

# Ελληνική Ρευματολογία



ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΤΕΥΧΟΣ • ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2007

ΤΟΜΟΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ  
ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ 16<sup>η</sup> ΣΕΙΡΑ

## Hellenic Rheumatology

HELLENIC JOURNAL OF RHEUMATOLOGY

QUARTERLY PUBLICATION OF THE HELLENIC SOCIETY OF RHEUMATOLOGY

Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα

## Ρευματολογίας

13-15 Δεκεμβρίου 2007


Ίδρυμα Ευγενίδου, Αθήνα

16<sup>η</sup> ΣΕΙΡΑ



ΚΩΔ. ΕΝΤΥΠΟΥ 3697  
ISSN 1105-6452

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ  
Βαϊόπουλος Γεώργιος & Πατρικός Δήμος



Βλέπουμε τη ζωή χωρίς φραγμούς,

**UCB***beyond*<sup>™</sup>

Βελτιώνοντας τις ζωές των ασθενών  
που πάσχουν από φλεγμονώδη νοσήματα  
με καινοτόμες θεραπείες.

UCB A.E.  
Λεωφ. Βουλιαγμένης 580  
164 52 Αργυρούπολη  
Τηλ: 210 99.74.000



## Πώς αισθάνεται ένας ασθενής με ρευματοειδή αρθρίτιδα;<sup>3</sup>



«... ο συνδυασμός Remicade<sup>®</sup>  
και μεθοτρεξάτης μπορεί  
δυσνητικά να αλλάξει  
την φυσική πορεία  
της πρώιμης  
ρευματοειδούς αρθρίτιδας.»<sup>4</sup>



 **Remicade<sup>®</sup>**  
INFLIXIMAB

ΞΑΝΑΣΧΕΔΙΑΖΟΝΤΑΣ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ





# ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

16<sup>Η</sup> ΣΕΙΡΑ

Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Ρευματολογίας

13-15 Δεκεμβρίου 2007, Ίδρυμα Ευγενίδου Αθήνα

## Τόμος Πρακτικών

Επιμέλεια Έκδοσης:  
Γεώργιος Βαϊόπουλος  
Δήμος Πατρίκος

## ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΠΡΟΕΔΡΟΥ

Με μεγάλη χαρά σας καλοσωρίζουμε στη **16<sup>η</sup> σειρά των Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων Ρευματολογίας**.

Η εκδήλωση αυτή που πραγματοποιείται ανά διετία, έχει πια καθιερωθεί και καταξιωθεί στην Ελληνική Ρευματολογική κοινότητα και γενικότερα στην Ιατρική κοινότητα μέσα από μια πετυχημένη πορεία 30 χρόνων, με θέματα που φρεσκάρουν την υπάρχουσα γνώση στα Ρευματικά νοσήματα αλλά και προσφέρουν την πλέον σύγχρονη άποψη στη διάγνωση και αντιμετώπισή τους.

Για τη φετινή σειρά των μαθημάτων έχουν επιλεγεί και θα αναπτυχθούν από έμπειρους ομιλητές ενδιαφέροντα και επίκαιρα θέματα, το φάσμα των οποίων περιλαμβάνει:

- Αιματολογικά προβλήματα στην καθημερινή Ρευματολογική πράξη
- Βιολογικές θεραπείες (εμπειρία και νεότερα δεδομένα)
- Κύηση - Γαλουχία και Ρευματικές παθήσεις
- Ενδοκρινοπάθειες και Ρευματικά νοσήματα
- Μη φλεγμονώδη και συγγενή προβλήματα του Μυοσκελετικού συστήματος
- Συνοδές θεραπείες ασθενών με Ρευματικές παθήσεις
- Κλινική αξιολόγηση εργαστηριακών παραμέτρων
- Ενδιαφέροντα θέματα Οστεοπόρωσης σε Ρευματικά νοσήματα
- Ειδικές εκδηλώσεις Ρευματικών νοσημάτων

Το Διοικητικό Συμβούλιο της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας ευελπιστεί, για μια ακόμη φορά, στην ενεργό συμμετοχή σας που θα αναδείξει και αυτή τη σειρά των μαθημάτων ως μια από τις πλέον αξιόλογες εκδηλώσεις της συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης.

Πρόεδρος

Γενικός Γραμματέας

**Γεώργιος Βαϊόπουλος**

**Δήμος Πατρίκος**

**ΔΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας**

Πρόεδρος	Βαϊόπουλος Γεώργιος
Αντιπρόεδρος	Τέμπος Κωσταντίνος
Γεν. Γραμματέας	Πατρίκος Δήμος
Ειδ. Γραμματέας	Ζαχαριουδάκη Άννα
Ταμίας	Σφυρόερα Αικατερίνη
Σύμβουλος	Καρράς Δημήτριος

**ΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ**



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ**

Μεσογείων 387, 153 43 Αγ. Παρασκευή

Τηλ/Fax: 210 65 45 243

E-mail: mail@ere.gr, Web site: www.ere.gr

**ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Τα μέλη του Δ.Σ. της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Αντωνόπουλος Αντώνιος

Βαϊόπουλος Γεώργιος

Δρόσος Αλέξανδρος

Καρράς Δημήτριος

Μποκή Κυριακή

Πατρίκος Δήμος

**ΟΡΓΑΝΩΣΗ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ**



**PCO CONVIN S.A.**

Κώστα Βάρναλη 29, 152 33 Χαλάνδρι

Τηλ.: 210 68 33 600 / Fax: 210 68 47 700

E-mail: fit@pco-convin.gr

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### **Διάλεξη: ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΑ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ** Πέμπτη, 13 Δεκεμβρίου 2007

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ, ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....	σελ. 10
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΑ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ: ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ - ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ .....	σελ. 14
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ ΣΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ .....	σελ. 18

### **Διάλεξη: ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ (εμπειρία - στρατηγική - νεότερα δεδομένα)** Πέμπτη, 13 Δεκεμβρίου 2007

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙ-TNFA ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ .....	σελ. 30
ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ, ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ .....	σελ. 34
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΙ-TNF-A ΑΓΩΓΗΣ .....	σελ. 42

### **Διάλεξη: ΚΥΗΣΗ - ΓΑΛΟΥΧΙΑ ΣΤΑ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ** Παρασκευή, 14 Δεκεμβρίου 2007

ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΓΑΛΟΥΧΙΑ ΣΤΟΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ ΚΑΙ ΤΟ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ .....	σελ. 46
ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	σελ. 50
ΑΝΤΙΡΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΓΑΛΟΥΧΙΑ .....	σελ. 55

### **Διάλεξη: ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ** Παρασκευή, 14 Δεκεμβρίου 2007

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ, ΑΝΤΙΚΙΤΡΟΥΛΙΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ.....	σελ. 60
ANA, anti-dsDNA, anti-ENA .....	σελ. 64
ΑΝΤΙ-ΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ, ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ .....	σελ. 66
ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΤΗΣ «3Ε» (Evidence, Experts, Exchange) .....	σελ. 69

### **Διάλεξη: ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ** Παρασκευή, 14 Δεκεμβρίου 2007

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΟΣΤΕΟΚΥΤΤΑΡΟΥ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ .....	σελ. 74
Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΔΕΧΑ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ .....	σελ. 76
ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ .....	σελ. 79

### **Διάλεξη: ΕΙΔΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΡΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ** Παρασκευή, 14 Δεκεμβρίου 2007

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ .....	σελ. 84
Ο ΠΝΕΥΜΩΝ ΣΤΑ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ .....	σελ. 87
ΗΠΑΡ - ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	σελ. 90

### **Διάλεξη: ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΕ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ** Σάββατο, 15 Δεκεμβρίου 2007

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΗΣ ΑΥΧΕΝΙΚΗΣ ΜΟΙΡΑΣ ΤΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΣΤΗΛΗΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΟΡΟΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΣΠΟΝΔΥΛΟΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ .....	σελ. 96
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΠΟΝΟΥ ΣΤΟ ΙΣΧΙΟ .....	σελ. 99
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΑΚΡΑΣ ΧΕΙΡΑΣ ΣΕ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ .....	σελ. 100

### **Διάλεξη: ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΠΑΘΕΙΩΝ** Σάββατο, 15 Δεκεμβρίου 2007

ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΑΔΕΝΑ .....	σελ. 104
ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑΣ .....	σελ. 108
ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΟΥ .....	σελ. 112

### **Διάλεξη: ΜΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ** Σάββατο, 15 Δεκεμβρίου 2007

ΕΚΤΟΠΗ ΟΣΤΕΟΠΟΙΗΣΗ .....	σελ. 118
ΟΣΤΕΟΧΟΝΔΡΙΤΙΔΕΣ .....	σελ. 123

### **Διάλεξη:** Σάββατο, 15 Δεκεμβρίου 2007

#### **ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	σελ. 126
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΘΕΤΙΚΗ ΜΑΝΤΟΥΧ.....	σελ. 127
ΓΑΣΤΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ .....	σελ. 128



---

# Διάλεξη

---

Πέμπτη, 13 Δεκεμβρίου 2007

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ  
ΣΤΑ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

## ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΟΣΟΥ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ, ΘΕΡΑΠΕΙΑ

**Γεώργιος Βαϊόπουλος**

Παθολόγος - Ρευματολόγος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

**Μελέτιος Κανάκης**

Ιατρός, Μεταπτυχιακός Φοιτητής Πανεπιστημίου Αθηνών

### Εισαγωγή

Η αναιμία χρόνιας νόσου ή όπως αλλιώς ονομάζεται η αναιμία της χρόνιας φλεγμονής αρχικά συσχετίστηκε με λοιμώδη, φλεγμονώδη και νεοπλασματικά νοσήματα. Αργότερα όμως, παρατηρήθηκε ότι η αναιμία χρόνιας νόσου συναντάται και σε άλλες καταστάσεις όπως, στο βαρύ τραύμα, στα καρδιαγγειακά νοσήματα, στο σακχαρώδη διαβήτη, στον υπερ/υπό-θυρεοειδισμό και στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Τα συνθέστερα νοσήματα που μπορεί να συνοδεύονται από αναιμία χρόνιας νόσου είναι: 1) οι λοιμώξεις (HIV, φυματίωση, μυκητιάσεις, ελονοσία, οστεομυελίτιδα, χρόνια αποστήματα, σήψη), 2) τα φλεγμονώδη νοσήματα (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικές αγγειίτιδες, φλεγμονώδης νοσήματα εντέρου, σαρκοείδωση) και 3) τα κακοήθη νεοπλάσματα συμπαγών οργάνων, τα λεμφώματα και το πολλαπλούν μυέλωμα.

Η διάγνωση της αναιμίας χρόνιας νόσου τίθεται κατά κανόνα εξ' αποκλεισμού. Συνήθως είναι ορθοκυταρική, ορθόχρωμη, αλλά σε ποσοστό 25% μπορεί να είναι μικροκυταρική, ειδικά όταν υπάρχει σιδηροπενία λόγω ταυτόχρονης απώλειας αίματος. Είναι συνήθως ηπίου προς μετρίου βαθμού και συχνά απαιτείται εξέταση του μυελού των οστών προκειμένου να αποκλειστούν άλλα αίτια για την ύπαρξη της αναιμίας. Από τον εργαστηριακό έλεγχο δείκτες όπως, οι MCV και MCHC βρίσκονται συνήθως σε φυσιολογικά επίπεδα, ενώ η φερριτίνη αυξημένη. Η σιδηροδεσμευτική ικανότητα (TIBC) είναι ελαττωμένη και ο μυελός των οστών εμφανίζει αιμοσιδηρή με φυσιολογική κυταροβρίθεια και αυξημένα πλασματοκύτταρα.

### Παθογένεια

Η αναιμία χρόνιας νόσου εμφανίζεται ως ελάτωση του αριθμού των ερυθρών κυττάρων στο μυελό, αν και μπορεί να υπάρχει και ήπια βράχυνση του κύκλου ζωής των ερυθρών κυττάρων. Τρεις παράγοντες εμπλέκονται στην παθογένεια της αναιμίας χρόνιας νόσου: α) Η παγίδευση του σιδήρου στα μακροφάγα, με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων του σιδήρου στο πλάσμα και επακόλουθο τη μη διάθεση αυτού για σχηματισμό νέας αιμοσφαιρίνης. β) Η αδυναμία του μυελού (μορφολογικά φυσιολογικός) να αυξήσει την ερυθροποίηση σε απάντηση της αναιμίας. Στην αναιμία χρόνιας νόσου, τα επίπεδα της ερυθροποιητίνης (EPO) είναι ελαφρώς αυξημένα, αλλά δεν υπάρχει ουσιαστική αύξηση της ερυθροποίησης, ενδεχομένως λόγω αυξημένης απόπτωσης των προγονικών μορφών των ερυθροκυττάρων. γ) Παρόλα αυτά οι ασθενείς με αναιμία χρόνιας νόσου εξακολουθούν να έχουν χαμηλότερα επίπεδα EPO στο αίμα σε σχέση με τους ασθενείς με σιδηροπενία και ανάλογο βαθμό αναιμίας. Το σημαντικότερο όμως είναι ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν διαταγμένη την απόκριση στην ερυθροποιητίνη.

Η ακριβής όμως αιτιοπαθογένεια της νόσου παραμένει ωστόσο αδιευκρίνιστη. Ενδεχομένως να ενέχεται η απελευθέρωση των κυταροκινών, όπως οι ιντερλευκίνες (IL-4, IL-6, IL-13) και ο TNF, οι οποίες με τη σειρά τους, μέσα από έναν καταρράκτη αντιδράσεων προκαλούν την έκκριση ιντερφερόνης β και γ (IFN-β, IFN-γ), που από πειραματικές μελέτες έχει δείξει ότι προκαλούν αναιμία χρόνιας νόσου. Τα δεδομένα αυτά ενισχύονται από παρατηρήσεις ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν αντι-TNF-α και μειώθηκαν τα επίπεδα ιντερλευκίνης-6 (IL-6) με συνακόλουθη μείωση της απόπτωσης των προγονικών μορφών των ερυθροκυττάρων και βελτίωση της εικόνας της εν λόγω αναιμίας.

Η εψιδίνη (hepcidin), μία πρωτεΐνη οξείας φάσης, φαίνεται ότι ενέχεται απευθείας στο μεταβολισμό του σιδήρου. Μελέτες σε διαγονιδιακά ποντίκια έδειξαν ότι η εψιδίνη είναι ο κύριος παράγοντας αρνητικής ρύθμισης της απορρόφησης σιδήρου από το λεπτό έντερο, της μεταφοράς σιδήρου διαμέσου του πλακούντα και της απελευθέρωσης του σιδήρου από τα μακροφάγα. Μελέτες σε ασθενείς με λοιμώξεις, κακοήθη νεοπλάσματα και άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις, δείχνουν αυξημένη παραγωγή εψιδίνης, αυξημένη απέκκρισή της από τα ούρα και αυξημένα επίπεδα στον ορό προεψιδίνης. Ο προτεινόμενος μηχανισμός για την αναιμία χρόνιας νόσου φαίνεται να είναι ο ακόλουθος: σε παρουσία λοίμωξης, φλεγμονής και νεοπλασίας, το μακροφάγο διεγείρεται στο να παράγει IL-6, η οποία επάγει την παραγωγή εψιδίνης από το ήπαρ. Η εψιδίνη με τη σειρά της και διαμέσου αλληλεπιδράσεων αναστέλλει την απορρόφηση σιδήρου από το λεπτό έντερο και μειώνει την απελευθέρωση σιδήρου από τα μακροφάγα, οδηγώντας έτσι στην ελάτωση των επιπέδων του σιδήρου στο πλάσμα (Σχήμα 1).

### Εργαστηριακά ευρήματα

Πολλοί ασθενείς με αναιμία χρόνιας νόσου έχουν ήπια αναιμία με συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης 10-11 mg/dl, όμως ένα ποσοστό ασθενών περίπου 20% έχουν σοβαρότερου βαθμού αναιμία με συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης < 8 mg/dl. Ο απόλυτος αισιθμός

των δικτυοερυθροκυττάρων είναι συχνά μειωμένος (<25,000/microL), ως αποτέλεσμα της συνολικής μείωσης της παραγωγής ερυθροκυττάρων. Η αναιμία αυτή μπορεί να συνοδεύεται επίσης από αύξηση των κυπαροκινών (π.χ. IL-6) και των πρωτεϊνών οξείας φάσης (π.χ. ινωδογόνο, ΤΚΕ, CRP). Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του σιδήρου και της τρανσφερίνης είναι χαμηλές, ενώ ο κορεσμός της τρανσφερίνης είναι συνήθως φυσιολογικός, κάτι που διαχωρίζει την αναιμία χρόνιας νόσου από τη σιδεροπενική αναιμία, όπου στην τελευταία ο κορεσμός είναι χαμηλός. Παρόλα αυτά ένα 20% των ασθενών με αναιμία χρόνιας νόσου έχουν χαμηλό κορεσμό τρανσφερίνης και το ένα τέταρτο των ασθενών αυτών είναι στην πραγματικότητα σιδηροπενικοί ενδεχομένως λόγω απώλειας αίματος. Τα επίπεδα της φερίτινης, που είναι συνήθως φυσιολογικά ή αυξημένα στην αναιμία χρόνιας νόσου αποτελούν ένα μη διαγνωστικό δείκτη σιδηροπενικών, ενώ η ίδια η φερίτινη είναι και αυτή πρωτεΐνη οξείας φάσης. Επιπλέον, ανάλογα της φύσης της νόσου, που προκαλεί αναιμία χρόνιας νόσου, μπορεί να υπάρχει καταστροφή ηπατικού ή σπληνικού ιστού με αποτέλεσμα απελευθέρωση στην κυκλοφορία μεγάλων ποσών φερίτινης. Η εξέταση του μυελού των οστών για την περιεκτικότητα και κατανομή του σε σίδηρο μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση. Στην τυπικότερη μορφή της αναιμίας χρόνιας νόσου, ο μυελός περιέχει φυσιολογικά ή αυξημένα ποσά αποθηκευμένου σιδήρου, ενώ τα προγονικά κύτταρα των ερυθρών κυττάρων έχουν μειωμένη ή αρνητική τη χρώση για σίδηρο (π.χ. μειωμένοι σιδηροβλάστες).

