιδηροπενικής αναιμίας περιλαμβάνει ειδικά και μη ειδικά συμπτώματα τα οποία θα πρέπει να αξιολογήσει κανείς στην προσπάθεια διερεύνησης και αντιμετώπισης της νόσου:

3.1. Μη ειδικά συμπτώματα

Οφείλονται στην αναιμία και περιλαμβάνουν καταβολή, εύκολη κόπωση, ζάλη, αίσθημα παλμών, δύσπνοια, κεφαλαλγία και ωχρότητα. Η έντασή τους βεβαίως εξαρτάται από το βαθμό της αναιμίας αλλά και από την ταχύτητα εγκατάστασής της. Η ιστική υποξία που προκαλεί η αναιμία εκφράζεται κλινικά με εκδηλώσεις από διάφορα συστήματα, όπως στη

θάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια, διαλείπουσα χωλότητα κ.λπ. Ερωτηματικό παραμένει αν η σιδηροπενία από μόνη της -δηλαδή χωρίς αναιμία- μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα, όπως η εύκολη κόπωση (1-3,13).

3.2. Ειδικά συμπτώματα

Λόγω της εμπλοκής του σιδήρου σε διάφορες μεταβολικές διαδικασίες μπορεί να προκληθούν διαταραχές στην ανάπτυξη του παιδιού, καθώς και εκδηλώσεις από διάφορα συστήματα

α. Διαταραχές ανάπτυξης: Μελέτες έχουν δείξει ότι η σιδηροπενική αναιμία καθυστερεί την ανάπτυξη του παιδιού (σωματική, διανοητική και ψυχοκινητική) κυρίως κατά το πρώτο έτος της ηλικίας του (14-16).

β. Εκδηλώσεις από το νευρομυϊκό σύστημα: Η σιδηροπενική αναιμία επηρεάζει τον μεταβολισμό στους μυς προκαλώντας διαταραχή στη λειτουργία της αναπνευστικής αλυσού των μιτοχονδρίων τους, ίσως λόγω ελλιπούς συνθέσεως κυτοχρωμάτων. Το αποτέλεσμα είναι ότι κατά την άσκηση αυξάνεται ο αναερόβιος μεταβολισμός και ως εκ τούτου η συσσώρευση γαλακτικού οξέος (17). Είναι αξιοσημείωτο ότι η αναιμία μόνη δεν εξηγεί το φαινόμενο δεδομένου ότι σε περιπτώσεις που η σιδηροπενική αναιμία αντιμετωπίστηκε με μετάγγιση αίματος δεν βελτιώθηκε η διαταραχή. Όμως σε περιπτώσεις σιδηροπενίας που προκλήθηκε από αφαιμάξη σε αληθή πολυκυτταραιμία δεν διαπιστώθηκαν παρόμοιες διαταραχές.

Η μείωση του σιδήρου στο νευρικό ιστό και κυρίως στον εγκέφαλο επηρεάζει τις βιοχημικές διεργασίες του, όπως η παραγωγή και λειτουργία των νευρομεταβιταστών με αποτέλεσμα διαταραχές στις γνωστικές λειτουργίες, όπως η μνήμη και η μάθηση, στην κινητικότητα (restless legs syndrome), στον ύπνο και στη θερμορύθμιση (18-21). Σε παιδιά που είχαν αναπτύξει περιφερική νευροπάθεια λόγω σιδηροπενικής αναιμίας αυτή αποκαταστάθηκε με τη χορήγηση σιδήρου (22). Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί και περιστατικά αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης με οίδημα θηλής τα οποία είχαν δραματική βελτίωση μετά από χορήγηση σιδήρου με άγνωστο όμως μηχανισμό (1,23).

γ. Προσβολή του επιθηλιακού ιστού: Στη σιδηροπενική αναιμία παρατηρούνται παθολογικά ευρήματα απότοκα αποδόμησης ή δυσλειτουργίας του επιθηλιακού ιστού. Κυρίως προσβάλλονται η γλώσσα, το στόμα ο υποφάρυγγας, ο στόμαχος και τα νύχια. Οι ασθενείς αναφέρουν αίσθημα καύσους ή

άλγος στη γλώσσα η οποία είναι ατροφική. Παρατηρείται ελάττωση του πάχους του επιθηλίου της πλάγιας επιφάνειάς της λόγω ελάττωσης του μεγέθους και του αριθμού των κυττάρων (24). Έχει διαπιστωθεί ότι το άλγος της γλώσσας αυξάνει όταν η σιδηροπενία μεταπίπτει σε αναιμία οπότε και συνδυάζεται με μειωμένη έκκριση σιέλου και ατροφία του επιθηλίου (25). Η σιδηροπενία φαίνεται πως αποδιοργανώνει το σύστημα της σιελικής υπεροξειδάσης προκαλώντας μειωμένη έκκριση σιέλου και συνεπώς ξηροστομία, καύσος και ατροφία (26).

Όταν η προσβολή της γλώσσας συνδυάζεται με δυσφαγία, γωνιακή χειλίτιδα και αναιμία περιγράφεται ως σύνδρομο Plummer-Vinson. Το σύνδρομο αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τους Paterson και Kelly το 1919 ενώ το 1922 ο Vinson περιέγραψε το σύνδρομο που στηριζόταν στις παρατηρήσεις του Plummer. Εμφανίζεται κυρίως σε μεσήλικες γυναίκες και η συχνότητα του κυμαίνεται σε 5-20% όλων των σιδηροπενικών ασθενών (27-29). Η δυσφαγία χαρακτηρίζεται ως δυσκολία στην κατάποση κυρίως των στερεών και λιγότερο των υγρών. Η συνθετέστη ανατομική βλάβη είναι πτυχωσείς του βλεννογόνου που σχηματίζουν διαφράγματα (μεμβράνες) στο ανώτερο τμήμα του οισοφάγου. Σε βιοψιακό υλικό τα διαφράγματα φαίνεται ότι αποτελούνται από φυσιολογικό επιθήλιο με υποκείμενο χαλαρό ιστό μέσα στον οποίο μπορεί να υπάρχει χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση. Η δυσφαγία μπορεί να υφεθεί με σιδηροθεραπεία όταν τα διαφράγματα είναι μικρά, αλλά όταν είναι μεγαλύτερα απαιτείται ενδοσκοπική αφαίρεση ή εφαρμογή διαστολών (1,2).

Σε σιδηροπενικούς ασθενείς τα νύχια καθίστανται εύθρυπτα και εύθραυστα, ενώ πιο χαρακτηριστικές αλλοιώσεις είναι η λέπτυνση και αποπλάτυνση που καταλήγει σε κοιλωνυχία. Πάντως έχει δείχθει ότι η περιεκτικότητα των νυχιών σε σίδηρο δεν είναι ελαττωμένη παρά την ύπαρξη σιδηροπενίας (30-32).

Σε ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία η γαστρική βιοψία έδειξε γαστρίτιδα σε ποσοστό 75%. Οι βλάβες αυτές δεν είναι ειδικές και συναντώνται και σε υγιείς ηλικιωμένους, καθώς και σε μεγαλοβλαστική αναιμία.

δ. Ευπάθεια στις λοιμώξεις: Έχουν αναφερθεί σε διάφορες μελέτες διαταραχές που εκφράζονται ως μειωμένη αντίσταση στις λοιμώξεις. Οι Ahluvalia και συν. (33) αναφέρουν αυξημένη νοσηρότητα και ευαισθησία στις λοιμώξεις ηλικιωμένων με σιδηροπενία, ενώ οι Patteril και συν. (34) διαπίστωσαν

αύξηση του χρόνου νοσηλείας και στην επίπτωση του SIRS σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Σε παιδιά που χορηγήθηκε σίδηρος υπήρξε μείωση της νοσηρότητας από λοιμώξεις του ανωτέρου αναπνευστικού (35). Μηχανισμοί που πιθανολογούνται είναι μείωση του πολλαπλασιασμού των Τ λεμφοκυττάρων, της έκκρισης κυτταροκινών, καθώς και διαταραχές της φαγοκυττάρωσης (36), ενώ αναφέρεται ότι η σιδηροπενία πιθανόν να έχει καταστροφικό αποτέλεσμα στα σπληνικά κύτταρα που εκκρίνουν κυτταροκίνες (37).

ε. Αλλοτριοφαγία: Είναι μια εντυπωσιακή κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής αρέσκειται στην κατάποση διαφόρων υλικών τα οποία δεν αποτελούν τροφή (χώμα, ασβέστης, πάγος κ.λπ.). Συνήθως συνυπάρχει με σιδηροπενία η οποία αντιμετωπίζεται επιτυχώς με την κατάλληλη χορήγηση σιδήρου. Ο ασθενής αποφεύγει να την αναφέρει επειδή αισθάνεται εντροπή γι' αυτή του τη συνήθεια, η οποία όμως δεν αλλάζει με τη χορήγηση του σιδήρου. Συσχέτιση της γεωφαγίας με δυσκρασία του αίματος είχε παρατηρήσει και ο Ιπποκράτης (1,38).

στ. Σκελετικές βλάβες: Οι σπανίως παρατηρούμενες αλλοιώσεις των οστών σε παρατεταμένη σιδηροπενική αναιμία στα παιδιά (πάχυνση της διπλής στα οστά του κρανίου, αλλοιώσεις στα μετακάρπια και στις φάλαγγες των δακτύλων) δεν διαφέρουν από αυτές της θαλασσαιμίας και χρονίων αιμολυτικών αναιμιών (1,13).

ζ. Σπληνομεγαλία: Οι σιδηροπενικοί ασθενείς παρουσιάζουν σπληνομεγαλία σε ποσοστό περίπου 10%. Αυτή είναι συνήθως μικρή χωρίς ειδικές παθολογοανατομικές αλλοιώσεις (1,2,13).

4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στόχος της θεραπείας της σιδηροπενικής αναιμίας είναι η διόρθωση της αναιμίας και η αναπλήρωση των αποθηκών σιδήρου. Η ποσότητα σιδήρου που θα χορηγηθεί πρέπει να υπολογίζεται κατάλληλα ώστε να μην υπερβαίνει την απαιτούμενη με αποτέλεσμα εναπόθεση του σιδήρου σε διάφορα όργανα με τη γνωστή τοξική επίδρασή του στα διάφορα ενζυμικά συστήματα. Ο σίδηρος χορηγείται είτε από το στόμα, είτε παρεντερικά. Η από του στόματος χορήγηση προτιμάται από την παρεντερική και συνήθως οι περισσότεροι ασθενείς την ανέχονται καλώς (39).

Τα σκευάσματα που χορηγούνται από το στόμα περιέχουν άλατα σιδήρου, κυρίως θειικά. Τα σκευάσματα θειικού σιδήρου είναι φθηνά και έχουν άριστη

βιοδιαθεσιμότητα, με πολύ καλό αποτέλεσμα στη δοσολογία των 50 mg στοιχειακού σιδήρου ημερησίως. Η απορρόφηση του σιδήρου είναι μεγίστη τις πρώτες 20 ημέρες και κατόπιν μειώνεται σταδιακά, ενώ γενικά είναι πολύ καλύτερη όταν ο στόμαχος είναι κενός. Τα εντεροδιαλυτά σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης που απελευθερώνουν τον σίδηρο μετά το δωδεκαδάκτυλο έχουν λιγότερες παρενέργειες από το πεπτικό, αλλά και μικρότερη βιοδιαθεσιμότητα. Προκειμένου να βελτιωθεί η απορρόφηση από το δωδεκαδάκτυλο χωρίς να ερεθίζεται ο στόμαχος έχει χρησιμοποιηθεί σκεύασμα πρωτεϊνοηλεκτρικού σιδήρου με καλά αποτελέσματα.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία διαπιστώνεται όταν η αιμοσφαιρίνη ανεβαίνει περί τα 0,2 g/dl ημερησίως. Μετά από τρεις εβδομάδες πρέπει να ανέλθει κατά 2 g/dl και στις έξι εβδομάδες να έχει φθάσει στα φυσιολογικά επίπεδα. Μετά τη διόρθωση της αναιμίας πρέπει η θεραπεία να συνεχίζεται για 4-6 εβδομάδες ή μέχρι η φερριτίνη του ορού να φθάσει τα 50 mg/l που αντιστοιχούν σε 500 mg αποθηκευμένου σιδήρου στο μέσο ενήλικο. Οι κυριότερες παρενέργειες της από του στόματος σιδηροθεραπείας αφορούν το ανώτερο πεπτικό. Το 10-20% περίπου των ασθενών παραπονούνται για καύσο επιγαστρίου, ναυτία και διάχυτα κοιλιακά άλγη 30-60 λεπτά μετά τη λήψη του φαρμάκου, καθώς και για επίμονη διάρροια ή δυσκοιλιότητα. Συνήθως αυτά τα συμπτώματα υποχωρούν σε 48-72 ώρες. Η μείωση των συμπτωμάτων επιτυγχάνεται όταν μειωθεί η δόση, όταν ο σίδηρος συγχωρηγείται με τα γεύματα και όταν δίδεται σε μορφή υγρών σκευασμάτων αντί δισκίων. Πάντα θα πρέπει να ενημερώνεται ο ασθενής για το ενδεχόμενο να έχει μαύρα κόπρανα. Αποτυχία της από του στόματος σιδηροθεραπείας μπορεί να οφείλεται σε διάφορες παθήσεις του πεπτικού συστήματος που προκαλούν δυσαπορρόφηση του φαρμάκου, αλλά και σε μη συμμόρφωση του ασθενούς.