### Διαφορική διάγνωση

Όπως αναφέρθηκε η αναιμία χρόνιας νόσου είναι συνήθως ορθόχρωμη, και δεν επηρεάζει τις άλλες κυτταρικές σειρές. Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να περιλαμβάνει: α) τη χρόνια σιδηροπενία, β) τα θαλασσαιμικά σύνδρομα, γ) τις σιδηροβλαστικές παραλλαγές των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων, δ) η φαρμακογενής καταστολή του μυελού. Η μέτρηση του σιδήρου, της τρανσφερίνης και της φερίτινης δεν μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση. Το ιστορικό του ασθενούς (οξεία ή χρόνια φλεγμονώδη νόσος) και στοιχεία που να μην αναφέρουν απώλεια αίματος συνηγορούν για την εν λόγω αναιμία. Η μέτρηση του διαλυτού υποδοχέα της τρανσφερίνης αμφισβητείται έντονα στη διαφορική διάγνωση σιδηροπενικής αναιμίας και αναιμίας χρόνιας νόσου. Σε δύσκολες περιπτώσεις τη λύση για τη διάγνωση μπορεί να τη δώσει η εξέταση του μυελού των οστών. Στην αναιμία χρόνιας νόσου η χρώση για σίδηρο είναι συνήθως φυσιολογική ή αυξημένη, ειδικά δε τα μακροφάγα του μυελού δείχνουν φυσιολογικά ή αυξημένα ποσά σιδήρου, ενώ οι προγονικές μορφές δείχνουν μειωμένα ή απόντα ποσά σιδήρου (μειωμένοι ή απόντες σιδηροβλάστες).

Στη σιδηροπενική αναιμία υπάρχει και απουσία σιδήρου από το μυελό.

Η ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης πρέπει να διεξάγεται όταν τίθεται υποψία θαλασσαιμικού συνδρόμου, όμως η μικροκυττάρωση είναι μακροβιότερη και βαρύτερης μορφής σε σχέση με τη μικροκυττάρωση της αναιμίας χρόνιας νόσου όταν αυτή υπάρχει λόγω τυχόν συνυπάρχουσας σιδηροπενίας.

Στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα θα υπάρχουν δυσπλαστικές αλλοιώσεις με ή χωρίς αύξηση των σιδηροβλαστών, συμπεριλαμβανομένου τους δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες.

Στη φαρμακογενή καταστολή του μυελού ο σίδηρος του ορού τείνει να είναι υψηλός ο δε αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων ελαττωμένος.

Εναλλακτικά, η χορήγηση σιδήρου και η απάντηση του μυελού σε αυτή μπορεί να δείξει αν μία φλεγμονώδης κατάσταση συνοδεύεται από σιδηροπενία.

### Θεραπεία

Η θεραπεία στην αναιμία χρόνιας νόσου είναι κυρίως η διόρθωση της υποκείμενης αιτίας, παρά η θεραπευτική αντιμετώπιση με μεταγγίσεις και ΕΡΟ. Οι περισσότεροι ασθενείς με ήπιας μορφής αναιμία δεν έχουν συμπτώματα, εκείνοι όμως με βαρύτερη μορφή μπορεί να εμφανίσουν σοβαρή διαταραχή στην ποιότητα της ζωής τους. Οι τυχόν απώλειες αίματος, σιδηροπενία, ανεπάρκεια φυλλικού οξέος και Β12 θα πρέπει να αντιμετωπίζονται. Αν η αναιμία οφείλεται σε υποκείμενη νεοπλασματική νόσο, η συνδυασμένη αντιμετώπιση χειρουργικής θεραπείας και χημειοακτινοθεραπείας θα βελτιώσει τελικά την αναιμία, όταν αντιμετωπιστεί η αναιμία από τη χημειοθεραπεία π.χ. με ΕΡΟ.

### Ερυθροποιητίνη (ΕΡΟ)

Η μέτρηση της ΕΡΟ στο πλάσμα των ασθενών με αναιμία χρόνιας νόσου μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση και στη θεραπεία. Ασθενείς με νεοπλάσματα, ρευματοειδή αρθρίτιδα, ΣΕΛ και AIDS, που έχουν επίπεδα ΕΡΟ <500IU/ml, συνήθως ανταποκρίνονται στη χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ΕΡΟ. Σε μια μελέτη υποστηρίζεται ότι η χορήγηση ΕΡΟ σε ασθενείς με AIDS επέφερε κατά μέσο όρο αύξηση 4.6% στον αιματοκρίτη και μείωση των απαιτήσεων για μετάγγιση, όταν τα επίπεδα ΕΡΟ των ασθενών ήταν <500 IU/ml. Μία μετα-ανάλυση 22 μελετών που χρησιμοποίησαν ΕΡΟ στην αναιμία σχετιζόμενη με καρκίνο, βρήκε ότι η χορήγηση της μείωσε σημαντικά τον αριθμό των ασθενών για μετάγγιση. Παρόλα αυτά υπάρχουν αλληλοσυγκρουόμενα στοιχεία για τη χορήγηση ή όχι της ΕΡΟ σε ασθενείς με όγκους που εκφράζουν υποδοχείς ΕΡΟ, επειδή υπάρχει ο κίνδυνος δυνητικής αναζωπύρωσης του όγκου. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες προκειμένου να διευκρινισθεί το εν λόγω θέμα.

Το FDA προτείνει ότι τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης κατά τη θεραπεία με ΕΡΟ δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τα 12 mg/dl, επειδή υπάρχει κίνδυνος αυξημένης συχνότητας θρομβωτικών επεισοδίων κατά τη θεραπεία με ΕΡΟ και υψηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης.

### Δαρμπεοετίνη (Darbeboetin)

Η δαρμπεοετίνη είναι ένας νεότερος τύπος ερυθροποιητίνης. Το FDA έχει δώσει έγκριση για τη θεραπεία της αναιμίας προκαλούμενης από χημειοθεραπεία σε ασθενείς με κακοήθη νεοπλάσματα που δεν έχουν όμως προσβολή του μυελού των οστών από νεοπλασματικά κύτταρα. Προκειμένου να επιτευχθούν και να διατηρηθούν τα επιθυμητά αναφερόμενα επίπεδα αιμοσφαιρίνης είτε με τη χορήγηση EPO είτε με τη χορήγηση darbeboetin, απαιτούνται επαρκείς αποθήκες σιδήρου. Για το λόγο αυτό χρειάζεται συγχρόνως και χορήγηση σιδήρου προκειμένου να διατηρείται ένας κορεσμός τρανσφερίνης >20% και επίπεδα φεριτίνης >100nd/ml.

### Φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα και αναιμία χρόνιας νόσου

Η φλεγμονή, γενικά, είναι παθολογική διεργασία, που μπορεί να οδηγήσει σε αναιμία. Οι σχετιζόμενες με τη φλεγμονή κυτταροκίνες, όπως αναφέρθηκε επάγονουν την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης, που αντικατοπτρίζουν την ενεργότητα της φλεγμονής. Η απουσία απόκρισης των προδρόμων μορφών των ερυθροκυττάρων στο ερέθισμα της ερυθροποιητίνης, που είναι μειωμένη, καθώς και η ελαττωμένη κινητοποίηση του σιδήρου από τα μακροφάγα ευθύνονται κυρίως για την αναιμία της φλεγμονής.

Οι κύριες αιματολογικές διαταραχές που εμφανίζονται στα χρόνια φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα μπορεί να είναι η αναιμία διαφόρου αιτιολογίας, οι διαταραχές των λευκοκυττάρων, των αιμοπεταλίων και της ηκτικότητας και τα αιματολογικά κακοήθη νοσήματα. Τα χρόνια φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα που σχετίζονται με αναιμία χρόνιας νόσου είναι κυρίως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ), ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), η πολυμυοσίτιδα, η οζώδης πολυαρτηρίτιδα καθώς και τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (νόσος του Crohn και ελκώδης κολίτις).

### Ρευματοειδής αρθρίτιδα και αναιμία χρόνιας νόσου

Οι κύριες αιματολογικές διαταραχές που μπορεί να εμφανίζονται στη ΡΑ είναι η αναιμία, η διαταραχή των λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοκυττάρωση και σπάνια λευκοπενία με ουδετεροπενία επί συνδρόμου Felty) και η θρομβοκυττάρωση ιδιαίτερα όταν η νόσος είναι ενεργός. Η επίπτωση της αναιμίας στη ΡΑ είναι περίπου 30-70% η δε αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική. Η αναιμία μπορεί να είναι χρόνιας νόσου, σιδηροπενική, μακροκυτταρική, αιμολυτική ή οφειλόμενη σε αμιγώς ερυθροκυτταρική απλασία. Αναιμία με υποπλασία στο μυελό των οστών μπορεί να εμφανιστεί στο σύνδρομο Felty (ΡΑ, σπληνομεγαλία και λευκοπενία), σε συνύπαρξη χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και σε χρήση φαρμάκων (D-πενικιλαμίνη, αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη).

Η αναιμία χρόνιας νόσου είναι η πιο συχνή μορφή αναιμίας, η δε παθογένεσή της πιθανότατα οφείλεται στην παγίδευση του σιδήρου στα μακροφάγα με αποτέλεσμα τη μη διάθεση του σιδήρου για τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης και στην αδυναμία του μυελού να αυξήσει την ερυθροποίηση. Παράγοντες όμως που συμβάλλουν στην αναιμία με απευθείας δράση στις πρόδρομες μορφές των ερυθροκυττάρων στο μυελό είναι και οι διαμεσολαβητές της φλεγμονής (TNF-α, IL-1, 6, 10 και IFN-γ). Νεότερα δεδομένα συνηγορούν για την επίδραση της hepcidin, μίας πρωτεΐνης οξείας φάσεως που παράγεται στο ήπαρ, στην κυτταροκινεξεαρτώμενη αναιμία της ΡΑ. Φαίνεται ότι με τη δράση της ελαττώνεται η απορρόφηση του σιδήρου από το λεπτό έντερο καθώς και η απελευθέρωσή του από τα μακροφάγα. Στη ΡΑ υπάρχουν επίσης χαμηλά επίπεδα ερυθροποιητίνης, η δε απάντηση στο ερέθισμά της είναι ελαττωμένη.

Η θεραπεία της αναιμίας χρόνιας νόσου στη ΡΑ θα πρέπει να κατευθύνεται κυρίως στην αντιμετώπιση της ΡΑ. Τις περισσότερες φορές, η βαρύτητα της αναιμίας είναι ανάλογη της ενεργότητας της νόσου. Συχνά, οι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται υψηλές δόσεις ερυθροποιητίνης. Όμως, η ερυθροποιητίνη θα πρέπει να χορηγείται κυρίως σε ασθενείς με βαριάς μορφής, συμπτωματική αναιμία. Διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ερυθροποιητίνης μετά από 6 εβδομάδες οδήγησε σε σημαντική αύξηση του αιματοκρίτη στους ασθενείς με ΡΑ και αναιμία χρόνιας νόσου σε σύγκριση με την ομάδα που ελάμβανε placebo. Επιπλέον, φάνηκε ευεργετικό αποτέλεσμα και στην ενεργότητα της ίδιας της νόσου στην ομάδα που έλαβε ερυθροποιητίνη. Όμως, η ερυθροποιητίνη έχει υψηλό κόστος, φαίνεται δε να βελτιώνει την αναιμία με απευθείας διέγερση της ερυθροποίησης και ενδεχομένως εξουδετερώνοντας την ανασταλτική επίδραση των κυτταροκινών.

### Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και αναιμία χρόνιας νόσου

Οι αιματολογικές εκδηλώσεις στο ΣΕΛ μπορεί να είναι αναιμία (στο 50% των ασθενών), λευκοπενία, λεμφοπενία, ουδετεροπενία (σπάνια), θρομβοπενία, όπως και διαταραχές ηκτικότητας, λόγω δημιουργίας αντισωμάτων έναντι παραγόντων πήξης (αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο). Η αναιμία μπορεί να είναι χρόνιας νόσου ή να προέρχεται από νεφρική ανεπάρκεια, από απώλεια αίματος, από αμιγή ερυθροκυτταρική απλασία, από αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (5-10%), θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα ή μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία. Η αιτιολογική προσέγγιση της αναιμίας στο ΣΕΛ μπορεί για λόγους διδακτικούς να διαιρεθεί σε: α) ανοσολογικής (π.χ. θερμού και ψυχρού τύπου συγκολλητίνες, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, μεγαλοβλαστική αναιμία) και β) μη ανοσολογικής αιτιολογίας (π.χ. υπερσπληνισμός, νεφρική ανεπάρκεια, φαρμακογενής, αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, μυελοϊνώση κ.α.). Η αναιμία χρόνιας νόσου είναι η συχνότερη μορφή, όμως μπορεί να υπάρχει ψευδώς ελαττωμένη ερυθροποιητίνη στον ορό των ασθενών, ενδεχομένως λόγω αντισωμάτων έναντι της ερυθροποιητίνης.

Σε απουσία νεφρικής ανεπάρκειας ή σοβαρών συμπτωμάτων δεν συνιστάται η χορήγηση συγκεκριμένης θεραπευτικής αγωγής, π.χ. EPO. Η ερυθροποιητίνη χορηγείται σε ασθενείς που δεν έχουν ένδειξη να λάβουν κορτικοστεροειδή ή ανοσοκατασταλτική αγωγή. Η EPO Alfa και η Darbeboetin alfa είναι οι παράγοντες ερυθροποιητίνης που κυρίως χρησιμοποιούνται. Το 58% των ασθενών αναφέρεται ότι έχουν ικανοποιητική ανταπόκριση στην ερυθροποιητίνη. Στους ασθενείς όπου δεν ανταποκρίνονται στην ερυθροποιητίνη και έχουν

συμπτώματα αναιμίας με ενεργό φλεγμονή θα πρέπει να δοκιμάζονται τα κορτικοστεροειδή και αν αυτά δεν βοηθήσουν στη διάρκεια ενός μήνα, θα πρέπει να διακόπτονται σταδιακά. Οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες θα πρέπει να είναι η τελευταία επιλογή, έχοντας πάντοτε υπόψη τον κίνδυνο της καταστολής του μυελού. Στους ασθενείς με ΣΕΛ και νεφρική ανεπάρκεια η ερυθροποιητίνη θεωρείται θεραπεία εκλογής.

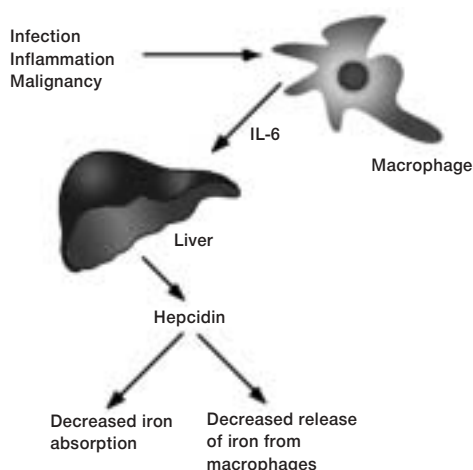
Συμπερασματικά, η αναιμία χρόνιας νόσου είναι η συχνότερη μορφή αναιμίας που εμφανίζεται στους ασθενείς με ΡΑ και ΣΕΛ. Ο βαθμός της αναιμίας συνήθως συσχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου. Για το λόγο αυτό, πρωταρχικά θα πρέπει να αντιμετωπίζεται η υποκείμενη νόσος και πιο συγκεκριμένα οι εξάρσεις των χρονίων φλεγμονωδών ρευματικών νοσημάτων χωρίς ωστόσο να παραβλέπεται η συνύπαρξη τυχόν λοιμώξεων. Η ερυθροποιητίνη επίσης, αποτελεί μία αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή, αλλά θα πρέπει όμως να συνυπολογίζεται και το υψηλό της κόστος.

Οι μελλοντικοί στόχοι της θεραπείας της αναιμίας χρόνιας νόσου, θα πρέπει να κατευθυνθούν σε παράγοντες που θα επάγουν τον ενδογενή σχηματισμό της ερυθροποιητίνης, σε ανταγωνιστές της επιδίνης και σε ορμόνες ή κυτταροκίνες που θα μπορούν να διεγείρουν την ερυθροποίηση, ακόμη και κάτω από συνθήκες φλεγμονής.

### Σχήμα 1

#### Μηχανισμός αναιμίας χρόνιας νόσου

[Stanley L Schrier, MD από το UpToDate, 2007 Anemia of chronic disease (anemia of chronic inflammation)]<sup>13</sup>



### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Means, RT Jr, Krantz, SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80:1639.
- Means, RT Jr, Krantz, SB, Luna, J, et al. Inhibition of murine erythroid colony function in vitro by interferon gamma and correction by interferon receptor immunoadhesion. *Blood* 1994; 83:911.
- Ganz, T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102:783.
- Spivak, JL. Recombinant human erythropoietin and the anemia of cancer. *Blood* 1994; 84:997.
- Henry, DH, Beall, GN, Benson, CA, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection and zidovudine therapy. *Ann Intern Med* 1992; 117:739.
- Osterborg, A, Brandberg, Y, Molostova, V, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20:2486.
- Seidenfeld, J, Piper, M, Flamm, C, et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1204.
- Lai, SY, Grandis, JR. Understanding the presence and function of erythropoietin receptors on cancer cells. *J Clin Oncol* 2006; 24:4675.
- FDA advisory on target hemoglobin levels after treatment with EPO: [www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#aranesp](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#aranesp) (Accessed 3/8/05).
- Toto RD. Anemia of chronic disease: Past, present, and future. *Kidney Intern* 2003; 64 (Suppl 87): S20-S23.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Eng J Med* 2005; 352:1011-1023.
- Weiss G. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease. *Blood Reviews* 2002; 16: 87-96.
- Schrier SL. Anemia of chronic disease (anemia of chronic inflammation). *Up to Date* 2007.
- Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 144-8.
- Peeters HRM, Jongen-Lavrencic, Vreugdenhil G, Swaak AJG. Effect of recombinant human erythropoietin on anaemia and disease activity in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease: a randomized placebo controlled double blind 52 weeks clinical trial. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 739-44.

## ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΑ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ: ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ - ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

**Φωτεινή Β. Καράσση**

Ρευματολόγος, Επιστημονική Συνεργάτιδα Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι αιματολογικές διαταραχές είναι συχνές σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα και η αιτιολογία τους ενδέχεται να είναι πολυπαραγοντική. Η αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων του περιφερικού αίματος σε περισσότερα από 450.000/μl αποτελεί αντιδραστική διεργασία σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα και οφείλεται στα υψηλά ή αδύκιμα φυσιολογικά επίπεδα της θρομβοποιητίνης στο πλάσμα. Θρομβοκυττάρωση συνοδεύει κυρίως τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τη νόσο του Still των ενηλίκων και τις αγγειίτιδες. Ειδική θεραπεία με σκοπό τη μείωση του αριθμού ή την αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων δεν απαιτείται για ασθενείς με δευτεροπαθή θρομβοκυττάρωση, καθώς δεν αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών ή θρομβωτικών επιπλοκών. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του υποκείμενου νοσήματος θα επαναφέρει τον αριθμό των αιμοπεταλίων εντός των φυσιολογικών ορίων. Η θρομβοπενία ως αιματολογική διαταραχή (ελάτωση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε επίπεδα μικρότερα των 100.000/μl) σχετίζεται κυρίως με το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο. Άλλες καταστάσεις και κυρίως οι ανεπιθύμητες δράσεις της χορηγούμενης θεραπείας, πρέπει πάντοτε να αποκλείονται σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο που προσέρχονται με θρομβοπενία. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της αυτοάνοσης θρομβοπενίας του λύκου καθοδηγείται από τη βαρύτητα της θρομβοπενίας και την παρουσία ή μη ενεργού αιμορραγίας. Κύριος θεραπευτικός στόχος είναι η διατήρηση ενός ασφαλούς, από αιμοστατικής πλευράς, αριθμού αιμοπεταλίων ( $\geq 30.000/\mu\text{l}$ ) ελαχιστοποιώντας ταυτόχρονα τις δυναμικές παρενέργειες της χορηγούμενης αγωγής. Ασθενείς που προσέρχονται με σοβαρή αιμορραγία ή εμφανίζουν αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο των 20.000/μl απαιτούν άμεση έναρξη θεραπείας. Η αρχική θεραπεία συνίσταται σε χορήγηση μεγάλων δόσεων γλυκοκορτικοειδών. Στις επείγουσες καταστάσεις, η χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης γίνεται ενδοφλέβια σε συνδυασμό με ανοσοσφαιρίνη. Για ασθενείς στους οποίους απαιτείται δοσολογία πρεδνιζόνης μεγαλύτερη των 10 mg ημερησίως προκειμένου να διατηρηθεί αριθμός αιμοπεταλίων άνω των 30.000/μl μετά από 3-6 μήνες θεραπείας, η σπληνεκτομή αποτελεί ενδεχόμενη θεραπευτική επιλογή. Η κυκλοφωσφαιμίδη, η αζαθειοπρίνη και η ριτουξιμάμπη φαίνεται πως αποτελούν τις κατά το πλείστον αποτελεσματικότερες θεραπείες ως προς την επαναφορά του αριθμού των αιμοπεταλίων σε φυσιολογικά επίπεδα σε ασθενείς με εμμένουσα βαριά θρομβοπενία μετά τη σπληνεκτομή.

**Όροι ευρετηρίου:** ρευματικά νοσήματα, θρομβοπενία, θρομβοκυττάρωση

Οι αιματολογικές διαταραχές αποτελούν συχνό εργαστηριακό εύρημα σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα και η αιτιολογία τους ενδέχεται να είναι πολυπαραγοντική. Οι διαταραχές του αριθμού των αιμοπεταλίων με τη μορφή είτε της θρομβοκυττάρωσης είτε της θρομβοπενίας, απαντώνται σε ικανό αριθμό ασθενών με συστηματικές αυτοάνοσες παθήσεις.

Η αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων του περιφερικού αίματος σε περισσότερα από 450.000/μl δύναται να οφείλεται σε ποικίλα αίτια (**Πίνακας 1**), εντούτοις αποτελεί συχνό εργαστηριακό εύρημα κατά τη διαγνωστική προσέλαση ασθενών με πολυσυστηματικές εκδηλώσεις. Θρομβοκυττάρωση η οποία φαίνεται να σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου, συνοδεύει κυρίως τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τη νόσο του Still των ενηλίκων και τις αγγειίτιδες (**Πίνακας 2**). Η θρομβοκυττάρωση στα νοσήματα αυτά είναι δευτεροπαθής, απότοκος της αντιδραστικής αύξησης της παραγωγής αιμοπεταλίων, ο αριθμός των οποίων μπορεί να φθάσει στα  $10^6/\mu\text{l}$ , με τη θρομβοποιητίνη να ενέχει σημαντικό ρόλο στη διεργασία αυτή.<sup>1</sup> Η θρομβοποιητίνη αποτελεί την κύρια ρυθμιστική ορμόνη της διαφοροποίησης των αρχέγονων μητρικών κυττάρων και του πολλαπλασιασμού των μεγακαρουκυττάρων, αν και κυταροκίνες όπως η IL-6 και η IL-11 φαίνεται πως επίσης συμβάλλουν σε αυτή τη διαδικασία.<sup>1</sup> Τόσο τα μεγακαρουκύτταρα όσο και τα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια φέρουν ειδικούς υποδοχείς (c-Mpl) για τη θρομβοποιητίνη. Η ορμόνη αυτή του πλάσματος συνδέεται στους υποδοχείς της στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, ενώ ταυτόχρονα, το αδέσμευτο κλάσμα της επάγει τον πολλαπλασιασμό των μεγακαρουκυττάρων.<sup>1</sup> Με τον τρόπο αυτό, όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων ελατώνεται, τα αυξημένα επίπεδα της ελεύθερης θρομβοποιητίνης επάγουν τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των μεγακαρουκυττάρων. Αντίστροφα, όταν τα αιμοπετάλια είναι αυξημένα, τα μειωμένα επίπεδα της αδέσμευτης θρομβοποιητίνης επιβραδύνουν την παραγωγή των μεγακαρουκυττάρων. Στη δευτεροπαθή θρομβοκυττάρωση, τα επίπεδα της θρομβοποιητίνης στο πλάσμα είναι υψηλά ή αδύκιμα φυσιολογικά.<sup>2</sup> Η IL-6 και άλλες προφλεγμονώδεις κυταροκίνες οι οποίες ενέχουν σημαντικό ρόλο στα φλεγμονώδη νοσήματα, επάγουν την αυξημένη έκφραση του αγγελιοφόρου RNA (mRNA) της θρομβοποιητίνης στο ήπαρ.<sup>3</sup> Αυτό συνεπάγεται αύξηση της παραγωγής της και συνακόλουθη επιτάχυνση του ρυθμού παραγωγής των αιμοπεταλίων. Η λειτουργία τους ωστόσο είναι φυσιολογική και γενικά η δευτεροπαθής θρομβοκυττάρωση δεν σχετίζεται με τις αιμορραγικές ή θρομβωτικές επιπλοκές που

συνοδεύουν τα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα. Γι' αυτό, δεν απαιτείται ειδική θεραπεία με σκοπό τη μείωση του αριθμού ή την αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων αλλά η θεραπευτική αντιμετώπιση του υποκείμενου νοσήματος θα επαναφέρει τον αριθμό τους εντός των φυσιολογικών ορίων.<sup>1</sup>

Η ελάττωση του αριθμού των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων σε επίπεδα μικρότερα των 100.000/μl (Πίνακας 3) αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας, ο οποίος σχετίζεται σε αδρές γραμμές με το βαθμό μείωσής τους. Αυτοάνοσα νοσήματα που κυρίως συνδυάζονται με θρομβοπενία είναι ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) και το αντιψωφολιπιδικό σύνδρομο (Πίνακας 2). Θρομβοπενία μέσως ανοσολογικών μηχανισμών δύναται να εμφανίσει περίπου το 1/4 των ασθενών με ΣΕΛ, ενώ αριθμό αιμοπεταλίων < 20.000/μl περίπου το 5% αυτών.<sup>4</sup> Αυτοαντισώματα τα οποία αναγνωρίζουν συμπλέγματα γλυκοπρωτεϊνών της κυτταροπλασματικής μεμβράνης των αιμοπεταλίων<sup>4</sup> αλλά και άλλους αντιγονικούς στόχους<sup>5</sup> έχουν ενοχοποιηθεί για τη θρομβοπενία στο ΣΕΛ. Ακολούθως, μακροφάγα του σπλήνα, του ήπατος, των λεμφαδένων και του μυελού των οστών που φέρουν υποδοχείς για το Fc τμήμα της ανοσοσφαιρίνης απομακρύνουν γρήγορα από την κυκλοφορία αιμοπετάλια που έχουν επικαλυφθεί με αντίσωμα.<sup>4</sup> Άλλες καταστάσεις οι οποίες μπορούν να επάγουν θρομβοπενία στο ΣΕΛ και οι οποίες θα πρέπει να αποκλειστούν είναι οι συστηματικές λοιμώξεις, θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες, η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, η παρουσία αντιψωφολιπιδικών αντισωμάτων, το αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, αλλά και οι ανεπιθύμητες δράσεις των χορηγούμενων φαρμάκων (Πίνακες 3 και 4).<sup>4</sup> Λεπτομερής κλινική εξέταση, εξέταση παρασκευάσματος περιφερικού αίματος, μυελόγραμμα, οστεομυελική βιοψία, καλλιέργειες κατάλληλων βιολογικών υλικών και ορολογικές εξετάσεις για διακρίβωση συγκεκριμένων λοιμώξεων είναι απαραίτητες στη διαφορική διάγνωση της θρομβοπενίας σε ασθενείς με ΣΕΛ. Τα αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα δεν έχουν επαρκή διαγνωστική ειδικότητα καθώς μπορούν να ανιχνευθούν σε ποσοστό 10-20% ασθενών με θρομβοπενία μη ανοσολογικής αρχής όπως στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα ή χρόνια νοσήματα του ήπατος.<sup>6</sup> Ως εκ τούτου, η διάγνωση αυτοάνοσης θρομβοπενίας δεν πρέπει να στηρίζεται μονομερώς στη ανίχνευση αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων αλλά σε συνδυασμό κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων. Αν και η θρομβοπενία σπάνια προκαλεί θανατηφόρο αιμορραγία σε ασθενείς με ΣΕΛ, η παρουσία της αποτελεί ίσως ένδειξη για πιο επιθετική θεραπεία καθώς φαίνεται να συνιστά αρνητικό προγνωστικό δείκτη του νοσήματος.<sup>4,7</sup>

Η αυτοάνοση θρομβοπενία του ΣΕΛ αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις θεραπευτικές αρχές που ισχύουν για την ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, καθώς δεν υπάρχουν τυχαίοι κλινικές δοκιμές που να αφορούν στη συγκεκριμένη εκδήλωση. Η θεραπευτική αντιμετώπιση καθοδηγείται από τη βαρύτητα της θρομβοπενίας και την παρουσία ή μη ενεργού αιμορραγίας.<sup>6,8,9</sup> Φάρμακα που παρεμβαίνουν στη λειτουργία των αιμοπεταλίων διακόπτονται, ενώ εκείνα που σχετίζονται με θρομβοπενία αλλά κρίνονται απαραίτητα, αντικαθίστανται από λιγότερο τοξικά. Βασικός θεραπευτικός στόχος είναι η διατήρηση ενός ασφαλούς, από αιμοστατικής πλευράς, αριθμού αιμοπεταλίων ( $\geq 30.000/\mu\text{l}$ ) ελαχιστοποιώντας ταυτόχρονα τις δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες της χορηγούμενης αγωγής.<sup>6</sup> Ασθενείς που προσέρχονται με σοβαρή αιμορραγία ή εμφανίζουν αριθμό αιμοπεταλίων < 20.000/μl απαιτούν επείγουσα αντιμετώπιση.<sup>6</sup> Για εκείνους με αριθμό αιμοπεταλίων > 50.000/μl η παρακολούθηση φαίνεται πως αρκεί, αν και κάποιος θα απαιτήσει αργότερα θεραπευτική αγωγή.<sup>6,8,9</sup> Άμεση έναρξη θεραπείας δεν κρίνεται ενδεχομένως απαραίτητη για ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων μεταξύ 20.000/μl και 50.000/μl, εν τη απουσία αιμορραγίας ή συνυπαρχουσών καταστάσεων που προδιαθέτουν σε αιμορραγική διάθεση όπως αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση, ενεργό πεπτικό έλκος, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, τραυματισμό, λοίμωξη, λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων ή λήψη αντιπηκτικής αγωγής.<sup>6</sup> Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ασπιρίνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή κουμαρινικά αντιπηκτικά, η διατήρηση υψηλότερου αριθμού αιμοπεταλίων (> 40.000-50.000/μl) θεωρείται ασφαλέστερη.<sup>6</sup> Η αρχική θεραπεία συνίσταται σε χορήγηση μεγάλων δόσεων γλυκοκορτικοειδών. Στις επείγουσες καταστάσεις, η χορήγηση γίνεται ενδοφλέβια (1g μεθυλπρεδνιζολόνης ημερησίως για 3 συνεχείς ημέρες) σε συνδυασμό με ανοσοσφαιρίνη (1g/kgΣΒ ενδοφλέβια ημερησίως για 2-3 συνεχείς ημέρες).<sup>6,8,9</sup> Σε μη επείγουσες καταστάσεις, η χορήγηση των γλυκοκορτικοειδών γίνεται από του στόματος (1mg/kgΣΒ ημερησίως) ενώ μπορεί να δοθεί αντι-D ανοσοσφαιρίνη ενδοφλεβίως σε Rh<sup>+</sup> ασθενείς (75 μg/kgΣΒ) σε συνδυασμό ή εναλλακτικά των κορτικοειδών.<sup>6,8,9</sup> Ποσοστό περίπου 80% των ασθενών θα ανταποκριθεί στη χορηγούμενη θεραπεία αλλά συνήθως παρατηρείται υποτροπή της θρομβοπενίας κατά τη μείωση των κορτικοειδών. Για ασθενείς στους οποίους απαιτείται δόσολογία πρεδνιζόνης > 10 mg ημερησίως προκειμένου να διατηρηθεί αριθμός αιμοπεταλίων > 30.000/μl μετά από 3-6 μήνες θεραπείας, η σπληνεκτομή αποτελεί ενδεχόμενη θεραπευτική επιλογή.<sup>6</sup> Σε ποσοστό 66% των ασθενών με ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα επιτυγχάνεται φυσιολογικός αριθμός αιμοπεταλίων μετά τη σπληνεκτομή.<sup>10</sup> Η ανταπόκριση είναι συνήθως ταχεία, εντός 2 εβδομάδων από την επέμβαση. Η λαπαροσκοπική σπληνεκτομή αποτελεί πιθανώς ασφαλέστερη μέθοδο έναντι της λαπαροτομίας.<sup>10</sup> Εμβολιασμοί κατά του πνευμονιοκόκκου, του αιμόφιλου της ινφλουέντζας και του μηνιγγιτιδόκοκκου συνιστώνται 2 εβδομάδες πριν τη χειρουργική επέμβαση.<sup>6</sup> Το 1/4 όμως των ασθενών που θα υποβληθούν σε σπληνεκτομή θα εμφανίσει μεταγενέστερα υποτροπή της θρομβοπενίας.<sup>6</sup> Θεραπευτικοί παράγοντες που μπορούν να δοθούν σε τέτοιους ασθενείς περιλαμβάνουν τη δαναζόλη, αζαθειοπρίνη, δαψόνη, κυκλοφωσφαμίδη, μυκοφαινόλη, κυκλοσπορίνη, βινκριστίνη και ριτουξιμάμπη.<sup>6,8,9</sup> Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση έδειξε πως η αζαθειοπρίνη, η κυκλοφωσφαμίδη και η ριτουξιμάμπη αποτελούν τις κατά το πλείστον αποτελεσματικότερες θεραπείες ως προς την επάνοδο του αριθμού των αιμοπεταλίων σε φυσιολογικά επίπεδα.<sup>11</sup> Ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε κλινικές μελέτες ασθενών με ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα προέκυψαν με τη χορήγηση θρομβοποιητικών

παραγόντων όπως ανθρώπινης θρομβοποιητίνης και του AMG 531, ενός μορίου που ενεργοποιεί τον υποδοχέα της θρομβοποιητίνης.<sup>6</sup> Ωστόσο στους ασθενείς με ΣΕΛ, η παρουσία εκδηλώσεων του νοσήματος και από άλλα συστήματα θα κατευθύνει την επιλογή του καταλληλότερου θεραπευτικού παράγοντα. Και η αντιμετώπιση της θρομβοπενίας του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου ακολουθεί τις προαναφερθείσες θεραπευτικές αρχές. Ένα ιδιαίτερο θεραπευτικό πρόβλημα προκύπτει σε ασθενείς με θρομβωτικές εκδηλώσεις του νοσήματος οι οποίοι ταυτόχρονα εμφανίζουν εκσεσημασμένη θρομβοπενία. Σ' αυτούς η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής δεν είναι ασφαλής παρ'ότι μόνο αν ο αριθμός των αιμοπεταλίων ανέλθει σε επίπεδα > 50.000/μλ.<sup>12</sup>

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Schafer AI. Thrombocytosis. N Engl J Med. 2004; 350(12): 1211-9.
- Wang JC, Chen C, Novetsky AD, Lichter SM, Ahmed F, Friedberg NM. Blood thrombopoietin levels in clonal thrombocytosis and reactive thrombocytosis. Am J Med. 1998; 104(5): 451-5.
- Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. Blood. 2001; 98(9): 2720-5.
- Boumpas DT, Austin HA 3rd, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. Ann Intern Med. 1995; 122(12): 940-50.
- Kuwana M, Okazaki Y, Kajihara M, Kaburaki J, Miyazaki H, Kawakami Y, et al. Autoantibody to c-Mpl (thrombopoietin receptor) in systemic lupus erythematosus: relationship to thrombocytopenia with megakaryocytic hypoplasia. Arthritis Rheum. 2002; 46(8): 2148-59.
- Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Blood. 2005; 106(7): 2244-51.
- Fernandez M, Alarcon GS, Apte M, Andrade RM, Vila LM, Reveille JD; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort: XLIII. The significance of thrombocytopenia as a prognostic factor. Arthritis Rheum. 2007; 56(2): 614-21.
- Chong BH, Ho SJ. Autoimmune thrombocytopenia. J Thromb Haemost. 2005; 3(8): 1763-72.
- Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2002; 346(13): 995-1008.
- Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. Blood. 2004; 104(9): 2623-34.
- Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. Ann Intern Med. 2004; 140(2): 112-20.
- Petri M. Antiphospholipid syndrome. In: Imboden J, Hellmann D, Stone J. Current Diagnosis and Treatment. 2nd ed. The McGraw-Hill Companies, Inc. USA, 2007; 218-21.