Προληπτική χορήγηση σιδήρου από του στόματος συνιστάται σε παιδιά υπανάπτυκτων χωρών, σε εγκύους και σε βρέφη και έχει ενταχθεί σε προγράμματα πρόληψης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.

Η παρεντερική χορήγηση σιδήρου αποτελεί εναλλακτική μορφή της από του στόματος θεραπείας, αλλά είναι ακριβή, επώδυνη και με δυνητικά επικίνδυνες επιπλοκές. Ενδείξεις της αποτελούν: η αποδεδειγμένη δυσανεξία στα από του στόματος σκευάσματα (δισκία ή υγρά), η δυσαπορρόφηση, η απείθεια του ασθενούς και η συνεχιζόμενη σημαντική απώλεια αίματος. Μπορούν να χορηγηθούν ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια χωρίς ιδιαίτερες διαφορές ως προς

το θεραπευτικό αποτέλεσμα ή τις παρενέργειες. Το ποσόν του σιδήρου που πρέπει να χορηγηθεί έτσι ώστε να διορθωθεί η αναιμία, αλλά και να γεμίσουν οι αποθήκες σιδήρου υπολογίζεται από τον τύπο:

$$(15\text{-Hb ασθενούς}) \times \text{σωματικό βάρος} \times 3.$$

Η ενδοφλέβια χορήγηση μπορεί να γίνει είτε με επανειλημμένες εγχύσεις 100 mg ημερησίως με ρυθμό χορήγησης 1 ml/min είτε με χορήγηση μεγαλύτερης ποσότητας (500-2000 mg σε 500ml φυσιολογικού ορού) για 1-3 ημέρες (Total Dose Infusion, TDI) που είναι δημοφιλής κυρίως στην Ευρώπη. Το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο σκεύασμα σήμερα είναι το σύμπλεγμα με σακχαρόζη. Μέχρι προ τινος χρησιμοποιείτο ένα σύμπλεγμα με δεξτράνη το οποίο όμως είχε περισσότερες παρενέργειες. Το σύμπλεγμα με σακχαρόζη προκαλεί σπανιότερα σοβαρές παρενέργειες από εκείνο της δεξτράνης (ιδίως αναφυλακτικές αντιδράσεις). Έχει αναφερθεί επιτυχής αντιμετώπιση με δόσεις εφόδου 7 mg/kg βάρους σώματος (μέχρι 500 mg) σε ενδοφλέβια έγχυση 3,5 ωρών σε αιμορραγία πεπτικού, αλλά και σε νεφροπαθείς όπου δεν επιτρεπόταν μετάγγιση αίματος (40-44).

Οι παρενέργειες της παρεντερικής σιδηροθεραπείας μπορεί να είναι τοπικές και συστηματικές. Οι τοπικές παρενέργειες της ενδομυϊκής χορήγησης είναι πόνος στο σημείο της ένεσης, αποχρωματισμός του δέρματος και ευαισθησία ή διόγκωση των επιχώριων λεμφαδένων, ενώ της ενδοφλέβιας πόνος στη φλέβα, θρομβοφλεβίτιδα αλλά και έξαψη ή μεταλλική γεύση στο στόμα όταν ο ρυθμός υπερβεί τα 100 mg/min. Οι συστηματικές παρενέργειες διακρίνονται σε άμεσες και αψώτερες. Οι άμεσες είναι αναφυλακτοειδής αντίδραση που είναι αρκετά σπάνια (0,6%) αλλά μπορεί να αποβεί θανατηφόρα, υπόταση, κεφαλαλγία, κακουχία, εξάνθημα και ναυτία, ενώ ως αψώτερη περιγράφεται σοβαρή αντίδραση τύπου ορονοσίας με πυρετό, εξάνθημα, λεμφαδενοπάθεια, μυαλγίες και αρθραλγίες (39,45).

Ως προς την ανταπόκριση στη σιδηροθεραπεία πρέπει να σημειωθεί ότι μετά την έναρξη της θεραπείας οι ασθενείς αναφέρουν ταχεία υποχώρηση των μη ειδικών συμπτωμάτων. Πρώτα υποχωρούν η καταβολή και το αίσθημα κόπωσης και σε 8-15 ημέρες υποχωρεί η γλωσσίτιδα, η δυσφαγία και η κοιλωνυχία που αποκαθίστανται πλήρως στους 3 μήνες. Αιματολογικά εμφανίζεται αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων μεταξύ 5-10¹⁵ ημέρας, ενώ η αιμοσφαιρίνη την 3^η εβδομάδα έχει καλύψει το 50% του ελλείμματός της και στους 2 μήνες έχει φθάσει στα φυσιολογικά επίπεδα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lee RG. Iron deficiency and iron deficiency anemia. *In: Wintrobe Clinical Hematology 10th Ed*, Lee RG, Foerster J, Lukens J et al, eds, Lea & Febiger, Philadelphia 1998.
2. Massey AC. Microcytic anemia. Differential diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Med Clin North Am* 1992, 76:549-566.
3. Cook JD. Iron deficiency *In: Textbook of Internal Medicine*, WN Kelly, ed, JB Lippincot Co, Philadelphia 1989.
4. Annibale B, Capurso G, Delle Fave G. The stomach and iron deficiency anaemia: a forgotten link. *Dig Liver Dis* 2003, 35:288-295.
5. Sakabe H, Yagi Y, Kakinoki R, et al. Successful treatment of long standing iron deficiency anemia in adults by eradication of *Helicobacter Pylori*. *Rinsho Ketsueki* 2004, 45:402-404.
6. Ciacci C, Sabbatini F, Cavalirro R, et al. *Helicobacter pylori* impairs iron absorption in infected individuals. *Dig Liver Dis* 2004, 36: 455-460.
7. Al Yunes HM, Rudel T, Brinkmann V, et al. Low iron availability modulates the course of *Chlamydia pneumoniae* infection. *Cell Microbiol* 2001, 3:427-437.
8. Asobayire FS, Adou P, Davidson L, et al. Prevalence of iron deficiency with and without concurrent anemia in population groups with high prevalences of malaria and other infections: a study in Cote d' Ivoire. *Amer J Clin Nutr* 2001, 74:776-782.
9. Britto LL, Barreto ML, Silva Rde C, et al. Risk factors for iron deficiency anemia in children and adolescents with intestinal helminthic infections. *Rev Panama Salud Publica* 2003, 14:422-431.
10. Levi I, Gaspar N, Riesenbunrg K, et al. Iron deficiency anemia related to *ancylostoma duodenale* infection among Ethiopian immigrants to Israel. *Harefuah* 2003, 142:606-608.
11. Reid DW, Withers NJ, Francis L, et al. Iron deficiency in cystic fibrosis: relationship to lung disease severity and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Chest* 2002, 121:48-54.
12. Totin D, Ndugwa C, Mmiro F, et al. Iron deficiency anemia is highly prevalent among human immunodeficiency virus infected and uninfected infants in Uganda. *J Nutr* 2002, 132:423-429.
13. Hillman RS. Iron deficiency and other hypoproliferative anemias, *In Harrison Principles of Medicine 14th Ed*, A.S. Fauci, E Braunwald et al, eds, McGraw-Hill, N York 1998.
14. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001, 131:649S-666S.
15. Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Ann Rev Nutr* 2003, 23:41-58.
16. Lozoff B, De Andraca I, Castillo M, et al. Behavioral and development effects of preventing iron deficiency anemia in healthy fullterm infants. *Pediatrics* 2004, 113:1853.
17. Willis WT, Dallman PR. Impaired control of respiration in iron deficient muscle mitochondria. *Amer J Physiol* 1989, 257:C1080-1085.
18. Youdim MB, Yehuda S. The neurochemical basis of cognitive deficits induced by brain iron deficiency: involvement of dopamine-opiate system. *Cell Molec Biol* 2000, 46:491-500.
19. Garcia-Borreguero D, Odin P, Schwastz C. Restless legs syndrome: an overview of the current understanding and management. *Acta Neurol Scand* 2000, 109:303-317.
20. Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features *J Clin Neurophysiol* 2001, 18:128-147.
21. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004, 79:916-922.
22. Kabakus N, Ayar A, Yoldas TK, et al. Reversal of iron deficiency anemia-induced peripheral neuropathy by iron treatment in children with iron deficiency anemia. *J Trop Pediatr* 2002, 48:204-209.
23. Biousse V, Rucker JC, Vignal C, et al. Anemia and papilledema *Amer J Ophthalmol* 2003, 135:437-446.
24. Scott J, Valentine JA, St Hill CA, et al. Morphometric analysis of atrophic changes in human lingual epithelium in iron deficiency anaemia. *J Clin Pathol* 1985, 38:1025-1029.
25. Osaki T, Ueta E, Arisawa K, et al. The pathophysiology of glossal pain in patients with iron deficiency and anemia. *Am J Med Sci* 1999, 318:324-329.
26. Johansson I, Fagernas C. Effect of iron deficiency anaemia on saliva. *Arch Oral Biol* 1994, 39:51-56.
27. Peghini M, Barade PG, Jean P, et al. Mucous diaphragm of the cervical esophagus. *Med Trop* 1989, 49:343-347.
28. Atmatzides K, Papaziogas B, Pavlidis T, et al. Plummer-Vinson syndrome. *Dis Esophagus* 2003, 16:154-157.
29. Uchida T, Matsumo M, Ide M, et al. The frequency and development of tissue iron deficiency in iron deficiency anemia patients with Plummer-Vinson syndrome. *Rinsho Ketsueki* 1998, 39:1099-1102.
30. Djaldetti M, Fishman P, Hart J. The iron content of finger nails in iron deficient patients. *Clin Sci* 1987, 72:669-672.
31. Hoffbrand V, Pettit JE. Iron deficiency anemia. *In: Color Atlas of Clinical Hematology 3d Ed*, Mosby 2000.
32. Epstein O, Perkin GD, De Bono DP, et al. *Clinical Examination Mosby-Yearbook Europe* 1993.
33. Ahluwalia N, Sun J, Krause D, et al. Immune function is impaired in iron deficient, homebound, older women. *Am J Clin Nutr* 2004, 79:516-521.
34. Patterill MV, Davey-Quinn AP, Gedney JA, et al. Functional iron deficiency, infection and systemic inflammatory response syndrome in critical illness. *Anaesth Intens Care* 2001, 29:473-478.
35. de Silva A, Atukorala S, Weerasinghe I, et al. Iron supplementation improves iron status and reduces morbidity in children with or without upper respiratory tract

- infections: a randomized controlled study in Colombo, Sri Lanka. *Am J Clin Nutr* 2003, 77:234-241.
36. Jason J, Archibald LK, Nwanyanwu OC, et al. The effects of iron deficiency on lymphocyte cytokine production and activation: preservation of hepatic iron but not at all cost. *Clin Exp Immunol* 2001, 126:466-473.
 37. Kuvidibila S, Yu L, Ode D, et al. Effects of iron deficiency on the secretion of interleukin-10 by mitogen-activated and non-activated murine spleen cells. *J Cell Biochem* 2003, 1:90:278-286.
 38. Nchito M, Geissler PW, Mubila L, et al. Effects of iron and multimicronutrient supplementation on geophagy: a two-by-two factorial study among Zambian school-children in Lusaka. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004, 98:218-227.
 39. Σεϊτανίδης Β, Αντωνόπουλος Α, Χριστάκης Ι. Σιδηροπενική αναιμία Στο: Αναιμίες Διάγνωση και θεραπεία, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα 1999.
 40. Faich G, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: safer intravenous iron therapy than iron dextrans. *Am J Kidney Dis* 1999, 33:595-597.
 41. Fishbanne S, Kowalski EA. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. *Semin Dial* 2000, 13:381-384.
 42. Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol* 2004, 76:74-78.
 43. Schroder O, Schrott M, Blumenstein I, et al. A study for the evaluation of safety and tolerability of intravenous high dose iron sucrose in patients with iron deficiency anemia due to gastrointestinal bleeding. *Z Gastroenterol* 2004, 2:663-667.
 44. Scwenk MH, Blaustein DA. Rapid, high dose intravenous iron sucrose therapy in two Jehova Witness patients with severe anemia, iron deficiency and chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2004, 62:116-120.
 45. Hoigne R, Breymann C, Kunzi UP, et al. Parenteral iron therapy: problems and possible solutions. *Schweiz Med Wschr* 1998, 128:528-535.

ΕΞελίξεις...

“Ο ευγενής σκοπός της Χειρουργικής θα είναι να αυτοκαταργηθεί ή να υποκύψει σε άλλες ηπιότερες μορφές θεραπείας, περιοριζόμενη στις κακώσεις που θα συνοδεύουν την ανθρωπότητα μέχρι τέλους” (Καθηγ. Ν. Χρηστέας, 1953).