**Πίνακας 1**

**Αίτια θρομβοκυττάρωσης**

<b>Πρωτοπαθής θρομβοκυττάρωση</b>
Μυελουπερπλαστικές διαταραχές
Ιδιοπαθής πολυερυθραιμία
Μυελοειδής μεταπλασία με ή χωρίς μυελοσκλήρυνση
Ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση
Χρόνια μυελογενής λευχαιμία
<b>Οικογενής θρομβοκυττάρωση</b>
<b>Δευτεροπαθής ή αντιδραστική θρομβοκυττάρωση</b>
Απότοκος βραχύβιων παθογενετικών διεργασιών
Οξεία απώλεια αίματος
Οξείες λοιμώξεις
Πρώτα στάδια ανάρρωσης από θρομβοπενία ή καταστολή του μυελού
Έντονη σωματική άσκηση ή οξύ stress
Απότοκος εμμενουσών παθογενετικών διεργασιών
Σιδηροπενική αναιμία
Μετά σπληνεκτομή
Νεοπλασίες
Αιμολυτικές αναιμίες
Χρόνια φλεγμονώδη και λοιμώδη νοσήματα
Νοσήματα το συνδετικού ιστού
Φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου
Φυματίωση
Φαρμακευτική αντίδραση
Βινκριστίνη
Κυταροκίνες
Αυξητικοί παράγοντες

**Πίνακας 2**

**Αυτοάνοσα νοσήματα που σχετίζονται με διαταραχές του αριθμού των αιμοπεταλίων**

<b>θρομβοκυττάρωση</b>	<b>θρομβοπενία</b>
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
Νόσος Still	Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
Αντιδραστική αρθρίτιδα	Σύνδρομο Sjogren
Αγγειίτιδες	(13% των ασθενών)
Γιγαντοκυπαρική αρθρίτιδα	Σαρκοείδωση (σπάνια)
Αρθρίτιδα Takayasu	Κρυσφαιριναιμία
Κοκκιωμάτωση Wegener	(σε προχωρημένη ηπατική νόσο)
Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα	
Οζώδης πολυαρθρίτιδα	
Σύνδρομο Churg-Strauss	
Υποτροπιάζουσα πολυκωνδρίτιδα	
Νόσος Kawasaki	



**Πίνακας 3**

**Αίτια θρομβοπενίας**

<b>Ανεπάρκεια θρομβοποιήσεως</b>
Ανεπαρκής παραγωγή
Μυελοτοξικότητα από κυτταροτοξικά φάρμακα, χημικούς παράγοντες, ακτινοβολία
Κατάληψη μυελού από παθολογικά κύτταρα
Απλαστική αναιμία
Ιογενείς λοιμώξεις
Μη αποδοτική θρομβοποίηση
Έλλειψη βιταμίνης Β12, φυλλικού οξέος
Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία
<b>Ανώμαλη κατανομή αιμοπεταλίων</b>
Υπερσπληνισμός
<b>Ταχεία καταστροφή αιμοπεταλίων</b>
Ενδοκυτάριοι παράγοντες
Σύνδρομο Wiskott-Aldrich
Αυτοαντισώματα
Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
Φάρμακα [κινίνη, κινιδίνη, ηπαρίνη, διγιοξίνη, χλωροθειαζίδη, σιμετιδίνη, NSAIDs (ναπροξένη, δικλοφενάκη), χρυσός, D-πενικιλλαμίνη, σουλφοναμίδες, βανκομυκίνη, ριφαμπικίνη, φαιτυοίνη, βαλπροϊκό οξύ]
Συστηματικός ερυθματώδης λύκος
Αιματολογικές κακοήθειες
Λεμφώματα
Χρόνια λεμφογενής λευχαιμία
Ισοαντισώματα
Μετάγγιση
Ασυμβατότητα εμβρύου-μητέρας
Μη ανοσολογικής αρχής
Λοιμώξεις
Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Ουραιμικό-αιμολυτικό σύνδρομο
Εξωσωματική κυκλοφορία
Αθρόα μετάγγιση συντηρημένου αίματος
Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες

**Πίνακας 4**

**Διαφορική διάγνωση θρομβοπενίας στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο**

<b>Λοιμώξεις</b>
Ιογενείς (HIV, HCV, HBV, CMV)
Βακτηριακές (υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, σπυραιμία από αρνητικά κατά Gram βακτηρίδια)
<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων</b>
Κυτταροτοξική δράση (κυκλοφωσφamide, αζθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη, μυκοφαινόλη, λεφλουνομίδη)
Θρομβοπενία μέσω ανοσολογικών μηχανισμών (αυτοαντισώματα)
<b>Σύνδρομα κατανάλωσης αιμοπεταλίων</b>
Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο
Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
Καταστροφικό αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο
<b>Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο</b>

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ ΣΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

**Αθανάσιος Γ. Τζιούφας**

Αναπληρωτής Καθηγητής Ρευματολογίας και Ανοσολογίας, Τμήμα Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

**Σ. Γιαννούλη**

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα αποτελούν βασικό συστατικό της ανοσολογικής λειτουργίας, όχι μόνο διότι συνιστούν τον κεντρικό άξονα άμυνας απέναντι σε παθογόνα βακτηρίδια, αλλά και γιατί λειτουργούν ως σημαντικοί μεσολαβητές της φλεγμονώδους εξεργασίας και της προσαρμογής του οργανισμού στο stress.

Τα ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα προέρχονται από το αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο του μυελού των οστών το οποίο και διαφοροποιείται κάτω από την επίδραση πολλαπλών αλληλορυθμιζόμενων ερεθισμάτων που προέρχονται από κυτταροκίνες, πρωτεΐνες και βοηθητικά κύτταρα του στρώματος του μυελού των οστών. Στην παραγωγή τους εμπλέκεται μία ποικιλία αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων οι σημαντικότεροι των οποίων είναι ο G-CSF (granulocyte-colony-stimulating factor), ο GM-CSF (granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor) και η Ιντερλευκίνη 3 (Interleukin 3). Τα ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα αποτελούν την κυρίαρχη τάξη των κυκλοφορούντων φαγοκυττάρων, με φυσιολογικές τιμές στο περιφερικό αίμα μεταξύ  $1,8-7,7 \times 10^9/L$ . Ο χρόνος ημιζωής τους είναι μικρός, 6 έως 8 ώρες. Μόνο ένας μικρός αριθμός ουδετεροφίλων κυκλοφορεί στο περιφερικό αίμα: τα περισσότερα βρίσκονται στην εγκλωβισμένα στην δεξαμενή του μυελού των οστών και ένα πολύ μικρότερο ποσοστό στους ιστούς. Τα κυκλοφορούντα ουδετερόφιλα διαχωρίζονται επίσης σε δύο σχετικά ισομερή διαμερίσματα, το ένα εκ των οποίων περιλαμβάνει κύτταρα προσκολλημένα στα αγγειακά ενδοθήλια, ενώ το δεύτερο τα ελευθέρως κυκλοφορούντα ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα τα οποία είναι και τα μόνα μετρήσιμα. Οι αυξομειώσεις του αριθμού των ουδετεροφίλων προκύπτουν από διαφοροποιήσεις του ρυθμού παραγωγής τους στον μυελό των οστών αλλά και από την ανακατανόμη τους στις παραπάνω δεξαμενές. Η άσκηση προκαλεί απαγκίστρωση των ουδετεροφίλων από τα αγγειακά ενδοθήλια και παροδική αύξηση των ελευθέρως κυκλοφορούντων ουδετεροφίλων. Η χορήγηση κορτικοστεοειδών χαρακτηρίζεται από μετακίνηση των κορτικοειδών από την δεξαμενή του μυελού των οστών στο περιφερικό αίμα και από μειωμένη μεταφορά τους στους ιστούς. Τέλος η ενδοαγγειακή ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων (π.χ. από ενδοτοξίνες, σε ενεργοποίηση του C5a) συνοδεύεται με αυξημένη καθήλωση τους στα ενδοθήλια, γεγονός που συνοδεύεται από ελάτωση του αριθμού της.

Στην διάρκεια παρακολούθησης του ασθενούς με αυτοάνοσο συστηματικό νόσημα ο θεράπων έρχεται συχνά αντιμέτωπος με διαταραχές του αριθμού και της λειτουργίας των ουδετεροφίλων κοκκιοκυττάρων. Οι διαταραχές αυτές είτε αποτελούν πρωτοπαθές στοιχείο της παθογένειας του υποκείμενου νοσήματος, είτε δευτεροπαθή εκδήλωση απότοκο κυρίως της χορηγούμενης θεραπείας ή συνυπάρχουσας λοίμωξης. Στις αριθμητικές διαταραχές ανήκουν καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από ελάτωση του αριθμού των κυκλοφορούντων ουδετεροφίλων κοκκιοκυττάρων και αποδίδονται γενικά με τον όρο ουδετεροπενία, καθώς και εκείνες στις οποίες παρατηρείται αύξηση των ουδετεροφίλων κοκκιοκυττάρων στο αίμα, γνωστές ως ουδετεροφιλία. Στις ποιοτικές διαταραχές εντάσσονται ποικίλες οντότητες, κοινό χαρακτηριστικό των οποίων είναι η έκπτωση των βιολογικών λειτουργιών των κυττάρων αυτών.

### Η ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΙΑ ΣΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Ως ουδετεροφιλία ορίζεται η αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων ουδετεροφίλων σε επίπεδα μεγαλύτερα των  $7,7 \times 10^9/L$ . Η διαταραχή είναι δυνατόν να είναι πρωτοπαθής, να οφείλεται δηλαδή σε πρωτοπαθές νόσημα του μυελού των οστών, συγγενές ή επίκτητο, είτε δευτεροπαθής. Η ουδετεροφιλία στα αυτοάνοσα συστηματικά νοσήματα συνήθως αποτελεί εκδήλωση της υποκείμενης νόσου, ή οφείλεται σε συνυπάρχουσα λοίμωξη ή είναι αποτέλεσμα χορήγησης φαρμάκων. Παθογενετικά είναι δυνατόν να προκαλείται με ποικίλους μηχανισμούς όπως, αυξημένη παραγωγή των ουδετεροφίλων κοκκιοκυττάρων από τον μυελό των οστών, αυξημένη απελευθέρωση τους στο περιφερικό αίμα, αποδέσμευση τους από τα αγγειακά ενδοθήλια στην κυκλοφορία και ελαττωμένη μεταφορά τους στους ιστούς. Ο χρόνος που απαιτείται για την εκδήλωση της ουδετεροφιλίας διαφέρει σε καθέναν από τους παραπάνω μηχανισμούς. Η μεταφορά των ουδετεροφίλων από την ενδοθηλιακή δεξαμενή στην κυκλοφορία επισυμβαίνει σε λίγα λεπτά και από τον μυελό των οστών στην κυκλοφορία σε λίγες ώρες. Αντίθετα ουδετεροφιλικές που οφείλονται σε αυξημένη κοκκιοποίηση στον μυελό των οστών εκδηλώνονται μετά από ημέρες. Μία πρακτική ταξινόμηση της δευτεροπαθούς ουδετεροφιλίας που αναπτύσσεται στα πλαίσια αυτοάνοσων συστηματικών νοσημάτων είναι αυτή που τις διαχωρίζει σε οξείες και χρόνιες ουδετεροφιλικές (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1**

Κυριότερα αίτια ουδετεροφιλίας στα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα

Οξεία ουδετεροφιλία	Χρόνια Ουδετεροφιλία
<b>Λοιμώξεις</b>	<b>Λοιμώξεις</b>
Εντοπισμένες ή συστηματικές οξείες βακτηριακές λοιμώξεις, ρικετσιώσεις, σπειροχαιτώσεις, κεχροειδής φυματίωση	Εμμένουσα λοίμωξη-Υποξεία και Χρόνια βακτηριακή ενδοκαρδίτις
<b>Φλεγμονή ή νέκρωση ιστών</b>	<b>Συστηματικά -φλεγμονώδη νοσήματα</b>
Τραύμα, εμβολή ή θρόμβωση, κρίση ουρικής αρθρίτιδας, έγκαυμα, νόσος από ανοσοσυμπλέγματα οξεία σπειραμαρονεφρίτιδα, ενεργοποίηση του συμπληρώματος	Ρευματικός πυρετός, ρευματοειδής αρθρίτιδα, νόσος του Still, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, χρόνια κρυσταλλική αρθρίτιδα, αγγειίτιδα, μυοσίτιδα, νεφρίτιδα, θυρεοειδίτιδα
<b>Φυσικά ερεθίσματα</b>	<b>Ενδοκρινικά αίτια</b>
Πόνος, σπασμοί, αναισθησία, χειρουργικές επεμβάσεις	Εκλαμψία, υπερπαραγωγή ACTH
	<b>Συνυπάρχοντα νεοπλάσματα</b>
	Λέμφωμα, μελάνωμα, πολλαπλούν μυέλωμα βρογχογενές- γαστρικό καρκίνωμα, καρκίνος μαστού
<b>Φάρμακα, ορμόνες, τοξίνες</b>	<b>Φάρμακα, ορμόνες τοξίνες,</b>
Αυξητικοί παράγοντες των λευκών, επινεφρίνη γλυκοκορτικοειδή, εμβόλια, κάπνισμα	τα ίδια όπως και στις οξείες, λίθιο
	<b>Αιματολογικές διαταραχές</b>
	Αντιδραστική μετά από ουδετεροπενία ή θεραπεία μεγαλοβλαστικής αναιμίας, χρόνια αιμόλυση, αυτοάνοση θρομβοπενία ή αιμορραγία, ασπληνία

Η ουδετεροφιλία εμφανίζεται σε συγκεκριμένα συστηματικά αυτοάνοσα και φλεγμονώδη νοσήματα όπως οι αγγειίτιδες, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η θυρεοειδίτιδα και στις περισσότερες περιπτώσεις ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Κατά κανόνα, πρόκειται για ήπια ουδετεροφιλία που συνήθως συνοδεύεται από μονοκυττάρωση. Οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή κοκιοκυττάρων στον μυελό των οστών, αποτέλεσμα της διέγερσης του από αυξητικούς παράγοντες, ιντερλευκίνες (IL-1,-3,-6) και συμπλέγματα αντιγόνου-αυτοαντισώματος. Το 75% των ασθενών με οξεία πολυαρθρίτιδα και κοκκιωμάτωση Wegener εμφανίζουν ήπια ουδετεροφιλία. Αντίθετα ασθενείς με νόσο του Still, ερπητοειδή δερματίτιδα και μυοσίτιδα είναι δυνατόν να παρουσιάζουν λευκαυμοειδείς αντιδράσεις, εκσεσημασμένη δηλαδή ουδετεροφιλία με παρουσία αώρων μορφών στο περιφερικό αίμα, ραβδοκύτταρων, μεταμυελοκυττάρων και μικρότερο ποσοστό μυελοκυττάρων.