Αυτό λεγόταν κατά τη “χρυσή εποχή” της χειρουργικής, περίπου τις δύο δεκαετίες μετά το 2ο Παγκόσμιο Πόλεμο, με τις προόδους της αναισθησιολογίας, τον έλεγχο των λοιμώξεων, την ασφάλεια των μεταγγίσεων, τα νέα υλικά και μεθόδους. Την εποχή των μεγάλων εγχειρήσεων για μικρούς καρκίνους και των ακόμα μεγαλύτερων για μεγάλους, των ριζικών επεμβάσεων και των τεταρτεκτομών.

Ήρκεσαν μόλις 40 χρόνια για επαλήθευση! Χειρουργική “ελάχιστης προσπάθειας” και ενδοσκοπική, φαρμακευτική αγωγή (έλκος!), χημειοθεραπείες, λεπτές βελόνες για διάγνωση και αποφυγή εγχείρησης κ.λπ. κ.λπ.

Ευτυχώς... που αναπτύχθηκαν οι μεταμοσχεύσεις!

A.K.

Αιμοχρωμάτωση

X Ματσούκας¹, ΑΓ Γιαλούρης²

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αιμοχρωμάτωση είναι διαταραχή του μεταβολισμού του σιδήρου που έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευσή του στον οργανισμό και την εναπόθεσή του σε όργανα όπως το ήπαρ, το πάγκρεας, η καρδιά, η υπόφυση κ.ά. Μπορεί να οφείλεται σε γενετική βλάβη (ιδιοπαθής) ή να είναι αποτέλεσμα άλλου υποκείμενου αιτίου (δευτεροπαθής). Η αιτιολογική ταξινόμηση της αιμοχρωμάτωσης παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Ο όρος “αιμοχρωμάτωση” χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1889 από τον Von Recklinghausen για να περιγράψει ασθενείς με υπέρχρωση του δέρματος λόγω εναπόθεσης σιδήρου (1). Η πρώτη συστηματική περιγραφή της νόσου με αναφορά στον οικογενή χαρακτήρα της και στην προσβολή εσωτερικών οργάνων που οφείλεται σε εναπόθεση σιδήρου έγινε από τον Sheldon το 1935 (2). Το 1977 οι Simon και συν. (3) έδειξαν ότι η νόσος στην οικογενή μορφή της μεταβιβάζεται κατά τον υπολειπόμενο σωματικό χαρακτήρα και συνδέεται με το χρωμόσωμα 6, ενώ το 1996 οι Feder και συν. (4) εντόπισαν και περιέγραψαν τη συνηθέστερη γονιδιακή βλάβη.

2. ΑΤΙΟΛΟΓΙΑ - ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Όπως ήδη αναφέρθηκε η ιδιοπαθής αιμοχρωμάτωση είναι οικογενής νόσος που μεταβιβάζεται με υπολειπόμενο σωματικό γονίδιο και επομένως πάσχουν οι ομοζυγώτες. Οι ετεροζυγώτες έχουν μερικές φορές εργαστηριακές ενδείξεις αύξησης του σιδήρου, αλλά χωρίς κλινικές επιπτώσεις.

Το πάσχον γονίδιο (HFE) βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6 κοντά στην περιοχή των γόνων HLA (5), πράγμα που ίσως εξηγεί το πολύ ψηλό ποσοστό ανεύρεσης του HLA-A₃ σε αυτούς τους ασθενείς (75% έναντι 30% στο γενικό πληθυσμό). Το γονίδιο HFE ρυθμίζει τη σύνθεση μιας πρωτεΐνης που

ενώνεται με β₂-μικροσφαιρίνη και το προκύπτον σύμπλεγμα τροποποιεί την κυτταρική μεταφορά του σιδήρου συνδεόμενο με τον υποδοχέα της τρανσφερίνης 1 (6). Αναλυτικά ο ρόλος της HFE και η παθογένεια της αιμοχρωμάτωσης παρουσιάζονται σε άλλο άρθρο (βλ. Μεταβολισμός του σιδήρου). Η συνηθέ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Αιτιολογική ταξινόμηση της αιμοχρωμάτωσης

1. Ιδιοπαθής

- 1.1. Οφειλόμενη σε μετάλλαξη του γονιδίου HFE
 - 1.1.1. C282Y/C282Y
 - 1.1.2. C282Y/H63D
 - 1.1.3. Άλλες μεταλλάξεις
- 1.2. Οφειλόμενη σε μετάλλαξη άλλου γονιδίου
 - 1.2.1. Νεανική αιμοχρωμάτωση
 - 1.2.2. Μεταλλάξεις του υποδοχέα της τρανσφερίνης 2
 - 1.2.3. Μεταλλάξεις της φεροπορτίνης 1
 - 1.2.4. Αφρικανική αιμοχρωμάτωση

2. Δευτεροπαθής

- 2.1. Χρόνιες αναιμίες
 - 2.1.1. Μείζων θαλασσαιμία
 - 2.1.2. Σιδηροβλαστική αναιμία
 - 2.1.3. Χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες
 - 2.1.4. Απλαστική αναιμία
 - 2.1.5. Έλλειψη πυροσταφυλικής κινάσης
- 2.2. Ιατρογενής
 - 2.2.1. Επανειλημμένες μεταγγίσεις
 - 2.2.2. Υπερβολική χορήγηση σιδήρου
 - 2.2.3. Μακροχρόνια αιμοδιάλυση
- 2.3. Χρόνια ηπατική νόσος
 - 2.3.1. Όψιμη δερματική πορφυρία
 - 2.3.2. Ηπατίτις C
 - 2.3.3. Ηπατίτις B
 - 2.3.4. Αλκοολική ηπατοπάθεια
 - 2.3.5. Μη αλκοολική στεατοηπατίτις
 - 2.3.6. Μετά από πυλαιοκοιλική αναστόμωση
- 2.4. Άλλες καταστάσεις
 - 2.4.1. Νεογνική υπερφόρτωση με σίδηρο
 - 2.4.2. Ασερουλοπλασμιναιμία
 - 2.4.3. Συγγενής ατρανσφεριναιμία

¹Ειδικεύομενος Ιατρός, ²Δευθυντής Α΄ Παθολογικής Κλινικής Γ.Ν.Α. “Η Ελπίς”

στερη μετάλλαξη του γονιδίου (83% των περιπτώσεων) συνίσταται σε αντικατάσταση ενός μορίου κυστεΐνης στη θέση 282 από τυροσίνη (C282Y) ή σε αντικατάσταση ιστιδίνης στη θέση 63 από ασπαρτικό οξύ (H63D). Στην περίπτωση που υπάρχει η μετάλλαξη C282Y η παραγόμενη πρωτεΐνη δεν μπορεί να ενωθεί με τη β₂-μικροσφαιρίνη διότι απαιτείται η δημιουργία μιας δισουλφιδικής γέφυρας την οποία θα προσέφερε η απουσιάζουσα κυστεΐνη.

Πρέπει πάντως να σημειωθεί πως με την εφαρμογή μεθόδων γενετικής ανάλυσης σε πληθυσμιακές μελέτες αποδείχθηκε ότι δεν εμφανίζουν αξιόλογη υπερφόρτωση με σίδηρο όλοι οι ομοζυγώτες ως προς τη μετάλλαξη C282Y (7). Έτσι μπορούμε να διακρίνουμε τους ομοζυγώτες στις ακόλουθες κατηγορίες:

- α. Παρουσία γενετικής βλάβης χωρίς καμιά άλλη διαταραχή.
- β. Υπερφόρτωση με σίδηρο χωρίς κλινικές εκδηλώσεις.
- γ. Υπερφόρτωση με σίδηρο και ήπιες κλινικές εκδηλώσεις.
- δ. Υπερφόρτωση με σίδηρο που συνοδεύεται από σοβαρή βλάβη οργάνων.

Η μετάλλαξη H63D δεν εμποδίζει την ένωση της πρωτεΐνης με τη β₂-μικροσφαιρίνη και οι ομοζυγώτες της εμφανίζουν μέτρια άθροιση σιδήρου. Αντίθετα οι διπλοί ετεροζυγώτες (C282Y/H63D) συχνά έχουν και κλινικά σημαντική υπερφόρτωση με σίδηρο. Έχουν περιγραφεί όμως και μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια που οδηγούν επίσης σε εκδήλωση αιμοχρωμάτωσης. Τέτοιες μεταλλάξεις αφορούν το γονίδιο της φερροπορτίνης 1 (8), του υποδοχέα 2 της τρανσφερρίνης (9) ή άγνωστης λειτουργικής σημασίας γονίδιο στο χρωμόσωμα 1q (νεανική αιμοχρωμάτωση) (10).

Η νόσος είναι πολύ συχνότερη από όσο κλινικά εκτιμάται. Στις χώρες της βόρειας Ευρώπης υπολογίζεται ότι οι ομοζυγώτες αποτελούν το 0,5% του πληθυσμού, αλλά οι ετεροζυγώτες φθάνουν το 10%. Η γενετική ανωμαλία ανευρίσκεται εξίσου και στα δύο φύλα, αλλά η κλινική εκδήλωση της νόσου είναι πέντε φορές συχνότερη στους άνδρες. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στο ότι οι γυναίκες απαλλάσσονται από το φορτίο σιδήρου λόγω της εμμήνου ρύσεως και των κυήσεων.

Μια διαφορετική και αρκετά σπανιότερη κλινική οντότητα είναι η νεανική αιμοχρωμάτωση που χαρακτηρίζεται από πρωιμότερη έναρξη και βαρύτερη κλινική πορεία.

Η ημερήσια πρόσληψη σιδήρου είναι 1 mg για τους άνδρες και 1,5 mg για τις γυναίκες. Η συνολική ποσότητα σιδήρου στον οργανισμό είναι 3-4 gr (11). Καθημερινά χάνεται από τον οργανισμό μία ποσότητα σιδήρου της τάξεως του 1 mg από τον ιδρώτα,

την απόπτωση κερατινοποιημένων κυττάρων του δέρματος και ίσως και από τον πεπτικό σωλήνα. Κατά την έμμηνο ρύση οι γυναίκες χάνουν επιπλέον 0,5-1 mg ημερησίως. Η καθημερινά λαμβανόμενη τροφή περιέχει 10-20 mg σιδήρου από τα οποία απορροφάται περίπου το 10% ώστε να αντισταθμίζονται οι απώλειες (12). Αν ο προσλαμβανόμενος σίδηρος αυξηθεί για οποιοδήποτε λόγο (αυξημένη απορρόφηση, χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου, πολλαπλές μεταγίσεις) ο οργανισμός δεν διαθέτει μηχανισμούς για να αυξήσει αντίστοιχα την αποβολή του και επομένως ο πλεονάζων σίδηρος αθροίζεται. Ο σίδηρος είναι τοξικός, ιδιαίτερα όταν βρίσκεται ελεύθερος. Προάγει την υπεροξειδωση των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης με συνέπεια σοβαρή βλάβη ή θάνατο του κυττάρου, ενώ παράλληλα διεγείρει τη σύνθεση κολλαγόνου που οδηγεί σε ίνωση των οργάνων. Για το λόγο αυτόν ο οργανισμός φροντίζει να τον έχει πάντα δεσμευμένο με πρωτεϊνικά μόρια, τόσο κατά τη μεταφορά του (τρανσφερρίνη) όσο και κατά την αποθήκευσή του (φερριτίνη).

Η μοριακή διαταραχή στην ιδιοπαθή αιμοχρωμάτωση συνεπάγεται παθολογικά αυξημένη απορρόφηση του σιδήρου από το λεπτό έντερο που μπορεί να φθάσει τα 4 mg την ημέρα (13). Έτσι ο σίδηρος αθροίζεται και τα αποθέματά του αυξάνουν με ρυθμό έως 1gr ετησίως, ώστε σε ένα άτομο μέσης ηλικίας να ξεπερνούν τα 20 gr. Η άθροιση του σιδήρου συνεπάγεται και εναπόθεσή του στα παρεγχυματικά κύτταρα διαφόρων οργάνων, και ιδίως εκείνων που διαθέτουν μεγάλο αριθμό υποδοχέων τρανσφερρίνης - όπως το ήπαρ, το πάγκρεας, η καρδιά και ορισμένοι ενδοκρινείς αδένες - όπου δρα τοξικά (14). Πιθανώς σε αυτή την άθροιση να συμβάλλει και ενός βαθμού παθολογική απελευθέρωση του σιδήρου από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΣ) όπου φυσιολογικά δεσμεύεται. Πράγματι, ενώ στη δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση το ΔΕΣ συγκρατεί σημαντική ποσότητα σιδήρου στην πρωτοπαθή η περιεκτικότητά του σε σίδηρο δεν ξεπερνά τα φυσιολογικά όρια.

Η δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση συνοδεύει χρόνιες αναιμίες που οφείλονται σε μη αποδοτική ερυθροποίηση ή αιμόλυση (κυρίως μεσογειακή ή σιδηροβλαστική) καθώς και παθήσεις του ήπατος (αλκοολική ηπατοπάθεια, χρόνια ηπατίτιδα). Περισσότερο συχνή είναι σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς με τέτοια νοσήματα. Κάθε μονάδα αίματος προσφέρει στον οργανισμό 200-250 mg σιδήρου. Ένας ασθενής που παίρνει 3 μονάδες το μήνα αθροίζει σε ένα χρόνο περίπου 8g, ποσότητα ικανή να δώσει τα πρώτα συμπτώματα. Τέλος, ως σπάνια αιτία αναφέρεται παρατεταμένη, άσκοπη σιδηροθεραπεία. Προ ετών

νοσηλεύσαμε άνδρα 41 ετών με βαρύτατη αιμοχρωμάτωση, ο οποίος έπασχε από αδιάγνωστη, ως τότε, ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία και ελάμβανε συνεχώς επί 21 χρόνια σίδηρο από το στόμα για τη “θεραπεία” της αναιμίας του (15).

3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι ασθενείς παραμένουν για πολλά χρόνια ασυμπτωματικοί. Συνήθως προσέρχονται στο γιατρό σε ηλικία 40-60 ετών αναφέροντας καταβολή, υπνηλία, αρθραλγίες, μείωση της libido, κοιλιακά άλγη ή εκδηλώσεις από την καρδιά (αρρυθμίες, διαταραχές αγωγιμότητας). Αντικειμενικά διαπιστώνεται συνήθως υπέρχρωση του δέρματος και ηπατική διόγκωση. Άλλα πιθανά ευρήματα είναι ατροφία των όρχεων ή πολυαρθρίτιδα που προσβάλλει αρχικά τις μετακαρπιοφαλαγγικές αρθρώσεις και αργότερα τα γόνατα, τα ισχία, τους καρπούς και τους ώμους. Μερικές φορές εμφανίζεται κρίση ψευδοουρικής αρθρίτιδας. Η ηπατική προσβολή προκαλεί αρχικά μόνο μέτρια αύξηση των τρανσαμινασών, αργότερα όμως αναπτύσσεται ίνωση του οργάνου ή κίρρωση. Περίπου 30% των ασθενών με κίρρωση εμφανίζουν τελικά και καρκίνο του ήπατος. Άλλες σοβαρές επιπλοκές της αιμοχρωμάτωσης είναι σακχαρώδης διαβήτης (80%), υπογοναδισμός (100%) και καρδιακή ανεπάρκεια (30%).

Η διάγνωση συχνά διαφεύγει, επειδή ο κλινικός γιατρός δε σκέπτεται τη νόσο. Η υποψία για τυχόν αιμοχρωμάτωση πρέπει να τίθεται σε κάθε στενό συγγενή πάσχοντος, καθώς και σε ασθενείς με ανερμηνευτή ηπατική νόσο ή αρθροπάθεια. Η εργαστηριακή επιβεβαίωση στηρίζεται στην εκτίμηση παραμέτρων που συνδέονται με το μεταβολισμό του σιδήρου, όπως ο κορεσμός τρανσφερρίνης και η φερριτίνη του ορού και περιγράφεται αναλυτικά σε άλλο άρθρο (βλ. Εργαστηριακή διερεύνηση της επάρκειας σιδήρου στον οργανισμό).

Εφόσον υπάρχουν αυξημένες τιμές των παραμέτρων που συνδέονται με το σίδηρο, ο ασθενής υποβάλλεται σε βιοψία ήπατος. Στα αρχικά στάδια ο σίδηρος αθροίζεται αποκλειστικά στα ηπατοκύτταρα με περιπυλαία κατανομή. Αργότερα η εναπόθεση αφορά όλα τα ηπατοκύτταρα, αλλά και τα κύτταρα Kupffer, ενώ εμφανίζεται πυλαία ίνωση που μπορεί να εξελιχθεί σε μικροζώδη κίρρωση. Στο δείγμα του ιστού, εκτός από την ιστολογική εξέταση, πρέπει να γίνεται και προσδιορισμός της συγκέντρωσης σιδήρου. Αν η τιμή είναι αυξημένη, υπολογίζεται ο δείκτης ηπατικού σιδήρου, δηλαδή το πηλίκο της τιμής προς την ηλικία του ασθενούς. Οι ασθενείς με ομό-

ζυγη πρωτοπαθή αιμοχρωμάτωση εμφανίζουν σταθερά τιμές άνω του 2, ενώ σε ετεροζυγώτες και σε πάσχοντες από δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση ή άλλα νοσήματα που οδηγούν σε άθροιση σιδήρου οι τιμές είναι χαμηλότερες. Έμμεσες ενδείξεις εναπόθεσης σιδήρου στο ήπαρ παρέχουν επίσης η αξονική και η μαγνητική τομογραφία.

Αφού τεκμηριωθεί η διάγνωση ο έλεγχος πρέπει να συνεχίζεται για να διερευνηθεί ποια όργανα έχουν ενδεχομένως προσβληθεί από τη νόσο (16) και περιλαμβάνει:

- βιοχημικό και απεικονιστικό έλεγχο του ήπατος με ή χωρίς βιοψία του οργάνου
- μέτρηση γλυκόζης νηστείας και ενδεχομένως καμπύλη ανοχής γλυκόζης
- ακτινογραφίες επώδυνων αρθρώσεων
- καρδιολογικό έλεγχο μόνο σε άτομα με φερριτίνη ορού άνω των 1000 μg/l
- μέτρηση τεστοστερόνης στους άνδρες ή FSH, LH στις γυναίκες
- μέτρηση θυρεοειδικών ορμονών επί κλινικών ενδείξεων.

4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπευτική παρέμβαση προσφέρει σημαντική βοήθεια στον ασθενή εφόσον εφαρμοσθεί έγκαιρα και συνίσταται σε αφαιμάξεις διά βίου. Η αγωγή αυτή εφαρμόζεται σε όλες της περιπτώσεις πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς αιμοχρωμάτωσης, με εξαίρεση βέλβια εκείνες όπου το υπόστρωμα είναι χρόνια αναιμία. Αρχικά ο ασθενής υποβάλλεται σε θεραπεία εφόδου με εβδομαδιαίες αφαιμάξεις, κατά τις οποίες αφαιρούνται κάθε φορά 500 ml αίματος. Για την απαλλαγή του οργανισμού από το συσσωρευμένο κατά τη φάση της έναρξης σίδηρο υπολογίζεται ότι απαιτούνται 40-120 τέτοιες αφαιμάξεις, άρα η θεραπεία εφόδου διαρκεί ένα έως δύομισι χρόνια. Κριτήρια για την ολοκλήρωσή της είναι η σταθεροποίηση του αιματοκρίτη στο 30-35%, της αιμοσφαιρίνης κάτω από 11 g/dl και κυρίως η μείωση του κορεσμού τρανσφερρίνης (<50%) και της φερριτίνης του ορού (<50 ng/ml) (6). Τότε ο ασθενής περνά στη φάση συντήρησης, που αποσκοπεί στην αποφυγή εκ νέου συσσώρευσης του σιδήρου και συνίσταται σε μια αφαιμάξη κάθε 3-4 μήνες.

Σε ασθενείς με χρόνια αναιμία —μεταγγιζόμενους ή μη— ο μόνος τρόπος αποτροπής της άθροισης σιδήρου είναι η συστηματική αγωγή αποσιδήρωσης με δεσφερριζαμίνη. Το φάρμακο χορηγείται σε συνεχή υποδόρια έγχυση, που διαρκεί 12-16 ώρες και οδηγεί κάθε φορά σε αποβολή 10-20 mg σιδήρου από τα

ούρα. Η σύγχρονη χορήγηση βιταμίνης C αυξάνει σημαντικά αυτή την αποβολή, αλλά ενδεχόμενα επιτείνει την καρδιοτοξικότητα του σιδήρου, γι' αυτό και δεν συνιστάται.

Με τις συστηματικές αφαιμάξεις άλλαξε ριζικά η πρόγνωση αυτών των ασθενών και αποτρέπονται όλες οι επιπλοκές εάν δεν έχουν ήδη εγκατασταθεί. Αν όμως υπάρχει ήδη κίρρωση δεν αναστρέφεται και ο κίνδυνος για ανάπτυξη ηπατώματος παραμένει υψηλός, ακόμη και αν επιτευχθεί πλήρης απομάκρυνση του πλεονάσματος σιδήρου. Ο διαβήτης, η υπέρχρωση του δέρματος και οι καρδιακές εκδηλώσεις βελτιώνονται αρκετά με τη θεραπεία. Αντίθετα δεν υπάρχει καμία ανταπόκριση ως προς την αρθροπάθεια και τον υπογοναδισμό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Von Recklinghausen FD. Uber haemochromatose. Tageblatt der (62) Versammlung. Deutsch. Naturforscher und Arzte in Heidelberg 1889, p. 324-325.
2. Sheldon JH. Haemochromatosis. London. Oxford University Press 1935, p. 382.
3. Simon M, Bourel M, Genetet B, et al. Idiopathic hemochromatosis. Demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing. *N Engl J Med* 1977, 297:1017-1021.
4. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class 1-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996, 13:399-409.
5. Olynyk J. Genetic hemochromatosis. *Aust NZJ Med* 1994, 24:711-716.
6. Harrison SA, Bacon BR. Hereditary hemochromatosis: update for 2003. *J Hepatol* 2003, 38:S14-S23.
7. Adams PC. Nonexpressing homozygotes for C282Y hemochromatosis: minority or majority of cases? *Mol Genet Metab* 2000, 71:81-86.
8. Montosi G, Donovan A, Totaro A, et al. Autosomal-dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin gene. *J Clin Invest* 2001, 108:619-623.
9. Roetto A, Totaro A, Piperno A, et al. New mutation inactivating transferrin receptor 2 in hemochromatosis type 3. *Blood* 2001, 97:2555-2560.
10. Roetto A, Totaro A, Cazzola M, et al. Juvenile hemochromatosis locus maps to chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1999, 64:1388-1393.
11. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003, 101:3359-3363.
12. Smith LH Jr. Pumping iron. *West J Med* 1995, 162:370.
13. Lynch SR, Skikne BS, Cook JD. Food iron absorption in idiopathic hemochromatosis. *Blood* 1989, 74:2187-2193.
14. Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, et al. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood* 2003, 102:2670-2677.
15. Χαλεβελάκης Γ, Γαλούρης Α, Οικονομίδης Μ και συν. Ενδιάμεσος β-μεσογειακή αναιμία. Επ' ευκαιρία μιάς περιπτώσεως μετά βαρείας αιμοσιδηρώσεως και αρθρίτιδος. *Νοσοκ Χρον* 1978, 40:412-417.
16. Dooley JS. Diagnosis and management of genetic hemochromatosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002, 15:277-293.

Αγωνίες...

Κάθε επιστημονική εξέλιξη έχει και τις δυνητικά επικίνδυνες ή όλως αμφιλεγόμενες επιπτώσεις.

Από τη Γενετική και τη Μοριακή Βιολογία: κοινωνικοί και εργασιακοί αποκλεισμοί ατόμων, νέα βιολογικά όπλα, νέες μορφές ζωής που μπορεί να ξεπηδήσουν από το δοκιμαστικό σωλήνα, παιδιά ενός γονιού με κλωνοποίηση.

Από τις Ξενομεταμοσχεύσεις: χιμαιρισμοί, ζωνοόσοι στον άνθρωπο.

Από την Παρεμβατική αναπαραγωγή: υπερήλικες μητέρες, παιδιά ομόφυλων γονιών, μεταθανάτιες κυήσεις, επιλογή φύλου και χαρακτηριστικών, παρθενοκυήσεις, επιλεκτικές αμβλώσεις πολλαπλών κυήσεων, διάθεση "άχρηστων" εμβρύων...

Μερικά από τα πολλά...

A.K.

Ηωσινοφιλική Μυϊκή Περιτονίτιδα - Σύνδρομο Shulman - Με την ευκαιρία περιπτώσεως

Μ Παραρά-Μόσχου¹, Αικ Παντελιδάκη², Μ Παραράς³

SUMMARY

PARARA-MOSCHOU M, PANTELIDAKI E, PARARAS M. Eosinophilic fasciitis (SHULMAN'S SYNDROME): A case report. Shulman's syndrome is a rare condition, which characterised by distinct skin symptoms and signs as well as marked peripheral eosinophilia. Differential diagnosis includes paraneoplastic syndromes, blood diseases, collagen-vasculitis syndromes and myositis. Therapeutically prednisone in high doses and cimetidine are administered with satisfactory results. The authors report a case of eosinophilic fasciitis in a 59 year old woman, and review the relative literature. *Nosokomiaka Chronika*, 68, 45-50, 2006.

Key words: Shulman's syndrome, eosinophilic fasciitis, scleroderma like syndrome.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αναφέρουμε γυναίκα, ηλικίας 59 ετών, η οποία έπασχε από σύνδρομο Shulman ή ηωσινοφιλική μυϊκή περιτονίτιδα. Με την ευκαιρία αυτή πραγματοποιείται γενική ανασκόπηση του σπάγιου αυτού συνδρόμου το οποίο εκδηλώνεται με εκσεσημασμένη ηωσινοφιλία στο αίμα, εκτός των δερματικών αλλοιώσεων. Η διαφορική διάγνωση γίνεται μεταξύ παρανεοπλασματικών συνδρόμων, νόσων αίματος, συνδρόμων κολλαγόνου-αγγειίτιδος και μυοσίτιδος. Θεραπευτικώς χορηγείται πρεδνιζόνη και σιμετιδίνη με ικανοποιητικά αποτελέσματα. **Νοσοκ. Χρονικά**, 68, 45-50, 2006.