Οι περισσότερες λοιμώξεις από Gram + βακτήρια συνοδεύονται από ήπιες ουδετεροφιλίες με χαρακτηριστική στροφή προς τ' αριστερά και εμφάνιση μορφολογικών διαταραχών των ουδετεροφίλων στα επιχρίσματα του περιφερικού αίματος, όπως τοξική κοκκίωση, κυπαροπλασματικά κενोटόπια και σωματία Dohle. Ήπια ουδετεροφιλία απαντάται σπανιότερα σε ιογενείς, μυκητιασικές και παρασιτικές λοιμώξεις και οφείλεται στις πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ μικροβιακού παράγοντα και ξενιστή. Λοιμώξεις από Gram - βακτήρια συνοδεύονται από σημαντική ουδετεροφιλία με εμφάνιση έως και λευκαυμοειδών αντιδράσεων σε περιπτώσεις βακτηριαϊμίας και σήψης. Στην διέγερση του μυελού των οστών εμπλέκονται παθογενετικά ενεργοποιημένα συστατικά του συμπληρώματος, και η αυξημένη παραγωγή G-CSF, TNF και IL-1,-6,-8. Λοιμώξεις με υποξεία έναρξη, ιδίως όταν συνοδεύονται από σπληνομεγαλία, όπως ο τυφοειδής πυρετός και η βρουκέλλωση εμφανίζουν ουδετεροφιλία μόνο σε προχωρημένες φάσεις διασποράς της λοίμωξης. Αντίθετα η κεχροειδής φυματίωση εκδηλώνεται συχνά με λευκαυμοειδή αντίδραση και πρέπει να λαμβάνονται πάντοτε υπόψη κατά την διερεύνηση εμπύρετης ουδετεροφιλίας ιδίως στις περιπτώσεις ασθενών με μακροχρόνια λήψη ανοσοκατασταλτικών ή βιολογικών παραγόντων. Γενικά ουδετεροφιλία συνοδεύει τις λοιμώξεις εκείνες που χαρακτηρίζονται από σημαντική ιστική καταστροφή, συνεπεία παραγωγής τοξινών και πρωτεολυτικών παραγόντων. Η ιστική καταστροφή αποτελεί το ερέθισμα της ουδετεροφιλίας και σε άλλες καταστάσεις που επιπλέκουν την κλινική πορεία ασθενών με αυ-

τοάνοσο ρευματικό νόσημα, όπως είναι οι αρτηριακές και φλεβικές αποφράξεις, η πνευμονική εμβολή και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η εκλαμψία και η γαλακτική οξέωση.

Εκτός από τα κορτικοειδή που προκαλούν ουδετεροφιλία ευδοτώντας την απελευθέρωση των ουδετεροφίλων από την δεξαμενή του μυελού των οστών, η νορεπινεφρίνη και οι άλλοι β αγωνιστές αυξάνουν τον αριθμό των ουδετεροφίλων δρώντας στην δεξαμενή των αγγειακών ενδοθηλίων. Τα άλατα του λιθίου και η τετρακυκλίνη είναι δυνατόν να προκαλέσουν εμμένουσα ουδετεροφιλία, η οποία ωστόσο υποχωρεί μετά την διακοπή τους. Πιθανολογείται ότι τα φάρμακα αυτά δρουν αυξάνοντας τα επίπεδα του G-CSF. Ουδετεροφιλία έχει επίσης αναφερθεί μετά από χορήγηση ρανιτιδίνης και κινιδίνης, οι αντιδράσεις αυτές ωστόσο είναι πολύ σπάνιες.

Ουδετεροφιλία οφειλόμενη σε διέγερση του μυελού των οστών είναι δυνατόν να παρουσιασθεί σε περιπτώσεις οξείας και χρόνιας αιμολυτικής αναιμίας, καθώς και στην αυτοάνοση θρομβοπενία. Ασθενείς με λειτουργική ή ανατομική σπληνία καθώς και ασθενείς με ετερόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία εμφανίζουν τιμές ουδετεροφίλων μεταξύ  $12-15 \times 10^9/L$ , οι οποίες αυξάνονται περαιτέρω κατά την διάρκεια βακτηριακών λοιμώξεων.

Η παρουσία εμμένουσας ουδετεροφιλίας και πυρετού σε ασθενή με συστηματικές εκδηλώσεις θα πρέπει να κατευθύνει διαγνωστικά τον κλινικό προς συγκεκριμένα συστηματικά νοσήματα, όπως η αγγειίτιδα και η νόσος του Still. Η κλινική και διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με αυτοάνοσο συστηματικό νόσημα που εμφανίζει ουδετεροφιλία θα πρέπει να επικεντρώνεται στον αποκλεισμό τυχόν συνυπάρχουσας λοίμωξης. Στις περιπτώσεις νοσημάτων που εμφανίζουν per se ουδετεροφιλία καθώς και σε περιπτώσεις χρόνιας χορήγησης κορτικοειδών η παρουσία άωρων μορφών των κυτάρων της κοκκιδώδους στα περιφερικά επιχρίσματα, καθώς και μορφολογικών διαταραχών των ουδετεροφίλων όπως έντονη τοξική κοκκίωση είναι ενδεικτικά συμπαρομαρτούσας λοίμωξης. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στον αποκλεισμό λανθάνουσας λοίμωξης, όπως η οστεομυελίτιδα και η φυματίωση. Τέλος, στις περιπτώσεις εκείνες που παρά τον ενδελεχή κλινικό και παρακλινικό έλεγχο δεν τεκμηριώνεται προφανής εστία λοίμωξης ή φλεγμονής δεν θα πρέπει να παραβλέπουμε το γεγονός ότι η ουδετεροφιλία είναι δυνατό να αποτελεί εκδήλωση αιματολογικής ή άλλης κακοήθειας. Ο αποκλεισμός μυελοϋπερπλαστικού νοσήματος είναι επιβεβλημένος στις περιπτώσεις εκείνες που συνοδεύονται από έντονη στροφή προς τα αριστερά, βασεοφιλία, πωσινοφιλία και ανεξήγητη σπληνομεγαλία. Σε περιπτώσεις μέτριας ουδετεροφιλίας ( $15-25 \times 10^9/L$ ) χρήσιμη διαγνωστικά είναι η εκτίμηση της δραστηριότητας της αλκαλικής φωσφατάσης των ουδετεροφίλων, η οποία είναι αυξημένη σε φλεγμονές λοιμώδους και μη λοιμώδους αιτιολογίας καθώς και στις περιπτώσεις που σχετίζονται με χρόνια λήψη κορτικοειδών, ενώ είναι χαρακτηριστικά χαμηλή στα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα. Σε περιπτώσεις χρόνιας ουδετεροφιλίας μη προφανούς αιτιολογίας, ο μοριακός και κυταρογενετικός έλεγχος για τον αποκλεισμό χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας είναι επιβεβλημένος.

#### Η ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ ΣΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Ο όρος ουδετεροπενία χρησιμοποιείται όταν ο αριθμός των κυκλοφορούντων ουδετεροφίλων είναι μικρότερος από 1500/μl. Δεδομένου ότι η συγκέντρωση των ουδετεροφίλων στο αίμα επηρεάζεται μεταξύ άλλων από την ηλικία, γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, ο ορισμός αυτός αφορά κυρίως Ευρωπαίους, ηλικίας μεγαλύτερης των 10 ετών. Παθοφυσιολογικά, οι ουδετεροπενίες είναι δυνατόν να οφείλονται σε μειωμένη παραγωγή ουδετεροφίλων από τον μυελό των οστών, είτε λόγω υποπλαστικής κοκκιοποίησης, είτε λόγω μη αποδοτικής κοκκιοποίησης, σε αυξημένη έξοδο τους στους ιστούς ή κατακράτηση τους και καταστροφής τους στον σπλήνα, σε αυξημένη προσκόλληση τους στα ενδοθήλια των αγγείων (ψευδο-ουδετεροπενίες) ή σε συνδυασμό των παραπάνω μηχανισμών. Ανεξαρτήτως αιτίας το κλινικό επακόλουθο της ουδετεροπενίας είναι η αυξημένη ευπάθεια στις λοιμώξεις, ιδίως σε περιπτώσεις μέτριας (500-1000/ μl) και σοβαρής (<500/ μl) ουδετεροπενίας.

Σε αντίθεση με τις πρωτοπαθείς συγγενείς ουδετεροπενίες που εμφανίζονται τους πρώτους μήνες της ζωής χωρίς εμφανείς διαταραχές από άλλα συστήματα, οι δευτεροπαθείς ουδετεροπενίες εμφανίζονται κυρίως στα πλαίσια αυτοάνοσων συστηματικών νοσημάτων, κατά την διάρκεια λοιμώξεων, αιματολογικών κακοθειών ή μετά την λήψη φαρμάκων (Πίνακας 2). Σε περιπτώσεις δευτεροπαθούς ουδετεροπενίας ανοσολογικής αρχής (Πίνακας 3) η μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων οφείλεται κυρίως στην παρουσία αντισώματος έναντι στοιχείων της μεμβράνης τους που αναγνωρίζονται από το ανοσολογικό σύστημα ως αντιγόνα.

Η πρώτη πειραματική απόδειξη της παθογενετικότητας των αντι-ουδετεροφιλικών αντισωμάτων δόθηκε το 1975, όταν η προσθήκη αντιουδετεροφιλικών αντισωμάτων από ορούς ασθενών με ουδετεροπενία σε ανθρώπινα ουδετερόφιλα είχε ως αποτέλεσμα την οψωνοποίηση τους, μεταβολές της λειτουργικότητάς τους και διευκόλυσε την φαγοκυττάρωση τους από σπληνικά μακροφάγα. Στα πιο συχνά αντιγόνα των ουδετεροφίλων συγκαταλέγονται γλυκοπρωτεΐνες του συμπλέγματος FcγRIIIb οι οποίες και συγκροτούν το αντιγόνο HNA-1 (human neutrophil antigen 1) με τρία διακριτά αλληλία (a, b, c), καθώς και συστατικά των γλυκοπρωτεϊνών Gr50-64, 70-95, CD11a CD11b (Πίνακας 4). Επιπλέον διάφοροι ερευνητές έχουν καταδείξει ότι πρωτεϊνικά αντιγόνα όπως το SSB/La είναι δυνατόν να εκφράζονται στην επιφάνεια των ουδετεροφίλων, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της δευτεροπαθούς αυτοάνοσης ουδετεροπενίας, κυρίως σε ασθενείς με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ). Τέλος, σοβαρή αυτοάνοση ουδετεροπενία, με συνοδό υποπλασία της κοκκιδώδους σειράς στον μυελό των οστών είναι δυνατό να προκληθεί από την δράση αυτοαντισωμάτων με ικανότητα να αναγνωρίζουν αντιγόνα των προγονικών κυττάρων της κοκκιδώδους στον μυελό των οστών.

**Πίνακας 2**  
Αιτιολογική ταξινόμηση ουδετεροπενίας

Τύπος ουδετεροπενίας	Σύνδρομο
Συγγενής	Συγγενής ακοκκιοκυτταραιμία (Σύνδρομο Kostmann)
	Σύνδρομο Shwachman-Diamond
	Σύνδρομο Chediak-Higashi
	Κυκλική ουδετεροπενία
	Οικογενής δυσκεράτωση
Επίκτητες	Ουδετεροπενία μετά από λοίμωξη
	Ουδετεροπενία από φάρμακα
	Ουδετεροπενία από ενεργοποίηση του συμπληρώματος (αιμοδιάλυση, λευκαφαίρεση, ARDS)
	Ουδετεροπενία ανοσολογικής αρχής
	- Ισοάνοση ουδετεροπενία του νεογνού
	- Αλλοάνοση ουδετεροπενία (μετάγγιση)
	- Πρωτοπαθής αυτοάνοση ουδετεροπενία (καλοήθης των παιδιών, χρόνια των ενηλίκων)
	- Δευτεροπαθής αυτοάνοση ουδετεροπενία
	· στα πλαίσια αυτοάνοσων συστηματικών νοσημάτων
	· λευχαιμία από μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα
	· άλλα αίτια
	- Αληθής απλασία της κοκκιώδους σειράς
	Χρόνια Ιδιοπαθής Ουδετεροπενία
	Υπεροπληνισμός
	Διαιπτικές ανεπάρκειες (έλλειψη B12 και φυλλικού)
	Διαταραχές της λειτουργίας του μυελού των οστών
	- απλαστική αναιμία
- αναιμία Fanconi	
- μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα	
- οξεία και χρόνια λευχαιμία	

Οι εργαστηριακές δοκιμασίες για την ανίχνευση των αντι-ουδετεροφιλικών αντισωμάτων είναι ανάλογες με τις δοκιμασίες ανίχνευσης των αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων, έχουν ωστόσο διάφορους περιορισμούς και αδυνατούν να ταυτοποιήσουν όλα τα ανιχνεύσιμα αντισώματα. Οι περισσότερο χρησιμοποιούμενες είναι η δοκιμασία συγκόλλησης GAT (granulocyte agglutination test), η δοκιμασία ανοσοφθορισμού GIFT (granulocyte immunofluorescence test), η δοκιμασία ADLG (antibody-dependent lymphocyte-mediated granulotoxicity test) που ανιχνεύει την παρουσία μονομερούς IgG στην επιφάνεια των ουδετεροφίλων και διαχωρίζει αντι-ουδετεροφιλικά αντισώματα από συνυπάρχοντα HLA αλλοαντισώματα και τέλος η δοκιμασία MAIGA (monoclonal antibody-specific immobilization of granulocyte antigens), μέθοδος με ικανοποιητική ειδικότητα και ευαισθησία, η οποία ωστόσο δεν αποτελεί δοκιμασία ρουτίνας λόγω κόστους και τεχνικών δυσκολιών (Πίνακας 5). Θα πρέπει να τονισθεί ότι οι δοκιμασίες ανίχνευσης των αντι-ουδετεροφιλικών αντισωμάτων έχουν περιορισμένη διαγνωστική και κλινική σημασία, γεγονός που οφείλεται στην περιορισμένη τους ειδικότητα και ευαισθησία. Χαρακτηριστική είναι η έλλειψη συσχέτισης μεταξύ του τίτλου των ανιχνευόμενων αντισωμάτων και της βαρύτητας της ουδετεροπενίας, που ερμηνεύεται στα πλαίσια των παραπάνω περιορισμών. Επιπλέον, ιδιοσυστασιακά χαρακτηριστικά του ανοσολογικού συστήματος, όπως η ωψονοποϊδής δραστηριότητα του συμπληρώματος και η λειτουργικότητα του φαγοκυτταρικού συστήματος εμπλέκονται παθογενετικά στο φαινόμενο και είναι καθοριστικοί για την εκδήλωση και την βαρύτητα της ουδετεροπενίας.

**Πίνακας 3**

**Δευτεροπαθείς ουδετεροπενίες ανοσολογικής αρχής**

Συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα	Πρωτοπαθής χολική κίρρωση Σύνδρομο Sjogren Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος Ρευματοειδής Αρθρίτιδα Θυρεοειδίτιδα Hashimoto
Λοιμώδη νοσήματα	Helicobacter pylori HIV Parvovirus B19
Νεοπλασίες	Νεφροβλάστωμα Νόσος Hodgkin
Νευρολογικά νοσήματα	Πολυπληή Σκλήρυνση
Μεταμόσχευση	Συμπαγών οργάνων Στελεχειαίων κυτάρων Μυελού των οστών
Φάρμακα	Φλουνταραμίνη Πρόπυλ-θειουρακίλη Rituximab

**Πίνακας 4**

**Ανθρώπινα ουδετεροφιλικά αντιγόνα**

Αντιγονικό Σύστημα	Αντιγόνο	Γλυκο πρωτεΐνη	Συχνότητα φαινοτύπου (%)*
HNA-1	HNA-1a	FcγRIIIb	58
	HNA-1b	FcγRIIIb	88
	HNA-1c	FcγRIIIb	5
HNA-2	HNA-2a	gp50-6	97
HNA-3	HNA-3a	gp70-95	97
HNA-	HNA-4a	CD11b	99
HNA-5	HNA-5a	CD11a	96

\*σε Καυκάσιους. FcγR: Fcγ υποδοχέας, HNA: human neutrophil antigen

**Πίνακας 5**

**Δοκιμασίες ανίχνευσης αντιουδετεροφιλικών αντισωμάτων**

<b>Δοκιμασία ανοσοφθορισμού GIF</b> (Granulocyte immunofluorescence test)	Ανίχνευση των συνδεδεμένων στα ουδετερόφιλα αντισωμάτων με την χρήση φθορίζουσας αντι-ανθρώπινης IgG
<b>Δοκιμασία έμμεσου ανοσοφθορισμού GIFT</b> (Granulocyte indirect immunofluorescence test)	Ανίχνευση του αντισώματος στον ορό μετά από επώαση του με ετερόλογα ουδετερόφιλα και σήμανση τους με φθορίζουσα αντι-ανθρώπινη IgG
<b>Δοκιμασία συγκόλλησης GAT</b> (Granulocyte agglutination test)	Επώαση ουδετεροφίλων με τον προς εξέταση ορό και μικροσκόπηση για την εκτίμηση ορατής συγκόλλησης
<b>Ανοσοενζυμική δοκιμασία ELISA</b> (Enzyme linked immunoassay)	Ανίχνευση αντισωμάτων του ορού μετά την σύνδεση τους σε ουδετερόφιλα επιστρωμένα σε μικροπλακίδια με την χρήση συνδεδεμένης, αντι-ανθρώπινης IgG.
<b>MAIGA</b> (Monoclonal antibody-specific immobilization of granulocyte antigens)	Ταυτόχρονη επώαση γνωστών αντιγονικά ουδετεροφίλων με τον εξεταζόμενο ορό και μονοκλωνικά αντισώματα έναντι ειδικών ουδετεροφιλικών αντιγόνων. Τα αντιγόνα κατόπιν ακινητοποιούνται σε στήλη επενδυμένη με αντιμύιο αντίσωμα και ελέγχονται για την παρουσία αντισώματος

Η ουδετεροπενία αποτελεί συχνό εργαστηριακό εύρημα των ασθενών με αυτοάνοσο συστηματικό νόσημα, ιδίως αυτών με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο και Ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η αιτιολογία της είναι δυνατόν να είναι πολυπαραγοντική και συχνά οφείλεται σε τοξικότητα του μυελού από τυχόν χορηγούμενη κυτταροστατική και ανοσοτροποποιητική θεραπεία, σε ανεπάρκεια διαιτητικών παραγόντων ή σε λοίμωξη, συνήθως ιογενή. Σε περίπτωση που συνυπάρχει με κυτταροπενίες και άλλων αιμοποιητικών σειρών είναι απαραίτητος ο έλεγχος για τον αποκλεισμό συνυπάρχουσας πρωτοπαθούς μυελικής ανεπάρκειας, συνήθως μυελοδυσπλασίας.