Λέξεις ευρετηρίου: Σύνδρομο Shulman, ηωσινοφιλική μυϊκή περιτονίτιδα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Shulman και συν. (1974) περιέγραψαν 2 περιπτώσεις, που προσομοιάζαν με σκληροδερμία. Σ' αυτές συνυπήρχε ηωσινοφιλία στο αίμα και υπεργαμμασφαιριναιμία. Στη δημοσίευση κυριαρχούσε βάσιμη απορία, αν, πράγματι, επρόκειτο περί νέου συνδρόμου ή προσταδίου εξελικτικής συστηματικής σκληροδερμίας. Από τη συμπτωματολογία της σκληρο-

δερμίας απουσίαζαν το φαινόμενο Raynaud, οι τηλεαγγειεκτασίες και η συμμετοχή των σπλάχνων (π.χ. η επιβράδυνση της κινητικότητας του οισοφάγου). Εξάλλου, η θεαματική ανταπόκριση των αρρώστων, μετά από χορήγηση κορτιζόνης, δεν συνηγορούσε στη διάγνωση της σκληροδερμίας. Ιστολογικώς και στις δύο περιπτώσεις επικρατούσε η φλεγμονή της μυϊκής περιτονίας και η πάχυνση αυτής (1).

Τον όρο "ηωσινοφιλική φλεγμονή της μυϊκής περιτονίας" ή ηωσινοφιλική μυϊκή περιτονίτιδα τον υποστήριξαν, αργότερα, ο Barnes και συν. (1979). Αποφασιστικό ρόλο στην ονομασία είχε παίξει η συνυ-

¹Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιμοδοσίας, Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»,
²Παθολογοανατόμος, Διευθύντρια Παθολογοανατομείου, Νοσοκομείου
«Ο Ευαγγελισμός», ³Παθολόγος

πάρχουσα εντυπωσιακή ηωσινοφιλία στο αίμα και στη φλεγμαίνουσα μυϊκή περιτονία και το υποδερμάτιο πέταλο (2). Μεταγενέστερες, όμως, μελέτες παρομοίων περιπτώσεων δεν ανέφεραν, ως σταθερόν εύρημα, την ηωσινοφιλία στη φλεγμονώδη διήθηση της μυϊκής περιτονίας (3). Το σύνδρομο Shulman, μολονότι θα μπορούσε να χαρακτηριστεί, ως αντίδραση υπερευαισθησίας και αυτοάνοση διαδικασία, παραμένει αγνώστου αιτιολογίας (2,4).

Στατιστικώς στη βιβλιογραφία αναφέρεται, ότι, σε ποσοστό ως 50%, οι άρρωστοι, πριν εκδηλώσουν το σύνδρομο Shulman, έχουν υπερεντατικώς γυμνασθεί για αρκετό χρονικό διάστημα. Επ' αυτού στηρίχθηκαν ο Shulman και οι συνεργάτες του και διατύπωσαν την άποψη, ότι το ομώνυμο σύνδρομο οφείλονταν σε υπερευαισθησία του μυϊκού ιστού, όπου οι συνέπειές της είχαν επιταχυνθεί από τις επίπονες γυμναστικές ασκήσεις (1).

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Γυναίκα, 59 ετών, καθηγήτρια αγγλικής γλώσσας, έπειτα από περίοδο εντατικής γυμναστικής για απώλεια βάρους, παρουσίασε (Αύγουστος 2004) μικρής διάρκειας ήπιον οίδημα σφυρών, χωρίς λοιπά στοιχεία φλεγμονής. Εργατηριακώς συνυπήρχε ηωσινοφιλία στο αίμα (27%). Η κλινικοεργαστηριακή εικόνα αποδόθηκε σε αλλεργική αντίδραση, έναντι αγνώστου αλλεργιογόνου. Η άρρωστη, εξάλλου, ήταν γνωστό αλλεργικό άτομο με εμφανίσεις παροδικού κνιδωτικού εξανθήματος, οσάκις έπινε αγελαδινό γάλα ή ερχόταν σε επαφή με θαμνώδη σπάρτα.

Τον Οκτώβριο 2004 είχε βραχείας διάρκειας επεισόδιο βρογχοσπάσμου, χωρίς πυρετική κίνηση, το οποίο υπεχώρησε μετά από λήψη βρογχοδιασταλτικών. Παρόμοια επεισόδια παρουσίαζε από παιδικής ηλικίας, καθ' υποτροπήν (άνοιξη - φθινόπωρο).

Σε εξέταση βρογχοκυψελιδικού εκκρίματος βρέθηκε ηωσινοφιλία και υψηλή τιμή του δείκτη αECP που είναι ειδική κατιονική πρωτεΐνη των ηωσινοφίλων (5). Η ανοσοσφαιρίνη IgE ήταν φυσιολογική.

Το τελευταίο 10ήμερο του Δεκεμβρίου 2004 η άρρωστη παραπονέθηκε για γενικευμένο κνησμό (ιδίως τις νυκτερινές ώρες), τριχόπτωση και αρθραλγίες μικρών και μεγάλων αρθρώσεων. Επίσης εντός του τελευταίου 4μήνου είχε απολέσει 10 kg από το σωματικό της βάρος, ενώ η σίτισή της ήταν κανονική.

Κατά την αντικειμενική εξέταση παρουσίαζε: αλταντοειδή εξοίδηση των δακτύλων των άκρων χειρών, χωρίς λοιπά φλεγμονώδη φαινόμενα και συμμετρικές δερματικές αλλοιώσεις στους βραχίονες και στα αντιβράχια (κυρίως στις πρόσθιες αυτών επιφά-

νειες), ως και διαχύτως στον τράχηλο, τον δεξιό υπερκλείδιο βόθρο και το δεξιό άνω τμήμα του προσθίου θωρακικού τοιχώματος, μέχρι των ορίων του συστοίου μαστού.

Οι πάσχουσες περιοχές του δέρματος είχαν χροιά ελαφρώς ερυθματώδη, υπήρχε ρυτίδωση της επιφανείας του πάσχοντος δέρματος, ιδιαίτερα κατά μήκος των επιπολής φλεβικών αγγείων με εμβασύνσεις (ως φλοιός πορτοκαλιού). Ψηλαφητικώς γίνονταν αισθητή τραχύτης, υπόσκληρη σύσταση και ευαισθησία στο αλλοιωμένο δέρμα. Υπήρχε αδυναμία ανέλκυσης και διαχωρισμού των πασχουσών περιοχών του δέρματος από τους υποκείμενους μυς.

Εργαστηριακώς, εκτός της ηωσινοφιλίας στο αίμα, είχε προστεθεί θρομβοπενία (αιμοπετάλια 40-50.000 κ.κ.χ.), νορμόχρωμη - νορμοκυτταρική αναιμία (Ht 34%) και μέτρια αύξηση της ΤΚΕ (70mm την 1η ώρα) (Πίνακας). Συνεστήθη βιοψία δέρματος - μυός - αγγείου από πάσχουσα περιοχή του βραχίονος (Εικόνα 1). Η διαφοροδιάγνωση περιορίστηκε μεταξύ εντοπισμένης σκληροδερμίας, ηωσινοφιλικής περιτονίτιδος και ηωσινοφιλικής μυοσίτιδος.

Στην άρρωστη χορηγήθηκε υψηλή δόση μεθυλπρεδνιζολόνης, αμέσως μετά τη λήψη του βιοψικού υλικού.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία ήταν κλινικοεργα-

ΠΙΝΑΚΑΣ. Με παθολογικά ευρήματα

Αύγουστος 2004

Ht: 45%

Λ: 5000 κ.κ.χ.

(Π: 43%, H: 27%, Λ: 24%, M: 6%) απόλυτος αριθμός ηωσινοφίλων 1350/μL

ΑΜΠ: 220.000 κ.κ.χ.

ΤΚΕ: 16mm 1^η ώρα

Δεκέμβριος 2004

Ht: 34%

ΔΕΚ: 1%

Λ: 6000 κ.κ.χ.

(Π: 48%, H: 20%, Λ: 26%, M: 6%)

ΑΜΠ: 50.000 κ.κ.χ.

ΤΚΕ: 70mm 1^η ώρα

Απρίλιος - Μάιος - Ιούνιος 2005

Ht: 40-42%

ΔΕΚ: 1%

Λ: 10.500 - 11.000 κ.κ.χ.

(Π: 68%, H: 1-2%, Λ: 24%, M: 6%)

ΑΜΠ: 220.000 κ.κ.χ.

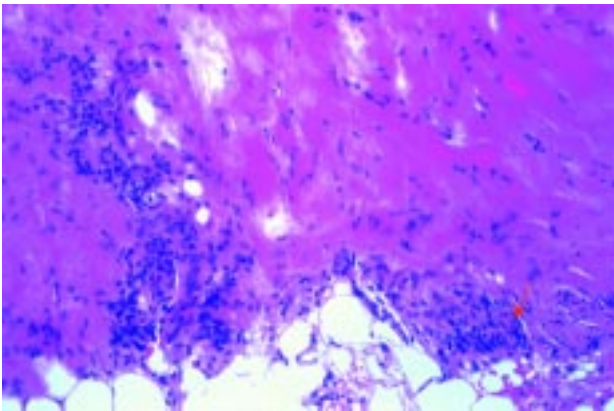
ΤΚΕ: 10mm 1^η ώρα

BAL

Επικράτηση ηωσινοφίλων σε ποσοστό 32% (φ.τ. 1)

ANA: θετικά σπικτός φθορισμός, 1:320

αECP: 115μg/L (φ.τ. <15)



Εικόνα 1. Κατά την ιστολογική εξέταση του δέρματος διακρίνονται τα ηωσινόφιλα στη φλεγμαίνουσα περιοχή.

στηριακώς θετική και άμεση. Έκτοτε λαμβάνει δόση συντηρήσεως 4mg/24ωρο, μετά από προοδευτική, εντός 6μήνου, μείωση της αρχικής δόσεως. Ευρίσκεται σε ύφεση από απόψεως δερματικών βλαβών με φυσιολογική εργαστηριακή εικόνα και βεβαίως παρακολουθείται.

Στο ατομικό αναμνηστικό της, η άρρωστη ανέφερε, εκτός της αλλεργικής της διαθέσεως και των υποτροπών βρογχικού άσθματος, αμυγδαλεκτομή, σκωληκοειδεκτομή και εκκολπώματα στη νηστίδα.

Στο κληρονομικό αναμνηστικό της αρρώστου αναφερόταν εκκολπωματική νόσος του παχέος εντέρου στον πατέρα της, ως και αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. Η μητέρα της είχε στίγμα μεσογειακής αναιμίας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η προκειμένη περίπτωση είναι σπάνια και ενδιαφέρουσα, αφού στην προσιτή βιβλιογραφία υπάρχουν λίγες αναφορές (4-7).

Το σύνδρομο Shulman προσβάλλει εξίσου και τα δύο φύλα. Παρουσιάζεται μικρή υπεροχή στις γυναίκες, μέσης ηλικίας (30-60 ετών). Σποραδικώς αναφέρονται και περιπτώσεις σε παιδιά. Η ακριβής αιτιολογία του συνδρόμου, ως ελέγχθη, παραμένει ακόμη άγνωστη. Υπάρχει υπόνοια εμπλοκής ανωμάλου ανοσολογικής αντίδρασης, αν συνεκτιμηθούν η συνοδός υπεργαμμασφαιριναιμία και τα ενίοτε θετικά ANA και RF. Ενοχοποιούνται, ακόμη, ορισμένες τοξικές ουσίες, φάρμακα, περιβαλλοντικοί και λοιμογόνοι παράγοντες (8).

Η έρευνα του συνδρόμου Shulman, από απόψεως παθολογικής φυσιολογίας, έχει, *in vitro*, αποκαλύψει

ότι οι ινοβλάστες της πασχούσης μυϊκής περιτονίας, ίσως ενεργοποιούμενοι από την αποκοκκίωση των ηωσινοφίλων, παράγουν υπερβολική ποσότητα mRNA για τους τύπους I, II και IV του κολλαγόνου, σε σύγκριση με εκείνους του υγιούς δέρματος. Οι ινοβλάστες, επίσης, της μυϊκής περιτονίας εκφράζουν τους TGF-βήτα I (transforming growth factor) και mRNA αυξητικό παράγοντα του συνδετικού ιστού, οι οποίοι είναι δυνατόν να εξηγήσουν την κλινική εικόνα της ίνωσης. Μετά από κορτιζοθεραπεία, επίσης, έχει παρατηρηθεί, ότι επανέρχονται εντός των φυσιολογικών ορίων οι παθολογικώς αυξημένες τιμές των TGF-βήτα I και ιντερλευκίνης 5 (2,9).

Σε άλλες μελέτες απεδείχθη, ότι στη φλεγμονή της μυϊκής περιτονίας είχαν συγκεντρωθεί αυξημένος αριθμός CD8 T-λεμφοκυττάρων, μακροφάγων και λίγων ηωσινοφίλων (10-12). Εξ αυτού πιθανολογήθηκε τοξική ανοσοαντίδραση, σε απάντηση λοιμογόνων ή περιβαλλοντικών παραγόντων (13). Υπέρ της διαγνώσεως του συνδρόμου Shulman ή της ηωσινοφιλικής μυϊκής περιτονίτιδας στην περιγραφείσα περίπτωση συνηγορεί η ταυτόσημη, προς τα διεθνώς αναφερόμενα, κλινικοεργαστηριακή εικόνα της αρρώστου, ήτοι: - εμφάνιση του συνδρόμου μετά από εξαντλητική γυμναστική για μακρύ χρονικό διάστημα, κατά τόπους δερματικές αλλοιώσεις και συμβατή προς το σύνδρομο ιστολογική εικόνα, γενική συμπτωματολογία (κνησμός, καταβολή δυνάμεων, απώλεια βάρους, τριχόπτωση) αντίστοιχη προς την αναφερόμενη στη βιβλιογραφία. Εργαστηριακή εικόνα με ηωσινοφιλία στο αίμα, αναιμία, θρομβοπενία, και ANA θετικά (1:320, στικτού φθορισμού). Η μέτρια αύξηση της ΤΚΕ συνεβάδιζε πιθανώς με την απουσία υπεργαμμασφαιριναιμίας.

Η διαφορική διάγνωση θα γίνει από το σύνδρομο της ηωσινοφιλικής μυαλγίας, κατόπιν λήψεως του θρεπτικού συμπληρώματος L-tryptophan (13,15), από τοξική δράση νοθευμένου ελαιολάδου, από τοξική δράση διαφόρων φαρμάκων (φαινυτοΐνη, τριχλωραιθυλένιο, αντιφυματικά, ηπαρίνη υποδορίως).

Η ομάδα των συνδρόμων αυτών, καίτοι προσομοιάζει σε πολλά σημεία κλινικοεργαστηριακώς και ιστοπαθολογικώς προς το σύνδρομο Shulman, εν τούτοις διαφέρει στα ακόλουθα:

Στο δέρμα εμφανίζεται δερμογραφισμός, κνίδωση, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, εναποθέσεις βλεννίνης, αλωπεκία. Ιστολογικώς η εικόνα στην ηωσινοφιλική μυαλγία δείχνει προσβολή όλων των στοιβάδων του δέρματος, συμπεριλαμβανομένου και του υποδορίου λίπους. Στην ηωσινοφιλική περιτονίτιδα η προσβολή αφορά στο υποδερμάτιο πέταλο ή υποδερμίδα.

Συνυπάρχουν νευρομυϊκές διαταραχές: μυαλγία/

μυοπάθεια - σοβαρής μορφής κράμπες - περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια - διανοητική σύγχυση. Συμμετέχει το καρδιοαναπνευστικό σύστημα με πνευμονίτιδα, δυσλειτουργία των αναπνευστικών μυών, πνευμονική υπέρταση. Εκδηλώνεται σοβαρό αίσθημα κοπώσεως, αυξημένος περισταλτισμός του ΓΕΣ και σύνδρομο Sjögren (7). Εργαστηριακώς αποκλύπτεται αύξηση της αλδολάσης και LDH στον ορό του αίματος, καθώς και παθολογική ηπατική βιολογία (16).

Από παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις νεοπλασίας (συμπαγή καρκινώματα μαστού και προστάτου μιμούνται παρόμοια εικόνα συνδρόμου Shulman) ή αιματολογικών νοσημάτων (Non-Hodgkin's και Hodgkin's λεμφωμάτων, χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας, μυελομονοκυτταρικής λευχαιμίας, μυελοϋπερπλαστικού συνδρόμου και μονοκλωνικής γαμμαπάθειας) (17,18).

Από χρόνια νόσο του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή.

Από την εντετοπισμένη μορφή σκληροδερμίας (morphaea), σαν διακριτής ποικιλίας του συνδρόμου Shulman (19-21).

Η κλασική κλινική εικόνα του συνδρόμου Shulman αρχίζει με επώδυνη ή ευαίσθητη στην ψηλάφηση εξοίδηση του δέρματος, ιδιαίτερα στις πρόσθιες επιφάνειες των σκελών (88%), το πρόσωπο και σε περιοχές του κορμού (22,23,26).

Μπορεί να συνυπάρχει σύνδρομο καρπιαίου σωλήνος (20%) (24).

Βαθμιαίως η, ως άνω, συμπτωματολογία περιορίζει τις κινήσεις των άκρων. Εκτός από τη συμμετοχή της μυϊκής, κυρίως, περιτονίας μπορεί να προσβληθούν οι τένοντες (με εμφάνιση τενοντίτιδος 20%), οι αρθρικοί υμένες και τελικώς οι υποκείμενοι μύες. Η επερχόμενη στη συνέχεια πάχυνση και σκλήρυνση της μυϊκής περιτονίας ενδέχεται να προκαλέσει δευτεροπαθή, μόνιμη συνολική των μυών.

Η γενική συμπτωματολογία περιλαμβάνει αίσθημα κοπώσεως, απώλεια βάρους και τριχόπτωση. Μολονότι η μυϊκή ισχύς είναι ακμαία, παρουσιάζονται μυαλγίες και αρθρίτιδες (40%). Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί βιβλιογραφικώς και συνύπαρξη συνδρόμου Sjögren, διηθήσεις στους πνεύμονες, πλευρίτιδα, καρδιακή δυσλειτουργία και περιφερική πολυνευροπάθεια (2,3,6,25).

Εργαστηριακώς κυριαρχεί η ηωσινοφιλία (80-90%) στο αίμα με αύξηση των ηωσινοφίλων 10-40%. Επίσης ανευρίσκεται υπεργαμμασφαιριναιμία, θρομβοπενία, σπανίως απλαστική αναιμία (10%) ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και αυξημένα ΤΚΕ (60-80%). Τελευταίως δημοσιεύθηκαν περιπτώσεις με κυκλοφο-

ρία στο αίμα ανοσοσυμπλεγμάτων, με αύξηση των επιπέδων της ιντερλευκίνης-5 και κυκλοφορία αντισωμάτων προς αυτήν. Ενίοτε στους αρρώστους παρουσιάζονται θετικά ANA και RF (27,28,31).

Η μαγνητική τομογραφία αποδεικνύει την πάχυνση της μυϊκής περιτονίας και τα σημεία της αυξημένης έντασης των επιπολής μυϊκών ινών, σε συσχέτιση με τη φλεγμονή. Έτσι προσδιορίζεται επακριβώς η θέση, που θεωρείται καταλληλότερη για λήψη βιοψικού υλικού, το οποίο σε τελευταία ανάλυση επιβεβαιώνει ή απορρίπτει τη διάγνωση του συνδρόμου Shulman (14,29).

Η ιστολογική εικόνα της μυϊκής περιτονίας στο τυπικό σύνδρομο Shulman την παρουσιάζει ομοιογενή και αυξημένου πάχους. Εντός αυτής έχουν διεισδύσει διηθήσεις λεμφοκυττάρων, κατά τόπους ηωσινοφίλων, πλασματοκυττάρων και ιστιοκυττάρων. Οι υποκείμενοι σκελετικοί μύες εμφανίζουν σημεία εκφύλισης των μυϊκών ινών, έντονη φλεγμονώδη αντίδραση με συγκέντρωση ηωσινοφίλων, ως και ουλοποίηση. Στις περισσότερες των περιπτώσεων ο λιπώδης ιστός δεν συμμετέχει και δεν είναι παθογνωμονικός. Τα διαχωριστικά, μόνον, ινώδη διαφράγματα των λοβίων του λίπους εμφανίζονται ομοιογενή, παχύτερα, ωχρότερα και πιο υαλώδη, από ό,τι φυσιολογικώς. Άλλοτε, όμως, το κολλαγόνο στο βαθύτερο δίκτυο του χορίου εμφανίζεται ωχρό και ομοιογενές και το υποδόριο λίπος αντικαθίσταται στο σύνολό του από ομοιογενές παχύ κολλαγόνο. Το τελευταίο επεκτείνεται οριζοντίως, περιέχει λίγους ινοβλάστες και τελικώς συγχωνεύεται με τη μυϊκή περιτονία (30).

Ουσιώδης είναι η νοσηρότητα από το σύνδρομο Shulman στο τελικό στάδιο της ινώσεως, λόγω σκλήρυνσης του δέρματος και συνολικής των αρθρώσεων (55-75%), επερχόμενης αρθρίτιδος, νευροπαθειών και μυοσίτιδος. Άσχημη πρόγνωση επιφυλάσσεται στους αρρώστους με συνοδό απλαστική αναιμία.

Θεραπευτικώς στο σύνδρομο Shulman ευεργετική επίδραση έχει η πρεδνιζόνη σε μεγάλη δόση, ενώ αμφίβολη παραμένει η δράση της σιμετιδίνης (H₂-ανταγωνιστής) (32). Έχει δοκιμαστεί η ιντερφερόνη-α μόνη ή σε συνδυασμό με υδροξυουρία (33,34). Οι υποτροπές και οι αυτοϊάσεις (μετά 3-5 έτη) δεν αποκλείονται στο σύνδρομο Shulman.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΔΕΡΜΑΤΟΣ - ΜΥΟΣ - ΑΓΓΕΙΟΥ

ΔΕΡΜΑ: Μικρή λέπτυνση της επιδερμίδος. Κολλαγόνες δεσμίδες του χορίου με διάσταση και εναπόθεση Alcian blue (+) βλενωδούς υλικού μεταξύ των. Επέκταση των κολλαγόνων δεσμίδων του χορίου προς τον υποδόριο ιστό. Άνοδος, εγκλωβισμός και ήπια

ατροφία των εξαρτημάτων του δέρματος. Παχυτοίχωματικά μικρά αγγεία στο χόριο και τον υποδόριο ιστό με υπερπλασία του ενδοθηλίου. Ήπια περιαγγειακή χρόνια φλεγμονή με ελάχιστα πολυμορφοπύρηννα και σπάνια ηωσινόφιλα. Ήπια διάμεση φλεγμονή στο εν τω βάθει δικτυωτό χόριο και υποδόριο ιστό.

Πυκνός ινώδης συνδετικός και συνδετικολιπώδης ιστός από υποδόριο ή μυϊκή περιτονία με ικανή πάχυνση, υαλοειδοποίηση και μέτρια, διάχυτη και περιαγγειακή μεικτή φλεγμονή με σπανιότατα ηωσινόφιλα.

Γραμμωτός μυς δεν περιλαμβάνεται στο αποσταλέν υλικό.

Ανοσοφθορισμός: Λεπτή γραμμοειδής εναπόθεση C₃ και IgG στο χοριοεπιδερμικό όριο και εναπόθεση ινωδογόνου στο τοίχωμα των μικρών αγγείων του χορίου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Σκληροατροφικές και αγγειακές αλλοιώσεις δέρματος και μυϊκής περιτονίας, ενδεικτικές αυτοάνοσου νοσήματος, με πιθανή πρόσφατη αποδραμούσα οξεία αγγειακή βλάβη. Ευρήματα συμβατά με σύνδρομο Shulman (πιθανή κλινική διάγνωση), όχι, όμως, απολύτως ειδικά στο αποσταλέν υλικό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Shulman LE. Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia: a new syndrome? (abstract) *J Rheumatol* 1974, 1(suppl.abstr.):46.
2. Barnes L, Rodman GP, Medsger TA, et al. Eosinophilic fasciitis. A pathologic study of twenty cases. *Am J Pathol* 1979, 96:493-507.
3. Helfman T, Falanga V. Eosinophilic fasciitis. *Clin Dermatol* 1994, 12:449-455.
4. Moutsopoulos HM, Webber BL, Pavlidis NA, et al. Diffuse fasciitis with eosinophilia. A clinicopathologic study. *Am J Med* 1980, 68:701-709.
5. Slifman NR, Loegering DA, McKean DJ, et al. Ribonuclease activity associated with human eosinophil-derived neurotoxin and eosinophilic cationic protein. *J Immunol* 1986, 137:2913-2917.
6. Lars EF, Shapiro M, Wolfe T, et al. Eosinophilic fasciitis and eosinophilic cellulitis in a patient with abnormal circulating clonal T cells: Increased production of interleukin 5 and inhibition by interferon alfa. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49:1170-1174.
7. Lakhanpal S, Ginsburg WW, Michet CJ, et al. Eosinophilic Fasciitis: Clinical Spectrum and Therapeutic Response in 52 Cases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1988, 17:221-231.
8. Ανδρεάδης Ε, Σκρεπετού Κ, Δημουλά Α, κ.ά. Περι-

γραφή περιπτώσεως ηωσινοφιλικής περιτονιίτιδος με σπλαγχνική συμμετοχή. *Νοσολογικά* 1993, 55:109-112.