Αν και η ακριβής της συχνότητα δεν έχει επαρκώς εκτιμηθεί, η αυτοάνοση ουδετεροπενία στα πλαίσια συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο του παθογενετικού και νοσολογικού τους φάσματος, με σημαντικές επιπτώσεις στην νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών αυτών. Μετά την ταυτοποίηση των αντιγονικών στόχων των αντι-ουδετεροφιλικών αντισωμάτων, η έρευνα πάνω στην μοριακή παθογένεια της αυτοάνοσης ουδετεροπενίας σε έδαφος αυτοάνοσων συστηματικών νοσημάτων εστιάζεται στην μελέτη των μηχανισμών απόπτωσης των ουδετεροφίλων, στον ρόλο των Fcγ υποδοχέων τους και των αυξητικών παραγόντων στην πρόκληση της φλεγμονής, καθώς και την εμπλοκή των κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων στις διαταραχές της λειτουργίας των ουδετεροφίλων και της κατανομή τους στους ιστούς. Η παρουσία των αντι-ουδετεροφιλικών αντισωμάτων αποτελεί ένα μέρος της παθογένειας του συνδρόμου στο οποίο επιπλέον εμπλέκονται διαταραχές της απόπτωσης και διαταραχές του δικτύου των κυτταροκινών που επηρεάζουν την φυσιολογική μεταφορά (trafficking) των ουδετεροφίλων και την ωρίμανση της κοκκιδώδους σειράς στον μυελό των οστών. Επιπλέον, στις περισσότερες περιπτώσεις ο αντιγονικός στόχος των αντι-ουδετεροφιλικών αυτοαντισωμάτων παραμένει άγνωστος. Τα παθογενετικά αυτοαντισώματα είναι δυνατόν να προκαλούν διαταραχές της λειτουργικότητας των ουδετεροφίλων χωρίς ιδιαίτερα σοβαρές αριθμητικές ανωμαλίες, ενώ συχνά συνυπάρχουν με αναιμία και θρομβοπενία αυτοάνοσης αρχής. Συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα που συχνά συνοδεύονται από αυτοάνοση ουδετεροπενία είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ), κυρίως στα πλαίσια του συνδρόμου Felty και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ). Η ουδετεροπενία στο σύνδρομο Sjogren είναι σπάνια και έχει δυσμενή προγνωστική σημασία για την εμφάνιση λεμφώματος. Τέλος η λευχαιμία από μεγάλα κοκκιδώδη λεμφοκύτταρα (large granular lymphocyte leukemia, LGL), αποτελεί αιματολογικό σύνδρομο που συχνά εμφανίζεται σε ασθενείς με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, με κύρια εκδήλωση του την ουδετεροπενία.

Το σύνδρομο Felty (FS) εμφανίζεται σε πάσχοντες από ΡΑ που νοσούν μακροχρονίως και συνήθως εμφανίζουν εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου, όπως πνευμονική ίνωση, αγγειίτιδα, ρευματοειδή οζία και σπληνομεγαλία. Η εμφάνιση του συνδρόμου σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα από βακτηριακές λοιμώξεις, που ενίοτε οδηγούν σε μη αντιμετωπιζόμενη σήψη. Εργαστηριακά οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα ρευματοειδούς παράγοντα, κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων και υπεργαμμασφαιριναιμία, και είναι συχνά ANA (antinuclear antibody) θετικοί.

Οι πρώτες μελέτες για την κατανόηση της παθογένειας του FS οδήγησαν στον διαχωρισμό δύο ομάδων ασθενών. Οι πρώτοι (60%) εμφανίζουν στον ορό τους μονομερείς ανοσοσφαιρίνες με ειδικότητα έναντι των ουδετεροφίλων και ανοσοσυμπλέγματα διαφόρου μεγέθους, στοιχεία που συνηγορούν υπέρ της ενεργοποίησης χυμικών ανοσολογικών αποκρίσεων. Οι δεύτεροι δεν εμφανίζουν αντι-ουδετεροφιλικά αντισώματα, η προσθήκη όμως λεμφοκυττάρων τους σε καλλιέργειες μυελού των οστών έχει ως αποτέλεσμα καταστολή της ανάπτυξης αποικιών της κοκκιδώδους κυτταρικής σειράς.

Οι δοκιμασίες GIFT και GAT ανιχνεύουν αντι-ουδετεροφιλικά αντισώματα στο 77% των ασθενών με FS, με την χρησιμοποίηση ωστόσο μεθόδων μεγαλύτερης ειδικότητας όπως η ADLG μόνο το 14% των ασθενών αυτών βρίσκεται θετικό. Σε μια προσπάθεια να αναδειχθεί η αληθής επίπτωση των αντι-ουδετεροφιλικών αντισωμάτων στους ασθενείς με FS, καθώς και η φύση του αντιγονικού τους στόχου χρησιμοποιήθηκε βιβλιοθήκη αντισωμάτων που κατασκευάστηκε από RNA λεμφοκυττάρων του μυελού των οστών ασθενών με FS. Η τεχνική αυτή οδήγησε στην απομόνωση ενός πιθανού αντι-ουδετεροφιλικού αντισώματος με ειδικότητα έναντι της μυελικής πρωτεΐνης eEFA1-1 (eukaryotic elongation factor-1A-1), μίας πυρηνικής πρωτεΐνης που είναι απαραίτητη στην πρωτεϊνοσύνθεση. Η πρωτεΐνη αυτή μεταφέρεται στην κυτταρική μεμβράνη κατά την διάρκεια της απόπτωσης και καθίσταται προσβάσιμη σε αυτοαντισώματα. Η δοκιμασία ELISA σε μεγάλο αριθμό ορών ασθενών με FS κατέδειξε την παρουσία αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης eEFA1-1 σε ποσοστό 66%. Το αντίσωμα δεν φαίνεται να ειδικό για το FS αφού ανιχνεύεται στο 23% των ασθενών με ΡΑ χωρίς ουδετεροπενία και στο 9% των ασθενών με ΣΕΛ, αλλά όχι και σε υγιείς μάρτυρες.

Η παρουσία ανοσοσυμπλεγμάτων αποτελεί έναν ακόμη μηχανισμό πρόκλησης ουδετεροπενίας. Οι ασθενείς με ΡΑ και FS εμφανίζουν αυξημένο αριθμό ανοσοσυμπλεγμάτων σε σχέση με ασθενείς χωρίς FS και υγιείς μάρτυρες, ένα μεγάλο μέρος των οποίων περιέχει ρευματοειδείς παράγοντες. Η σύνδεση των ανοσοσυμπλεγμάτων αυτών με τα ουδετερόφιλα πυροδοτεί σημαντικές μεταβολές της φυσιολογίας και της ομοιόστασης τους. Ορισμένοι τύποι ανοσοσυμπλεγμάτων επιφέρουν ουδετεροπενία επάγοντας απόπτωση των ουδετεροφίλων. Τα ουδετερόφιλα συνδέονται με τα ανοσοσυμπλέγματα μέσω των Fc υποδοχέων τους, εκ των οποίων ο Fcγ-II (CD32) φαίνεται να παίζει καταλυτικό ρόλο στην πυροδότηση των μηχανισμών της απόπτωσης που οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο μέσω τοπικής παραγωγής ενεργών μεταβολιτών O<sub>2</sub>, ιδίως υπεροξειδίου του υδρογόνου.

Η θεραπεία του FS είναι η θεραπεία της πρωτοπαθούς νόσου. Έχουν χρησιμοποιηθεί μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη, λεφλουονίδη και χρυσός παρεντερικά, ενώ οι αυξημένες δόσεις κορτικοειδών έχουν παροδικά αποτελέσματα και γενικώς αντενδεικνύονται στους

ασθενείς αυτούς που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο σήψης. Για τον ίδιο λόγο και η σπληνεκτομή περιορίζεται στις εξαιρετικά ανθεκτικές στην φαρμακευτική αγωγή περιπτώσεις. Η χορήγηση G-CSF έχει θέση μόνον σε επεισόδια λοιμώξεων, σε συνδυασμό με την κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή και την βασική θεραπεία για την νόσο. Η αυξημένη χορήγηση αυξητικών παραγόντων ενέχει πάντα τον κίνδυνο εμφάνισης εξάρσεων της νόσου και επιπλοκών όπως η λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα. Συνιστώνται χαμηλές δόσεις G-CSF (3μg/kg ημερησίως), σε συνδυασμό με χαμηλές ή ενδιάμεσες δόσεις κορτικοειδών (0.3-0.5 mg/kg ημερησίως ισοδύναμα πρεδνιζόνης). Ο G-CSF θα πρέπει να αποσύρεται αμέσως μετά τον έλεγχο της λοίμωξης, εφ' όσον ο αριθμός των ουδετεροφίλων υπερβαίνει τα  $0.2 \times 10^9/L$ .

Αν και η ουδετεροπενία στον ΣΕΛ είναι σχετικά συχνή (47% σύμφωνα με μία μελέτη), οι αυτοάνοσες μορφές της είναι εξαιρετικά σπάνιες, σε αντίθεση με την αυξημένη επίπτωση της αυτοάνοσης αναιμίας και θρομβοπενίας. Πρόκειται για ήπια ουδετεροπενία, η οποία αποτελεί δείκτη ενεργότητας της νόσου και σπάνια δυναμική θανατηφόρα επιπλοκή, αφού δεν φαίνεται να προδιαθέτει σε σοβαρές λοιμώξεις, σε αντίθεση με την ουδετεροπενία που εμφανίζεται μετά από χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Αντι-ουδετεροφιλικά αντισώματα ανιχνεύονται στον ορό και στα ουδετερόφιλα των ασθενών με ΣΕΛ σε ποσοστό 50-70%, η πλειοψηφία ωστόσο των ασθενών με θετικά αντισώματα δεν εμφανίζει ουδετεροπενία. Τόσο η παρουσία ανοσοσυμπλεγμάτων όσο και αντι-ουδετεροφιλικών αντισωμάτων έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση ουδετεροπενίας σε ασθενείς με ΣΕΛ, η συσχέτιση ωστόσο θετικών εργαστηριακών ευρημάτων και κλινικά σημαντικής ουδετεροπενίας είναι κατά κοινή ομολογία πτωχή. Μία πιθανή ερμηνεία του φαινομένου δίνεται από τις συνυπάρχουσες διαταραχές του φαγοκυτταρικού συστήματος στους ασθενείς με ΣΕΛ, οι οποίες και επιτρέπουν σε κύτταρα που έχουν υποστεί οψωνοποίηση να παραμένουν στην κυκλοφορία για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα.

Τα αντι-ουδετεροφιλικά αντισώματα στον ΣΕΛ έχουν ειδικότητα έναντι του FcγRIIIb υποδοχέα, σύμφωνα όμως με πρόσφατα δεδομένα αντιπυρηνικά αντισώματα εμφανίζουν διασταυρούμενες αντιδράσεις με αντιγόνα της επιφάνειας των ουδετεροφίλων, είτε λόγω αλληλοδιασταυρούμενων επιτόπων, είτε διότι πυρηνικά αντιγόνα αυτά καθ' αυτά εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων. Ασθενείς με ΣΕΛ και ουδετεροπενία εμφανίζουν συχνά αντι-Ro/SSA αυτοαντισώματα τα οποία φαίνεται ότι αναγνωρίζουν ένα μόριο 64kDa στην επιφάνεια των ουδετεροφίλων το οποίο παρουσιάζει αντιγονική ομοιότητα με το Ro/SSA. Η σύνδεση των αντι-Ro/SSA στην επιφάνεια των ουδετεροφίλων έχει ως αποτέλεσμα την οψωνοποίηση τους και την καθήλωση συμπληρώματος. Αντι-ουδετεροφιλικά αντισώματα ορισμένων ασθενών με ΣΕΛ και ουδετεροπενία αναγνωρίζουν και το SSB (La) ως αντιγόνο. Η σύνδεση αντι-SSB(La)/ουδετεροφίλων επιφέρει απόπτωση των ουδετεροφίλων και αύξηση της παραγωγής της IL-8. Τέλος, ορισμένα αντισώματα δείχνουν δραστηριότητα έναντι προγονικών κυττάρων της κοκκιδώδους σειράς στον μυελό των οστών, οδηγώντας σε ουδετεροπενία λόγω μειωμένης παραγωγής.

Οι ασθενείς με ΣΕΛ εμφανίζουν αυξημένη απόπτωση των κυκλοφορούντων ουδετεροφίλων τους σε σχέση με ασθενείς που πάσχουν από άλλα συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα και υγιείς. Ο βαθμός της απόπτωσης συσχετίζεται στατιστικά με αυξημένο τίτλο αντι-ds DNA. Η παρατήρηση αυτή ερμηνεύει την ουδετεροπενία των ασθενών με ΣΕΛ και συγχρόνως αναδεικνύει την απόπτωση των ουδετεροφίλων σε πρωτογενή συνιστώσα της παθογένειας της νόσου, καθιστώντας τον απόλυτο αριθμό των ουδετεροφίλων έναν επιπλέον δείκτη ενεργότητας της νόσου. Με την αυξημένη απόπτωση τους τα ουδετερόφιλα τροφοδοτούν το ανοσολογικό σύστημα με μια πληθώρα αυτοαντιγόνων, διαταραχές της κάθαρσης των οποίων φαίνεται ότι πυροδοτούν εξάρσεις της νόσου.

Η θεραπεία της αυτοάνοσης ουδετεροπενίας στον λύκο είναι ο έλεγχος της νόσου. Σε περιπτώσεις εμπύρετης ουδετεροπενίας ασθενούς με ΣΕΛ το ερώτημα λοίμωξη ή έξαρση είναι αυτονόητο όχι όμως απλοϊκό. Η χορήγηση αυξητικών παραγόντων σε ασθενείς με λοίμωξη σε έδαφος ουδετεροπενίας παραμένει αμφιλεγόμενη. Η χορήγηση G-CSF σε εννέα ασθενείς με ΣΕΛ που εμφάνισαν λοίμωξη στο πλαίσιο σοβαρής, ανθεκτικής αυτοάνοσης ουδετεροπενίας είχε ως αποτέλεσμα ταχεία ανταπόκριση του αριθμού των ουδετεροφίλων και έλεγχο της λοίμωξης. Τρεις ασθενείς ωστόσο εμφάνισαν έξαρση της νόσου και ένας επιπλέον λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, γεγονός που πρέπει να μας καθιστά ιδιαίτερος προσεκτικούς στους θεραπευτικούς χειρισμούς ανάλογων περιπτώσεων.

Στην κλινική πράξη η συχνότερη αιτία ουδετεροπενίας στους ασθενείς με αυτοάνοσο συστηματικό νόσημα φαίνεται ότι είναι η φαρμακοεπαγόμενη ουδετεροπενία. Εκτός από τα κυτταροτοξικά και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα συχνά ενοχοποιούνται αντιβιοτικά, αντιφλεγμονώδη, αντιθρεοειδικά και αντιεπιληπτικά (Πίνακας 6). Η ουδετεροπενία είτε είναι αποτέλεσμα τοξικής δράσης του φαρμάκου στις κοκκιοκυτταρικές προβαθμίδες, οπότε μπορεί να συνοδεύεται και από άλλες κυτταροπενίες, είτε είναι ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση. Πρέπει να σημειωθεί ότι η φαρμακοεπαγόμενη ουδετεροπενία είναι ιδιαίτερα σοβαρή, επιπλέκεται σχεδόν πάντοτε από λοιμώξεις και εμφανίζει θνησιμότητα που αγγίζει το 10%. Η παθογένεια της φαρμακοεπαγόμενης ουδετεροπενίας ανοσολογικής αρχής δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί, έχουν όμως ενοχοποιηθεί αντι-ουδετεροφιλικά αντισώματα που δρουν είτε ως αυτοαντισώματα, είτε μόνο παρουσία του συγκεκριμένου φαρμάκου (φαρμακοεξαρθώμενα). Μερικά από αυτά δρουν ενεργοποιώντας το συμπλήρωμα.