9. Waller PA, Clauw D, Cupps T, et al. Fasciitis (not scleroderma) following prolonged exposure to an organic solvent (trichloroethylene). *J Rheumatol* 1994, 21:1567-1570.
10. Owen WF, Rothenberg ME, Petersen J, et al. Interleukin 5 and phenotypically altered eosinophils in the blood of patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *J Exp Med* 1989, 170:343-348.
11. Schrezenmeier H, Thone SD, Tewald F, et al. Interleukin-5 is the predominant eosinophilopoietin produced by cloned T lymphocytes in hypereosinophilic syndrome. *Exp Hematol* 1993; 21:358-365.
12. Cogan E, Schandene L, Crusiaux A, et al. Clonal proliferation on type 2 helper T cells in a man with hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 1994, 330:535-538.
13. Brugnoli D, Airo P, Rossi G, et al. A case of hypereosinophilic syndrome is associated with the expansion of a CD₃-CD₄⁺ T-cell population able to secrete large amounts of interleukin-5. *Blood* 1996, 87:1416-1422.
14. Hamilton ME. Eosinophilic fasciitis associated with L-tryptophan ingestion. *Ann Rheum Dis* 1991, 50:55-56.
15. Gordon ML, Lebowitz MG, Phelps RG, et al. Eosinophilic fasciitis associated with tryptophan ingestion. A manifestation of eosinophilia-myalgia syndrome. *Arch Dermatol* 1991, 127:217-220.
16. Jakobs M. Eosinophilic fasciitis, reactive hepatitis and splenomegaly. *Arch Intern Med* 1985, 145:162-163.
17. Shulman LE, Hoffman R, Dainiak N, et al. Antibody mediated aplastic anemia and thrombocytopenic purpura in diffuse eosinophilic fasciitis. *Arthr Rheum* 1979, 22(suppl):659.
18. Khanna D, Verity A, Grossman JM. Eosinophilic fasciitis with multiple myeloma: a new haematological association. *Ann Rheum Dis* 2002, 61:1111-1112.
19. Torres VM, George WM. Diffuse eosinophilic fasciitis. A new syndrome or variant of scleroderma? *Arch Dermatol* 1977, 113:1591-1593.
20. Fleischmajer R, Jacotot AB, Shore S, et al. Scleroderma, eosinophilia and diffuse fasciitis. *Arch Dermatol* 1978, 114:1320-1325.
21. Hulshof MM, Boom BW, Dijkmans BA. Multiple plaques of morphea developing in a patient with eosinophilic fasciitis. *Arch Dermatol* 1992, 128:1128-1129.
22. Doyle JA, Ginsburg WW. Eosinophilic fasciitis. *Med Clin North Am* 1989; 73:1157-1166.
23. Michet CJ, Doyle JA, Ginsburg WW. Eosinophilic fasciitis. Report of 15 cases, Mayo Clinic Proc. 1981, 56:27-34.
24. Wollheim FA, Lindstrom CG, Eiken O. Eosinophilic fasciitis complicated by carpal tunnel syndrome. *J Rheumatol* 1981, 8:856-860.
25. Abeles M, Belin DC, Zurier RB. Eosinophilic fasciitis. A clinico-pathologic study. *Arch Intern Med* 1979, 139:586-588.

26. Spinner RJ, Ginsburg WW, Lie JT, et al. Atypical eosinophilic fasciitis localized to the hands and feet: a report of four cases. *J Rheumatol* 1992, 19:1141-1146.
27. Roboz GJ, Rafii S. Interleukin-5 and the regulation of eosinophilic production. *Curr Opin Hematol* 1999, 6:164-168.
28. Nishiya K, Tanimoto N, Hashimoto K, et al. Serum and synovial fluid levels of interleukin-5 in a patient with eosinophilic fasciitis. *Ann Rheum Dis* 1996, 55:935-936.
29. al-Shaikh A, Freeman C, Auruch L, et al. Use of magnetic resonance imaging in diagnosing eosinophilic fasciitis: report of two cases. *Arthr Rheum* 1994, 37:1602-1608.
30. Kent LT, Cramer SF, Moskowitz RW. Eosinophilic fasciitis: clinical, laboratory and microscopic considerations. *Arthr Rheum* 1981, 24:677-683.
31. Seibold JR, Rodnan GP, Medsger TA, et al. Circulating immune complexes in eosinophilic fasciitis. *Arthr Rheum* 1982, 25:1180-1185.
32. Solomon G, Barland P, Rifkin H. Eosinophilic fasciitis responsive to cimetidine. *Ann Intern Med* 1982, 97:547-549.
33. Butterfield JH, Gleich GJ. Interferon-alpha treatment of six patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1994, 121:648-653.
34. Demiroglu H, Dundar S. Combination of interferon-alpha and hydroxyurea in the treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 1997, 97:928-930.

Μαύρες (στην κυριολεξία) σελίδες...

Όλες οι χώρες και οι λαοί έχουν κάποιους “σκελετούς”, στα ντουλάπια της ιστορίας τους που δεν πρέπει να ξεχνιούνται για να μην επαναλαμβάνονται - τουλάχιστον με την ίδια μορφή ... Ιερά Εξέταση, δουλεμπόριο, αποικιακοί πόλεμοι, ολοκαύτωμα...

Στις ΗΠΑ μεταξύ 1880 και 1960 τουλάχιστον 4700 μαύροι δολοφονήθηκαν με λυντσάρισμα, συχνά για ασήμαντους λόγους. Στις πιο “πολιτισμένες” περιπτώσεις, το θύμα απλώς απαγχονιζόταν από ένα δέντρο σε κοινή θέα αλλά με παρουσία “τοπικών παραγόντων” (δικηγόρων ή τραπεζιτών) που εμπόδιζαν άλλες βαρβαρότητες. Άλλοτε όμως το κρέμασμα γινόταν μετά από φοβερά βασανιστήρια. Σε όλες τις περιπτώσεις υπήρχε δημόσια αναγγελία για προσέλευση θεατών και οργανώνονταν και ... εκδρομές από μακριά για ευρύτερη συμμετοχή!

L. Litwack, 1999
“Without Sanctuary”

A.K.

The Lancet

Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial

Stephen Tyring, Alice Gottlieb, Kim Papp, Ken Gordon, Craig Leonardi, Andrea Wang, Deepa Lalla, Michael Woolley, Angelika Jahreis, Ralph Zitnik, David Cella and Prof Ranga Krishnan

Background Psoriasis has substantial psychological and emotional effects. We assessed the effect of etanercept, an effective treatment for the clinical symptoms of psoriasis, on fatigue and symptoms of depression associated with the condition.

Methods 618 patients with moderate to severe psoriasis received double-blind treatment with placebo or 50 mg twice-weekly etanercept. The primary efficacy endpoint was a 75% or greater improvement from baseline in psoriasis area and severity index score (PASI 75) at week 12. Secondary and other endpoints included the functional assessment of chronic illness therapy fatigue (FACIT-F) scale, the Hamilton rating scale for depression (Ham-D), the Beck depression inventory (BDI), and adverse events. Efficacy analyses were based on the allocated treatment. Analyses and summaries of safety data were based on the actual treatment received. This study is registered with ClinicalTrials.gov with the identifier NCT00111449.

Findings 47% (147 of 311) of patients achieved PASI 75 at week 12, compared with 5% (15 of 306) of those receiving placebo ($p < 0.0001$; difference 42%, 95% CI 36-48). Greater proportions of patients receiving etanercept had at least a 50% improvement in Ham-D or BDI at week 12 compared with the placebo group; patients treated with etanercept also had significant and clinically meaningful improvements in fatigue (mean FACIT-F improvement 5.0 vs 1.9; $p < 0.0001$, difference 3.0, 95% CI 1.6-4.5). Improvements in fatigue were correlated with decreasing joint pain, whereas improvements in symptoms of depression were less correlated with objective measures of skin clearance or joint pain.

Interpretation Etanercept treatment might relieve

fatigue and symptoms of depression associated with this chronic disease.

The Lancet 2006; **367**:29-35

Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review

Dr T Jefferson, V Demicheli, D Rivetti, M Jones, C Di Pietrantonj and A Rivetti

Background Use of antivirals is recommended for the control of seasonal and pandemic influenza. Our aim was to review the evidence of efficacy, effectiveness, and safety of registered antivirals against naturally occurring influenza in healthy adults.

Methods We searched various Databases to October, 2005, and contacted manufacturers and corresponding authors. We included randomised controlled trials comparing prophylactic ($n=27$) or treatment ($n=27$) efficacy against symptomatic or asymptomatic influenza. We did a meta-analysis and expressed prophylactic efficacy as a proportion (1-relative risk [RR]). For treatment trials, because of inconsistent and non-standardised reporting, we expressed continuous outcomes either as means or as hazard ratios.

Findings We included 51 reports of 52 randomised controlled trials. Amantadine prevented 61% (95% CI 35-76) of influenza A cases and 25% (13-36) of cases of influenza-like illness, but caused nausea (OR 2.56, 1.37-4.79), insomnia and hallucinations (2.54, 1.50-4.31), and withdrawals because of adverse events (2.54, 1.60-4.06). There was no effect on asymptomatic cases (RR 0.85, 0.40-1.80). In treatment, amantadine significantly shortened duration of fever compared with placebo (by 0.99 days, ?1.26 to ?0.71), but had no effect on nasal shedding of influenza A viruses (0.93, 0.71-1.21). The fewer data for rimantadine showed comparable effects. In prophylaxis, compared with placebo, neuraminidase inhibitors have no effect against influenza-like illness (1.28, 0.45-3.66 for oral oseltamivir 75 mg daily, 1.51, 0.77-2.5 for in-

haled zanamivir 10 mg daily). Higher doses appear to make no difference. The efficacy of oral oseltamivir 75 mg daily against symptomatic influenza is 61% (15-82), or 73% (33-89) at 150 mg daily. Inhaled zanamivir 10 mg daily is 62% efficacious (15-83). Neither neuraminidase inhibitor appeared effective against asymptomatic influenza. Oseltamivir induces nausea (OR 1.79, 1.10-2.93), especially at higher prophylactic doses (2.29, 1.34-3.92). Oseltamivir in a post-exposure prophylaxis role has a protective efficacy of 58.5% (15.6-79.6) for households and from 68% (34.9-84.2) to 89% (67-97) in contacts of index cases. In influenza cases, compared with placebo the hazard ratios for time to alleviation of symptoms were 1.33, 1.29-1.37 for zanamivir; 1.30, 1.13-1.50 for oseltamivir provided medication was started within 48 h of symptom onset. Viral nasal titres were significantly diminished by both drugs (weighted mean difference ≈ 0.62 , ≈ 0.82 to ≈ 0.41). Oseltamivir at 150 mg daily was effective in preventing lower respiratory tract complications in influenza cases (OR 0.32, 0.18-0.57). We could find no credible data on the effects of oseltamivir on avian influenza.

Interpretation The use of amantadine and rimantadine should be discouraged. Because of their low effectiveness, neuraminidase inhibitors should not be used in seasonal influenza control and should only be used in a serious epidemic or pandemic alongside other public-health measures.

The Lancet 2006; **367**:303-313

Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis

Dr C Heneghan, P Alonso-Coello, JM Garcia-Alamino, R Perera, E Meats and Prof P Glasziou

Background Near-patient testing has made self-monitoring of anticoagulation with warfarin feasible, and several trials have suggested that such monitoring might be equal to or better than standard monitoring. We did a systematic review and meta-analysis of all randomised controlled trials that assessed the effects of self-monitoring or self-management (self-testing and self-dosage) of anticoagulation compared with standard monitoring.

Methods We searched the Cochrane Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE to April 2005, and contacted manufacturers and authors of relevant

studies. Outcomes analysed were: major haemorrhage, thromboembolic events, death, tests in range, minor haemorrhage, frequency of testing, and feasibility of self-monitoring.

Findings We identified 14 randomised trials of self-monitoring: pooled estimates showed significant reductions in thromboembolic events (odds ratio 0.45, 95% CI 0.30-0.68), all-cause mortality (0.61, 0.38-0.98), and major haemorrhage (0.65, 0.42-0.99). Trials of combined self-monitoring and self-adjusted therapy showed significant reductions in thromboembolic events (0.27, 0.12-0.59) and death (0.37, 0.16-0.85), but not major haemorrhage (0.93, 0.42-2.05). No difference was noted in minor haemorrhage. 11 trials reported improvements in the mean proportion of international normalisation ratios in range.

Interpretation Self-management improves the quality of oral anticoagulation. Patients capable of self-monitoring and self-adjusting therapy have fewer thromboembolic events and lower mortality than those who self-monitor alone. However, self-monitoring is not feasible for all patients, and requires identification and education of suitable candidates.

The Lancet 2006; **367**:404-411

Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study

Prof Bengt Winblad, Lena Kilander, Sture Eriksson, Lennart Minthon, Stellan Batsman, Anna-Lena Wetterholm, Catarina Jansson-Blixt and Anders Haglund, for the Severe Alzheimer's Disease Study Group

Background The cholinesterase inhibitor donepezil is used to treat mild-to-moderate Alzheimer's disease. Its efficacy in severe dementia has not been assessed and is controversial. Our aim was to ascertain the effectiveness of donepezil in patients with severe Alzheimer's disease, by focusing primarily on cognition and activities of daily living.

Methods We did a 6-month, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study in 248 patients with severe Alzheimer's disease (mini mental state examination score 1-10) who were living in assisted care nursing homes ran by trained staff in Sweden. We assigned patients oral donepezil (5 mg per day for 30 days then up to 10 mg per day thereafter, n=128) or

matched placebo (n=120). Our primary endpoints were change from baseline to month 6 in the severe impairment battery (SIB) and modified Alzheimer's Disease Cooperative Study activities of daily living inventory for severe Alzheimer's disease (ADCS-ADL-severe). We analysed outcomes for patients with data at baseline and at one or more other timepoints (modified intent-to-treat population) with last observation carried forward used to replace missing data.

Findings 95 patients assigned donepezil and 99 patients assigned placebo completed the study. Patients treated with donepezil improved more in SIB scores and declined less in ADCS-ADL-severe scores at 6 months after initiation of treatment compared with baseline than did controls (least squares [LS] mean difference, 5.7, 95% CI 1.5-9.8; p=0.008, and 1.7, 0.2-3.2; p=0.03, respectively). The incidence of adverse events was comparable between groups (donepezil 82% [n=105] vs placebo 76% [n=91]), with most being transient and mild or moderate in severity. More patients discontinued treatment because of adverse events in the donepezil group (n=20) than in the placebo group (n=8).

Interpretation Donepezil improves cognition and preserves function in individuals with severe Alzheimer's disease who live in nursing homes.

The Lancet 2006; **367**:1057-1065

Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting

Dr Liam Smeeth, Claire Cook, Sara Thomas, Prof Andrew J Hall, Prof Richard Hubbard and Prof Patrick Vallance

Background Acute infection increases the risk of arterial cardiovascular events, but effects on venous thromboembolic disease are less well established. Our aim was to investigate whether acute infections transiently increase the risk of venous thromboembolism.

Methods We used the self-controlled case-series method to study the risk of first deep vein thrombosis (DVT) (n=7278) and first pulmonary embolism (PE) (n=3755) after acute respiratory and urinary tract infections. Data were obtained from records from general practices who had registered patients with the UK's Health Improvement Network database between 1987 and 2004.

Findings The risks of DVT and PE were significantly raised, and were highest in the first two weeks, after urinary tract infection. The incidence ratio for DVT was 2.10 (95% CI 1.56-2.82), and that for PE 2.11 (1.38-3.23). The risk gradually fell over the subsequent months, returning to the baseline value after 1 year. The risk of DVT was also higher after respiratory tract infection, but possible diagnostic misclassification precluded a reliable estimate of the risk of PE after respiratory infection.

Interpretation Acute infections are associated with a transient increased risk of venous thromboembolic events in a community setting. Our results confirm that infection should be added to the list of precipitants for venous thromboembolism, and suggest a causal relation.

The Lancet 2006; **367**:1075-1079

Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study

Giovanni Ferrara, Monica Losi, Roberto D'Amico, Pietro Roversi, Roberto Piro, Marisa Meacci, Barbara Meccugni, Ilaria Marchetti Dori, Alessandro Andreani, Barbara Maria Bergamini, Cristina Mussini, Fabio Rumpianesi, Prof Leonardo M Fabbri and Dr Luca Richeldi

Background Two commercial blood assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection-T-SPOT.TB and QuantiFERON-TB Gold-have been separately compared with the tuberculin skin test. Our aim was to compare the efficacy of all three tests in the same population sample.

Methods We did a prospective study in 393 consecutively enrolled patients who were tested simultaneously with T-SPOT.TB and QuantiFERON-TB Gold because of suspected latent or active tuberculosis. 318 patients also had results available for a tuberculin skin test.

Findings Overall agreement with the skin test was similar (T-SPOT.TB $\kappa=0.508$, QuantiFERON-TB Gold $\kappa=0.460$), but fewer BCG-vaccinated individuals were identified as positive by the two blood assays than by the tuberculin skin test (p=0.003 for T-SPOT.TB and p<0.0001 for QuantiFERON-TB Gold). Indeterminate results were significantly more frequent with

QuantiFERON-TB Gold (11%, 43 of 383) than with T-SPOT.TB (3%, 12 of 383; $p < 0.0001$) and were associated with immunosuppressive treatments for both tests. Age younger than 5 years was significantly associated with indeterminate results with QuantiFERON-TB Gold ($p = 0.003$), but not with T-SPOT.TB. Overall, T-SPOT.TB produced significantly more positive results (38%, $n = 144$, vs 26%, $n = 100$, with QuantiFERON-TB Gold; $p < 0.0001$), and close contacts of patients with active tuberculosis were more likely to be positive with T-SPOT.TB than with QuantiFERON-TB Gold ($p = 0.0010$).

Interpretation T-SPOT.TB and QuantiFERON-TB Gold have higher specificity than the tuberculin skin test. Rates of indeterminate and positive results, however, differ between the blood tests, suggesting that they might provide different results in routine clinical practice.

The Lancet 2006; **367**:1328-1334

Therapeutic efficacy and safety of chaperonin 10 in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised trial

Daina Vanags, Bronwyn Williams, Barbara Johnson, Stephen Hall, Peter Nash, Andrew Taylor, Julissa Weiss and Dr Dennis Feeney

Background Chaperonin 10 (heat shock protein 10, XToll™) has anti-inflammatory properties related to the inhibition of Toll-like receptor signalling pathways. Our aim was to establish whether chaperonin 10 is safe and effective in the treatment of rheumatoid arthritis.

Methods In this randomised, double-blind, multi-centre study, 23 patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis receiving disease-modifying antirheumatic drugs were randomly allocated to three treatment groups receiving intravenous chaperonin 10 twice weekly for 12 weeks at doses of 5 mg ($n = 8$), 7.5 mg (8), or 10 mg (7). The primary outcomes were change in disease activity score (DAS28) and improvement of core disease measures (American College of Rheumatology response score) from baseline to week 12. All analyses were done by intention to treat. This study is registered with the Australian Clinical Trials Registry, number ACTRNO 12606000041550.

Findings Primary endpoint measures improved from day 14 in all groups and continued to improve to day 84. By end of study, a 20% improvement of core disease measures was seen in six (86%, 95% CI 43–100), a 50% improvement in four (57%, 14–86), and a 70% improvement in two (29%, 0–57) patients given the highest dose of chaperonin 10. Clinical remission (as defined by a DAS28 < 2.6) was achieved in three (13%) of 23 patients. Three individuals dropped out during the study: one in the 5 mg group (rheumatoid arthritis not controlled), one in the 7.5 mg group (adverse event), and one in the 10 mg group (lost to follow-up). The most common adverse events were exacerbation of rheumatoid arthritis (both during and after the study) and upper respiratory tract infection. Only one adverse event was judged to be of severe intensity.

Interpretation Chaperonin 10 seems to be well tolerated and efficacious in treatment of the symptoms of rheumatoid arthritis, at least in the short term.

The Lancet 2006; **368**:855-863

Identification of diagnostic markers for tuberculosis by proteomic fingerprinting of serum

Dan Agranoff, Delmiro Fernandez-Reyes, Marios C Papadopoulos, Sergio A Rojas, Mark Herbster, Alison Loosemore, Edward Tarelli, Jo Sheldon, Achim Schwenk, Richard Pollok, Charlotte FJ Rayner and Prof Sanjeev Krishna

Background We investigated the potential of proteomic fingerprinting with mass spectrometric serum profiling, coupled with pattern recognition methods, to identify biomarkers that could improve diagnosis of tuberculosis.

Methods We obtained serum proteomic profiles from patients with active tuberculosis and controls by surface-enhanced laser desorption ionisation time of flight mass spectrometry. A supervised machine-learning approach based on the support vector machine (SVM) was used to obtain a classifier that distinguished between the groups in two independent test sets. We used k -fold cross validation and random sampling of the SVM classifier to assess the classifier further. Relevant mass peaks were selected by correlational analysis and assessed with SVM. We tested the diagnostic potential of candidate biomarkers, iden-

tified by peptide mass fingerprinting, by conventional immunoassays and SVM classifiers trained on these data.

Findings Our SVM classifier discriminated the proteomic profile of patients with active tuberculosis from that of controls with overlapping clinical features. Diagnostic accuracy was 94% (sensitivity 93.5%, specificity 94.9%) for patients with tuberculosis and was unaffected by HIV status. A classifier trained on the 20 most informative peaks achieved diagnostic accuracy of 90%. From these peaks, two peptides (serum amyloid A protein and transthyretin) were identified and quantitated by immunoassay. Because these peptides reflect inflammatory states, we also quantitated neopterin and C reactive protein. Application of an SVM classifier using combinations of these values gave diagnostic accuracies of up to 84% for tuberculosis. Validation on a second, prospectively collected testing set gave similar accuracies using the whole proteomic signature and the 20 selected peaks. Using combinations of the four biomarkers, we achieved diagnostic accuracies of up to 78%.

Interpretation The potential biomarkers for tuberculosis that we identified through proteomic fingerprinting and pattern recognition have a plausible biological connection with the disease and could be used to develop new diagnostic tests.

The Lancet 2006; **368**:1012-1021

Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study

Prof Koon K Teo, Stephanie Ounpuu, Steven Hawken, MR Pandey, Vicent Valentin, David Hunt, Rafael Diaz, Wafa Rashed, Rosario Freeman, Lixin Jiang, Xiaofei Zhang and Prof Salim Yusuf, on behalf of the INTERHEART Study Investigators

Background Tobacco use is one of the major avoidable causes of cardiovascular diseases. We aimed to assess the risks associated with tobacco use (both smoking and non-smoking) and second hand tobacco smoke (SHS) worldwide.

Methods We did a standardised case-control study of acute myocardial infarction (AMI) with 27089 participants in 52 countries (12461 cases, 14637 controls). We assessed relation between risk of AMI and

current or former smoking, type of tobacco, amount smoked, effect of smokeless tobacco, and exposure to SHS. We controlled for confounders such as differences in lifestyles between smokers and non-smokers.

Findings Current smoking was associated with a greater risk of non-fatal AMI (odds ratio [OR] 2.95, 95% CI 2.77–3.14, $p < 0.0001$) compared with never smoking; risk increased by 5.6% for every additional cigarette smoked. The OR associated with former smoking fell to 1.87 (95% CI 1.55–2.24) within 3 years of quitting. A residual excess risk remained 20 or more years after quitting (1.22, 1.09–1.37). Exclusion of individuals exposed to SHS in the never smoker reference group raised the risk in former smokers by about 10%. Smoking beedies alone (indigenous to South Asia) was associated with increased risk (2.89, 2.11–3.96) similar to that associated with cigarette smoking. Chewing tobacco alone was associated with OR 2.23 (1.41–3.52), and smokers who also chewed tobacco had the highest increase in risk (4.09, 2.98–5.61). SHS was associated with a graded increase in risk related to exposure; OR was 1.24 (1.17–1.32) in individuals who were least exposed (1–7 h per week) and 1.62 (1.45–1.81) in people who were most exposed (>21 h per week). Young male current smokers had the highest population attributable risk (58.3%; 95% CI 55.0–61.6) and older women the lowest (6.2%, 4.1–9.2). Population attributable risk for exposure to SHS for more than 1 h per week in never smokers was 15.4% (12.1–19.3).

Conclusion Tobacco use is one of the most important causes of AMI globally, especially in men. All forms of tobacco use, including different types of smoking and chewing tobacco and inhalation of SHS, should be discouraged to prevent cardiovascular diseases.

The Lancet 2006; **368**:647-658

Is access to essential medicines as part of the fulfilment of the right to health enforceable through the courts?

Dr Hans V Hogerzeil, Melanie Samson, Jaime Vidal Casanovas and Ladan Rahmani-Ocora

Background Most countries in the world have become States parties to one or more international human rights treaties, thus creating an obligation by the

State to its people towards the realisation of the right to health, which includes access to essential medicines. But whether such access is enforceable in practice is unknown.

Methods We did a systematic search to identify completed court cases in low-income and middle-income countries in which individuals or groups had claimed access to essential medicines with reference to the right to health in general, or to specific human rights treaties ratified by the government. We identified and analysed 71 court cases from 12 countries in which access to essential medicines was claimed with reference to the right to health.

Findings In 59 cases, access to essential medicines as part of the fulfilment of the right to health could indeed be enforced through the courts, with most coming from Central and Latin America. Success was mainly linked to constitutional provisions on the right to health, supported by the human rights treaties.

Other success factors were a link between the right to health and the right to life, and support by public-interest non-government organisations. Individual cases have generated entitlements across a population group, the right to health was not restricted by limitations in social security coverage, and government policies have successfully been challenged in court.

Interpretation Skilful litigation can help to ensure that governments fulfil their constitutional and international treaty obligations. Such assurances are especially valuable in countries in which social security systems are still being developed. However, redress mechanisms through the courts should be used as a last resort. Rather, policymakers should ensure that human rights standards guide their health policies and programmes from the outset.

The Lancet 2006; 368:305-311