**Πίνακας 6**

Φάρμακα σχετιζόμενα με ουδετεροπενία

Κυπαροστατικά - ανοσοκατασταλτικά	Κυκλοφωσφαμίδη
	Μεθοτρεξάτη
	Αζθειοπρίμη
	Mucorphenolate mofetil
Αντιβιοτικά	Πενικιλίνες
	Κεφαλοσπορίνες
	Σουλφοναμίδες
	Χλωραμφαινικόλη
Αντιεπιληπτικά	Καρβαμαζεπίνη
	Βαλπροϊκό Οξύ
Αντιθυρεοειδικά	Καρβαμιζόλη
	Μέθιμαζόλη
	Θειουρακίλη
Άλλα	Υδροχλωροθειαζίδη
	Φαινοθειαζίνη
	Χλωροπροπαμίδη

**Πίνακας 7**

Διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα και διαταραχές των ουδετεροφίλων

- Λήψη ατομικού αναμνηστικού με ιδιαίτερη έμφαση στην θεραπευτική αγωγή και την παρουσία συμπτωμάτων που υποδηλώνουν έξαρση της υποκείμενης νόσου ή λανθάνουσα λοίμωξη
- Λεπτομερής αντικειμενική εξέταση. Δίνεται έμφαση σε σημεία πιθανής εστίας λομώξεως και σε σημεία που υποδηλώνουν συνυπάρχον αιματολογικό νόσημα (λεμφοαδενοπάθεια, οργανομεγαλία, στερνική ευαισθησία)
- Επανεκτίμηση της ενεργότητας της υποκείμενης νόσου με ενδελεχή κλινικό και παρακλινικό έλεγχο (αιμοδιάγραμμα, βιοχημικός, ορολογικός, ανοσολογικός, απεικονιστικός έλεγχος, πλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού και ούρων)
- Επίχρισμα περιφερικού αίματος. Εκτιμώνται αριθμητικές και μορφολογικές διαταραχές των ουδετεροφίλων, στροφή προς τ' αριστερά, άωρα κύτταρα της κοκκιδώδους ή της λεμφικής σειράς, λευκοερυθροβλαστική αντίδραση, παρουσία μεγάλων κοκκιδωδών λεμφοκυττάρων
- Ανοσοφαινότυπος λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος για τον αποκλεισμό λεμφοϋπερπλαστικού νοσήματος T ή B σειράς.*
- Μυελόγραμμα και Οστεομυελική Βιοψία (αποκλεισμός πρωτοπαθούς αιματολογικού νοσήματος, μυελοδυσπλασίας, φαρμακευτικής τοξικότητας) *
-Καρυότυπος *
* μόνο επί ενδείξεων

**ΕΠΙΛΟΓΟΣ**

Ο πρωτογενής ρόλος των ουδετεροφίλων είναι η προστασία από τις βακτηριακές λοιμώξεις. Η φυσιολογική τους λειτουργία περιλαμβάνει ανηδράσεις, όπως η χημειοταξία και η φαγοκυττάρωση, αλλά και παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, απελευθέρωση ιόντων Ca, αναδιοργάνωση του κυπαροσκελετού και ποικίλες αλληλεπιδράσεις τους με κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα, παράγοντες του συμπληρώματος και άλλους λειτουργικούς επιτελείς του ανοσολογικού συστήματος. Οι διαταραχές της λειτουργίας τους δεν συνεπάγονται μόνο ευπάθεια σε λοιμογόνους παράγοντες αλλά και εμπλέκονται στην παθογένεια διαφόρων εκδηλώσεων των συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων, συγκεντρώνοντας το έντονο κλινικό και ερευνητικό μας ενδιαφέρον. Από καθαρά κλινική σκοπιά η διάγνωση και η αντιμετώπιση των διαταραχών των ουδετεροφίλων έχει ιδιαίτερη σημασία για την κατανόηση συγκεκριμένων κλινικών εκδηλώσεων, την αντιμετώπιση δυνητικά σοβαρών επιπλοκών και την ορθολογική επιλογή θεραπευτικών προσεγγίσεων (Πίνακας 7).

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Abramson S, Edelson H, Kaplan H, Given W, Weissmann G. The neutrophil in rheumatoid arthritis: its role and the inhibition of its activation by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Semin Arthritis Rheum* 13 (1 Suppl 1): 148-53, 1983.
2. Abramson SB, Given WP, Edelson HS, Weissmann G. Neutrophil aggregation induced by sera from patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 26 (5): 630-6, 1983.
3. Akamizu T, Ozaki S, Hiratani H, Uesugi H, Sobajima J, Hataya Y, Kanamoto N, Saijo M, Hattori Y, Moriyama K, Ohmori K, Nakao K. Drug-induced neutropenia associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): possible involvement of complement in granulocyte cytotoxicity. *Clin Exp Immunol* 127 (1): 92-8, 2002.
4. Armstrong DJ, Whitehead EM, Crockard AD, Bell AL. Distinctive effects of G-CSF, GM-CSF and TNFalpha on neutrophil apoptosis in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 23 (2): 152-8, 2005.
5. Bartunkova J, Tesar V, Sediva A. Diagnostic and pathogenetic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Clin Immunol* 106 (2): 73-82, 2003.
6. Besana C, Lazzarin A, Capsoni F, Caredda F, Moroni M. Letter: Phagocyte function in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2 (7941): 918, 1975.
7. Beyan E, Beyan C, Turan M. Hematological presentation in systemic lupus erythematosus and its relationship with disease activity. *Hematology* 12 (3): 257-61, 2007.
8. Bowman SJ, Sivakumaran M, Snowden N, Bhavnani M, Hall MA, Panayi GS, Lanchbury JS. The large granular lymphocyte syndrome with rheumatoid arthritis. Immunogenetic evidence for a broader definition of Felty's syndrome. *Arthritis Rheum* 37 (9): 1326-30, 1994.
9. Burks EJ, Loughran TP, Jr. Pathogenesis of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia and Felty syndrome. *Blood Rev* 20 (5): 245-66, 2006.
10. Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 91 (1): 181-6, 1998.
11. Bux J, Hofmann C, Welte K. Serum G-CSF levels are not increased in patients with antibody-induced neutropenia unless they are suffering from infectious diseases. *Br J Haematol* 105 (3): 616-7, 1999.
12. Bux J, Kober B, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Analysis of granulocyte-reactive antibodies using an immunoassay based upon monoclonal-antibody-specific immobilization of granulocyte antigens. *Transfus Med* 3 (2): 157-62, 1993.

13. Campion G, Maddison PJ, Goulding N, James I, Ahern MJ, Watt I, Sansom D. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. *Medicine (Baltimore)* 69 (2): 69-80, 1990.
14. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Minonzio F, Bonara P, Doria A, Carrabba M. Effect of adalimumab on neutrophil function in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 7 (2): R250-5, 2005.
15. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther* 7 (5): 208-14, 2005.
16. Coppo P, Sibilia J, Maloisel F, Schlageter MH, Voyer AL, Gouilleux-Gruart V, Goetz J, Desablens B, Tributout B, Lassoued K. Primary Sjogren's syndrome associated agranulocytosis: a benign disorder? *Ann Rheum Dis* 62 (5): 476-8, 2003.
17. Corbacioglu S, Bux J, Konig A, Gabrilove JL, Welte K, Bussel JB. Serum granulocyte colony-stimulating factor levels are not increased in patients with autoimmune neutropenia of infancy. *J Pediatr* 137 (1): 96-9, 2000.
18. Courtney PA, Crockard AD, Williamson K, Irvine AE, Kennedy RJ, Bell AL. Increased apoptotic peripheral blood neutrophils in systemic lupus erythematosus: relations with disease activity, antibodies to double stranded DNA, and neutropenia. *Ann Rheum Dis* 58 (5): 309-14, 1999.
19. Currie MS, Weinberg JB, Rustagi PK, Logue GL. Antibodies to granulocyte precursors in selective myeloid hypoplasia and other suspected autoimmune neutropenias: use of HL-60 cells as targets. *Blood* 69 (2): 529-36, 1987.
20. Deleze M, Alarcon-Segovia D, Oria CV, Sanchez-Guerrero J, Fernandez-Dominguez L, Gomez-Pacheco L, Ponce de Leon S. Hemocytopenia in systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 16 (7): 926-30, 1989.
21. Emlen W, Niebur J, Kadera R. Accelerated in vitro apoptosis of lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 152 (7): 3685-92, 1994.
22. Epling-Burnette PK, Painter JS, Chaurasia P, Bai F, Wei S, Djeu JY, Loughran TP, Jr. Dysregulated NK receptor expression in patients with lymphoproliferative disease of granular lymphocytes. *Blood* 103 (9): 3431-9, 2004.
23. Friedman J, Klepfish A, Miller EB, Ognenovski V, Ike RW, Schattner A. Agranulocytosis in Sjogren's syndrome: two case reports and analysis of 11 additional reported cases. *Semin Arthritis Rheum* 31 (5): 338-45, 2002.
24. Goldschmeding R, Breedveld FC, Engelfriet CP, von dem Borne AE. Lack of evidence for the presence of neutrophil autoantibodies in the serum of patients with Felty's syndrome. *Br J Haematol* 68 (1): 37-40, 1988.
25. Hadley AG, Byron MA, Chapel HM, Bunch C, Holburn AM. Anti-granulocyte opsonic activity in sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 65 (1): 61-5, 1987.
26. Hadley AG, Holburn AM, Bunch C, Chapel H. Anti-granulocyte opsonic activity and autoimmune neutropenia. *Br J Haematol* 63 (3): 581-9, 1986.
27. Hartman KR. Anti-neutrophil antibodies of the immunoglobulin M class in autoimmune neutropenia. *Am J Med Sci* 308 (2): 102-5, 1994.
28. Hartman KR, LaRussa VF, Rothwell SW, Atolagbe TO, Ward FT, Klipple G. Antibodies to myeloid precursor cells in autoimmune neutropenia. *Blood* 84 (2): 625-31, 1994.
29. Hartman KR, Mallet MK, Nath J, Wright DG. Antibodies to actin in autoimmune neutropenia. *Blood* 75 (3): 736-43, 1990.
30. Hartman KR, Wright DG. Identification of autoantibodies specific for the neutrophil adhesion glycoproteins CD11b/CD18 in patients with autoimmune neutropenia. *Blood* 78 (4): 1096-104, 1991.
31. Hellmich B, Csernok E, de Haas M, von dem Borne AE, Schatz H, Gross WL, Schnabel A. Low Fcγ receptor III and high granulocyte colony-stimulating factor serum levels correlate with the risk of infection in neutropenia due to Felty's syndrome or systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 113 (2): 134-9, 2002.
32. Hellmich B, Csernok E, Schatz H, Gross WL, Schnabel A. Autoantibodies against granulocyte colony-stimulating factor in Felty's syndrome and neutropenic systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 46 (9): 2384-91, 2002.
33. Hellmich B, Schnabel A, Gross WL. Granulocyte colony-stimulating factor treatment for cyclophosphamide-induced severe neutropenia in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 42 (8): 1752-6, 1999.
34. Herrmann M, Voll RE, Zoller OM, Hagenhofer M, Ponner BB, Kalden JR. Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 41 (7): 1241-50, 1998.
35. Jonsson H, Sturfelt G. A novel assay for neutrophil clustering activity of human sera: relation to disease activity and neutropenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 49 (1): 46-50, 1990.
36. Lakshman R, Finn A. Neutrophil disorders and their management. *J Clin Pathol* 54 (1): 7-19, 2001.
37. Lalezari P, Jiang AF, Yegen L, Santorineou M. Chronic autoimmune neutropenia due to anti-NA2 antibody. *N Engl J Med* 293 (15): 744-7, 1975.
38. Lamy T, Liu JH, Landowski TH, Dalton WS, Loughran TP, Jr. Dysregulation of CD95/CD95 ligand-apoptotic pathway in CD3(+) large granular lymphocyte leukemia. *Blood* 92 (12): 4771-7, 1998.
39. Lehmann HW, von Landenberg P, Modrow S. Parvovirus B19 infection and autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2 (4): 218-23, 2003.
40. Liu H, Ozaki K, Matsuzaki Y, Abe M, Kosaka M, Saito S. Suppression of haematopoiesis by IgG autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 100 (3): 480-5, 1995.
41. Liu JH, Wei S, Lamy T, Epling-Burnette PK, Starkebaum G, Djeu JY, Loughran TP. Chronic neutropenia mediated by fas ligand. *Blood* 95 (10): 3219-22, 2000.
42. Liu JH, Wei S, Lamy T, Li Y, Epling-Burnette PK, Djeu JY, Loughran TP, Jr. Blockade of Fas-dependent apoptosis by soluble Fas in LGL leukemia. *Blood* 100 (4): 1449-53, 2002.
43. Logue GL, Shastri KA, Laughlin M, Shimm DS, Ziolkowski LM, Iglehart JL. Idiopathic neutropenia: antineutrophil antibodies and clinical correlations. *Am J Med* 90 (2): 211-6, 1991.
44. Loughran TP, Jr., Kadin ME, Starkebaum G, Abkowitz JL, Clark EA, Distech C, Lum LG, Slichter SJ. Leukemia of large granular lymphocytes: association with clonal chromosomal abnormalities and autoimmune neutropenia, thrombocytopenia, and hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 102 (2): 169-75, 1985.
45. Loughran TP, Jr., Kidd PG, Starkebaum G. Treatment of large granular lymphocyte leukemia with oral low-dose methotrexate. *Blood* 84 (7): 2164-70, 1994.
46. Martinez-Banos D, Crispin JC, Lazo-Langner A, Sanchez-Guerrero J. Moderate and severe neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 45 (8): 994-8, 2006.
47. Matsuyama W, Yamamoto M, Higashimoto I, Onakahara K, Watanabe M, Machida K, Yoshimura T, Eiraku N, Kawabata M, Osame M, Arimura K. TNF-related apoptosis-inducing ligand is involved in neutropenia of systemic lupus erythematosus. *Blood* 104 (1): 184-91, 2004.
48. Mempel K, Pietsch T, Menzel T, Zeidler C, Welte K. Increased serum levels of granulocyte colony-stimulating factor in patients with severe congenital neutropenia. *Blood* 77 (9): 1919-22, 1991.
49. Nassberger L, Sjoholm AG, Jonsson H, Sturfelt G, Akesson A. Autoantibodies against neutrophil cytoplasm components in systemic lupus erythematosus and in hydralazine-induced lupus. *Clin Exp Immunol* 81 (3): 380-3, 1990.
50. Nossent JC, Swaak AJ. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 80 (291): 605-12, 1991.
51. O'Keefe CL, Plasilova M, Wlodarski M, Risitano AM, Rodriguez AR, Howe E, Young NS, Hsi E, Maciejewski JP. Molecular analysis of TCR clonotypes in LGL: a clonal model for polyclonal responses. *J Immunol* 172 (3): 1960-9, 2004.
52. Papadaki HA, Coulocheri S, Eliopoulos GD. Patients with chronic idiopathic neutropenia of adults have increased serum concentrations of inflammatory cytokines and chemokines. *Am J Hematol* 65 (4): 271-7, 2000.
53. Papadaki HA, Coulocheri S, Xylouri I, Chatzivassili A, Konsolas J, Katrinakis G, Karkavitsas N, Eliopoulos GD. Defective natural killer cell activity of peripheral blood lymphocytes correlates with the degree of neutropenia in

- patients with chronic idiopathic neutropenia of adults. *Ann Hematol* 76 (3-4): 127-34, 1998.
54. Papadaki HA, Eliopoulos AG, Kosteas T, Gemetzi C, Damianaki A, Koutala H, Bux J, Eliopoulos GD. Impaired granulocytopoiesis in patients with chronic idiopathic neutropenia is associated with increased apoptosis of bone marrow myeloid progenitor cells. *Blood* 101 (7): 2591-600, 2003.
55. Papadaki HA, Eliopoulos GD, Coulocheri SA, Spyropoulou M, Stavropoulos-Giokas C. Increased frequency of HLA-DRB1\*1302 haplotype in patients with nonimmune chronic idiopathic neutropenia of adults. *Blood* 97 (2): 580-1, 2001.
56. Papadaki HA, Horwitz M, Coulocheri SA, Person RA, Benson KF, Eliopoulos GD. Low levels of serum elastase are not associated with mutations in ELA-2 elastase encoding gene in chronic idiopathic neutropenia. *Blood* 101 (7): 2898-9, 2003.
57. Perniok A, Wedekind F, Herrmann M, Specker C, Schneider M. High levels of circulating early apoptic peripheral blood mononuclear cells in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 7 (2): 113-8, 1998.
58. Pietsch T, Buhner C, Mempel K, Menzel T, Steffens U, Schrader C, Santos F, Zeidler C, Welte K. Blood mononuclear cells from patients with severe congenital neutropenia are capable of producing granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 77 (6): 1234-7, 1991.
59. Rashba EJ, Rowe JM, Packman CH. Treatment of the neutropenia of Felty syndrome. *Blood Rev* 10 (3): 177-84, 1996.
60. Richardson BC, Yung RL, Johnson KJ, Rowse PE, Lalwani ND. Monocyte apoptosis in patients with active lupus. *Arthritis Rheum* 39 (8): 1432-4, 1996.
61. Rosenthal NS, Farhi DC. Bone marrow findings in connective tissue disease. *Am J Clin Pathol* 92 (5): 650-4, 1989.
62. Rustagi PK, Currie MS, Logue GL. Activation of human complement by immunoglobulin G antigranulocyte antibody. *J Clin Invest* 70 (6): 1137-47, 1982.
63. Rustagi PK, Currie MS, Logue GL. Complement-activating antineutrophil antibody in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 78 (6 Pt 1): 971-7, 1985.
64. Rustagi PK, Han T, Ziolkowski L, Farolino DL, Currie MS, Logue GL. Granulocyte antibodies in leukaemic chronic lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol* 66 (4): 461-5, 1987.
65. Salama A, Schutz B, Kiefel V, Breithaupt H, Mueller-Eckhardt C. Immune-mediated agranulocytosis related to drugs and their metabolites: mode of sensitization and heterogeneity of antibodies. *Br J Haematol* 72 (2): 127-32, 1989.
66. Semenzato G, Zambello R, Starkebaum G, Oshimi K, Loughran TP, Jr. The lymphoproliferative disease of granular lymphocytes: updated criteria for diagnosis. *Blood* 89 (1): 256-60, 1997.
67. Sprickelman A, de Wolf JT, Vellenga E. The application of hematopoietic growth factors in drug-induced agranulocytosis: a review of 70 cases. *Leukemia* 8 (12): 2031-6, 1994.
68. Starkebaum G, Arend WP, Nardella FA, Gavin SE. Characterization of immune complexes and immunoglobulin G antibodies reactive with neutrophils in the sera of patients with Felty's syndrome. *J Lab Clin Med* 96 (2): 238-51, 1980.
69. Starkebaum G, Price TH, Lee MY, Arend WP. Autoimmune neutropenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 21 (5): 504-12, 1978.
70. Starkebaum G, Singer JW, Arend WP. Humoral and cellular immune mechanisms of neutropenia in patients with Felty's syndrome. *Clin Exp Immunol* 39 (2): 307-14, 1980.
71. Sultan SM, Begum S, Isenberg DA. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. *Rheumatology (Oxford)* 42 (2): 230-4, 2003.
72. Trebo MM, Thorner PS, Weitzman S. Wilms tumor and autoimmune neutropenia. *Med Pediatr Oncol* 34 (4): 299-300, 2000.
73. Van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie MR, van't Veer MB, Herings RM, Wilson JH, Stricker BH. A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. *Arch Intern Med* 159 (4): 369-74, 1999.
74. Voog E, Morschhauser F, Solal-Celigny P. Neutropenia in patients treated with rituximab. *N Engl J Med* 348 (26): 2691-4; discussion 2691-4, 2003.
75. Voulgarelis M, Giannouli S, Tasidou A, Anagnostou D, Ziakas PD, Tzioufas AG. Bone marrow histological findings in systemic lupus erythematosus with hematologic abnormalities: a clinicopathological study. *Am J Hematol* 81 (8): 590-7, 2006.
76. Wallis WJ, Loughran TP, Jr., Kadin ME, Clark EA, Starkebaum GA. Polyarthritits and neutropenia associated with circulating large granular lymphocytes. *Ann Intern Med* 103 (3): 357-62, 1985.
77. Willis F, Marsh JC, Bevan DH, Killick SB, Lucas G, Griffiths R, Ouweland W, Hale G, Waldmann H, Gordon-Smith EC. The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. *Br J Haematol* 114 (4): 891-8, 2001.



---

# Διάλεξη

---

Πέμπτη, 13 Δεκεμβρίου 2007

ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ  
(εμπειρία - στρατηγική - νεότερα δεδομένα)

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙ-TNFA ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ

### Πρόδρομος Ι. Σιδηρόπουλος

Λέκτορας Ρευματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

Οι αντι-TNFA παράγοντες χρησιμοποιούνται συχνά στην αντιμετώπιση ασθενών με φλεγμονώδεις αρθρίτιδες ανθεκτικές στα DMARDs. Οι παρακάτω πληροφορίες αποτελούν σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση δεδομένων των κλινικών μελετών, μελετών παρατήρησης και δεδομένων από αρχεία καταγραφής ασθενών υπό βιολογικές θεραπείες.

#### A. Ενδείξεις-κλινική χρήση

##### 1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)

Χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ανθεκτική στα DMARDs νόσο. Ως όριο ενεργότητας από τις υπάρχουσες οδηγίες χρήσης των βιολογικών παραγόντων της EPE-2004 έχει προταθεί τιμή DAS28>4.

Αν και το infliximab έχει εγκριθεί ως συνδυαστική θεραπεία με MTX, ωστόσο δεδομένα από μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως μονοθεραπεία. Το adalimumab και το etanercept έχουν εγκριθεί ως μονοθεραπεία, αλλά δεδομένα από τυχαίοποιημένες μελέτες και από μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι συνδυασμός τους με MTX δίνει καλύτερη κλινική απάντηση και λιγότερη ακτινολογική πρόοδο. Μελέτες παρατήρησης δείχνουν δυνατότητα συνδυασμού των 3 αντι-TNF παραγόντων και με άλλα DMARDs εκτός της MTX (π.χ. λεφλουναμίδη, σουλφασαλαζίνη, κυκλοσπορίνη).

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως πρώτη θεραπεία σε ειδικές περιπτώσεις ασθενών που δεν έχουν λάβει αγωγή, όπως σε ασθενείς με αντένδειξη για χρήση κλασικών DMARDs ή σε ασθενείς με έντονα ενεργό και επιθετική νόσο για τους οποίους βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα.

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να δείχνουν κλινική υπεροχή κάποιου από τους αντι-TNF παράγοντες. Μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι ασθενείς που διέκοψαν έναν βιολογικό λόγω αστοχίας έχουν ελαττωμένη πιθανότητα απάντησης στο 2<sup>ο</sup> βιολογικό παράγοντα, ενώ στις περιπτώσεις διακοπής λόγω παρενεργειών η πιθανότητα να ανεχθούν τον 2<sup>ο</sup> παράγοντα είναι επίσης χαμηλή. Είναι σύνθηες στην κλινική πράξη ασθενείς που διακόπτουν τον πρώτο αντι-TNF παράγοντα να συνεχίζουν με δεύτερο, αν και δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που να στηρίζουν την πρακτική της εναλλαγής των αντι-TNF παραγόντων.<sup>1-3</sup>

Το infliximab χορηγείται σε δόση 3mg/kg και στις εβδομάδες 0, 2, 6 και ανά 8 εβδομάδες. Σε περιπτώσεις με ανεπαρκή απάντηση στις 3 πρώτες ενέσεις ή δευτερογενή αστοχία, υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν πρόσθετο όφελος με κλιμάκωση της δόσης (αύξηση ανά 1.5mg/kg (≈ 100mg) μέχρι δόσεως 7.5mg/kg κάθε 8 εβδομάδες ή εναλλακτικά ελάττωση του μεσοδιαστήματος μέχρι τις 4 εβδομάδες).<sup>4</sup> Ωστόσο τα δεδομένα αυτά πρέπει να επιβεβαιωθούν από μεγαλύτερες κλινικές μελέτες. Αύξηση (διπλασιασμός) της δόσης του etanercept δεν φαίνεται να υπερέρχει της κλασικής δοσολογίας του (25mg 2 φορές/εβδομάδα ή 50mg/εβδομάδα).<sup>5,6</sup>

Η αποτελεσματικότητα των αντι-TNF παραγόντων αναμένεται στις πρώτες 12 εβδομάδες αγωγής. Τότε πρέπει να ποσοτικοποιείται με αντικειμενικά μέτρα [π.χ. αριθμό ενεργών αρθρώσεων, HAQ, κλίμακα άλγους ή γενικής κατάστασης, ΤΚΕ, CRP, αθροιστικούς δείκτες (DAS28, SDAI) κ.α.] ώστε να λαμβάνεται απόφαση για περαιτέρω χορήγηση ή τροποποίηση της αγωγής.

##### 2. Ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ)

Το adalimumab, το etanercept και το infliximab έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας. Ως όριο ενεργότητας προτινεται η παρουσία >3 αρθρώσεων με ενεργό φλεγμονή (συστάσεις EPE-2004) παρά την επαρκή αγωγή με DMARDs. Μπορεί να χορηγηθούν είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα DMARDs (MTX, SSA, κυκλοσπορίνη).

##### 3. Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ)

Το adalimumab, το etanercept και το infliximab έχουν εγκριθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα DMARDs (MTX, SSA) για τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού ΑΣ. Ως όριο ενεργότητας προτείνεται (EPE-2004) BASDAI>4 και η σύμφωνη γνώμη του ειδικού. Επί αποτυχίας της σουλφασαλαζίνης ο αντι-TNF παράγοντας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως το επόμενο DMARD. Δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις που να στοιχειοθετούν υπεροχή κάποιου από τους 3 παράγοντες στον έλεγχο των μυοσκελετικών εκδηλώσεων της νόσου. Η δόση του adalimumab είναι 40mg/2 εβδομάδες, του etanercept 25mg 2 φορές/εβδομάδα ή 50mg/εβδομάδα και του infliximab 5mg/kg μετά την αρχική δόση φόρτισης. Δεν υπάρχουν μελέτες που να ελέγχουν την αποτελεσματικότητα αυξημένων δόσεων.

Η απάντηση στην αγωγή αναμένεται στις 12-16 εβδομάδες οπότε και πρέπει να ποσοτικοποιείται με αντικειμενικούς δείκτες (BSDAI, κλίμακα άλγους ή συνολικής κατάστασης κ.α.)

#### 4. Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα πολυαρθρικού τύπου.

Το adalimumab, το etanercept και το infliximab έχουν εγκριθεί για την νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα πολυαρθρικού τύπου.

5. Στα παρακάτω νοσήματα, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (μικρής κλίμακας τις περισσότερες φορές) **ΔΕΝ** έδειξαν υπεροχή του αντι-TNF παράγοντα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο:

1. Σύνδρομο Sjogren (etanercept, infliximab)<sup>7,8</sup>
2. Νόσος Wegener (etanercept)<sup>9</sup>
3. Αυτοάνοση νόσος έσω ωτός (AIED) (etanercept)<sup>10</sup>
4. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (infliximab)<sup>11</sup>
5. Κήλη μεσοσπονδυλίου δίσκου (infliximab)<sup>12</sup>
6. Κροταφική αρτηρίτιδα (ifliximab)<sup>13</sup>
7. Ρευματική πολυμυαλγία (infliximab)<sup>14</sup>

### B. Προφυλάξεις - Παρενέργειες

#### 1. Λοιμώξεις

##### Φυματίωση

- Οι αντι-TNF παράγοντες αυξάνουν τον κίνδυνο αναζωπύρωσης λανθάνουσας φυματίωσης ενώ λιγότερες είναι οι περιπτώσεις νέας λοίμωξης. Η πιθανότητα άτυπης εκδήλωσης (εξωπνευμονική ή διάσπαρτη νόσος) είναι υψηλή.<sup>15</sup> Αν και ο κίνδυνος φαίνεται μεγαλύτερος με το infliximab συγκριτικά με το etanercept (για το adalimumab δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία),<sup>16</sup> ωστόσο τα δεδομένα προέρχονται από μελέτες παρατήρησης και πρέπει να τα ερμηνεύσουμε με προσοχή. Τα ίδια μέτρα προφύλαξης πρέπει να λαμβάνονται και για τους τρεις αντι-TNF παράγοντες.
- Σε κάθε ασθενή που ξεκινά θεραπεία με αντι-TNF πρέπει να γίνεται έλεγχος με λήψη ιστορικού, απλή ακτινογραφία θώρακος και δερμοαντίδραση Mantoux (θετική  $\geq 5\text{mm}$ ).<sup>17</sup> Η ωφέλεια του ελέγχου λανθάνουσας φυματίωσης πριν την έναρξη των αντι-TNF παραγόντων έχει αποδειχθεί.<sup>18</sup>
- Ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία σύμφωνα με τις ενδεδειγμένες οδηγίες (1<sup>η</sup> εκλογή ισονιαζίδη, 300mg/ημέρα επί 9 μήνες).<sup>19</sup> Η διάρκεια της αντιφυματικής αγωγής προ της έναρξης αντι-TNF δεν είναι γνωστή. Δεδομένα από μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι η πρακτική της χορήγησης για 1 μήνα πριν την έναρξη του παράγοντα ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο αναζωπύρωσης.<sup>18</sup>
- Σε ασθενείς με αρνητική Mantoux, η αξία της επαναληπτικής Mantoux (booster) δεν έχει ελεγχθεί. Επίσης δεν έχει ελεγχθεί η αξία της επαναληπτικής (επισίως) Mantoux. Ο έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση με το <sup>14</sup>Quantiferon-TB test<sup>1</sup> (παραγωγή ιντερφερόνης σε δοκιμασία ολικού αίματος) δεν έχει ελεγχθεί επαρκώς σε ασθενείς με ρευματολογικά νοσήματα που θα ξεκινήσουν αντι-TNFα αγωγή.

##### Ευκαιριακές λοιμώξεις

Αν και έχουν παρατηρηθεί και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις σε ασθενείς υπό αντι-TNFα παράγοντες η συχνότητά τους είναι πολύ χαμηλή.<sup>20</sup>

##### Σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις

Μεταάνάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών έδειξε αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων (σχετικός κίνδυνος  $\approx 2$ ).<sup>21</sup> Σε ελεγχόμενες μελέτες παρατήρησης βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων<sup>22</sup> ενώ σε άλλες ο κίνδυνος αφορούσε σε συγκεκριμένες λοιμώξεις (π.χ. δέρμα).<sup>23</sup> Ίσως ο κίνδυνος είναι αυξημένος τους πρώτους μήνες αγωγής<sup>24,25</sup> ενώ αυξάνεται και με την χρήση στεροειδών.<sup>26</sup>

Αυξημένη είναι και η συχνότητα των λοιμώξεων στις περιπτώσεις συνδυασμού 2 βιολογικών παραγόντων (etanercept & anakinra, abatacept & άλλου βιολογικού) και δεν πρέπει να γίνεται συγχορήγηση.<sup>27,28</sup>

#### 2. Νεοπλασίες

##### Λεμφώματα

Ασθενείς με RA εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα λεμφωμάτων (X 2-5 με το γενικό πληθυσμό). Ο κίνδυνος φαίνεται να σχετίζεται με την ενεργότητα-σοβαρότητα της νόσου και όχι με την λαμβανόμενη αγωγή (μη βιολογικά DMARDs).<sup>29</sup> Δυο μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες παρατήρησης δεν έδειξαν αυξημένο κίνδυνο με τη χρήση αντι-TNFα αγωγής,<sup>30,31</sup> ενώ σε 1 παρατηρήθηκε οριακή αύξηση.<sup>32</sup> Ωστόσο χρειάζονται μεγαλύτερης διάρκειας μελέτες για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

### Μη αιματολογικές κακοήθειες

Μια μεταανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών έδειξε αυξημένο σχετικό κίνδυνο γενικά για νεοπλασία 3.3 (95% CI 1.2-9.1) με χρήση αντι-TNFα παραγόντων.<sup>21</sup> Από μελέτες παρατήρησης φάνηκε αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του δέρματος (RR 1.5-2.3)<sup>30</sup> όπως επίσης και για μη-μελανωματικό καρκίνο δέρματος,<sup>33</sup> ενώ δεν διαπιστώθηκε αύξηση του κινδύνου καρκίνου συμπαγών οργάνων.<sup>30,33</sup>

### 3. Καρδιαγγειακά νοσήματα

Σε 2 αρχικές μελέτες ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III & IV, το etanercept δεν βελτίωσε τα συμπτώματα ενώ η μεγάλη δόση του infliximab (10mg/kg) αύξησε τον κίνδυνο θανάτου ή νοσηλείας.<sup>34</sup> Ωστόσο τα δεδομένα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε προοπτική, ελεγχόμενη μελέτη παρατήρησης, όπου η χρήση αντι-TNFα παραγόντων δεν σχετίστηκε με αυξημένο αλλά πιθανά με ελπωμένο κίνδυνο Κ.Α.<sup>35</sup> Δεν υπάρχουν δεδομένα που να στοιχειοθετούν αύξηση του κινδύνου επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας με τις συνηθισμένες δόσεις αντι-TNFα.

Σε ότι αφορά την στεφανιαία νόσο, δεδομένα μελέτης παρατήρησης δείχνουν πιθανά ελάττωση του κινδύνου για νοσηλεία ή θάνατος από καρδιαγγειακή νόσο.<sup>36</sup> Η επίδρασή τους σε κλασσικούς παράγοντες κινδύνου δεν είναι σαφής. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ευεργετική επίδραση (αύξηση της HDL)<sup>37</sup> ενώ άλλες δεν δείχνουν τροποποίηση.<sup>38</sup>

Σε κάθε ασθενή, και ιδιαίτερα σε εκείνους με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, πρέπει να συνηγορείται εξατομικευμένα η ωφέλεια και οι πιθανοί κίνδυνοι από τη χορήγηση αντι-TNF παραγόντων.

### 4. Ιογενείς Ηπατίτιδες

Η μακροχρόνια επίδραση των αντι-TNFα παραγόντων στην εξέλιξη της ιογενούς ηπατίτιδας δεν είναι γνωστή. Σε ότι αφορά τη λοίμωξη με HBV, έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις αναζωπύρωσης χρόνιας λοίμωξης μετά από χορήγηση αντι-TNFα παραγόντων.<sup>39</sup> Συνιστάται έλεγχος με HB-sAg, anti-HBs & anti-HBc προ της έναρξης θεραπείας με αντι-TNFα. Ορισμένες αρχές συστήνουν να μην χορηγούνται αντι-TNFα παραγοντες σε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη ("Consensus" χρήσης βιολογικών παραγόντων 2007) ενώ από άλλους συστήνεται χορήγηση αντιικών παραγόντων (lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine) μαζί με τον αντι-TNF παράγοντα.<sup>40</sup>

Σε ότι αφορά τη λοίμωξη με HCV φαίνεται πως οι αντι-TNFα παράγοντες δεν αυξάνουν τα επίπεδα RNA του ιού ούτε επάγουν άυξηση των τρανσαμινασών,<sup>41,42</sup> ενώ σε μια μελέτη η προσθήκη atanercept σε ασθενείς υπό αντιική θεραπεία με HCV λοίμωξη δεν συνοδεύτηκε από ηπατοτοξικότητα.<sup>43</sup> Σε όλες τις περιπτώσεις η παρακολούθηση αφορούσε μικρόχρονο διάστημα (3-9 μήνες).

### 5. Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ασφάλειας για τη χρήση των αντι-TNFα παραγόντων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ωστόσο από τα υπάρχοντα δεδομένα από μελέτες παρατήρησης δεν έχουν προκύψει ανησυχητικά στοιχεία.<sup>43,44</sup> Κατατάσσονται στην κατηγορία Β κατά FDA (απουσία τεμνηρωμένης αύξησης μορφολογικών βλαβών σε ανθρώπους).<sup>45</sup>

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- D. E. Furst et al., *Ann Rheum Dis* 66, 893-899 (2007).
- G. Cohen et al., *Clin.Exp.Rheumatol.* 23, 795-800 (2005).
- L. Carmona, A. Ortiz, M. A. Abad, *Acta Reumatol.Port.* 32, 113-128 (2007).
- M. U. Rahman et al., *Ann Rheum Dis* 66, 1233-1238 (2007).
- A. K. Johnsen et al., *J.Rheumatol.* 33, 659-664 (2006).
- R. Ariza-Ariza et al., *Rheumatology.(Oxford)* 46, 529-532 (2007).
- X. Mariette et al., *Arthritis Rheum* 50, 1270-1276 (2004).
- V. Sankar et al., *Arthritis Rheum* 50, 2240-2245 (2004).
- N.Engl.J.Med.* 352, 351-361 (2005).
- S. Cohen, A. Shoup, M. H. Weisman, J. Harris, *Otol.Neurotol.* 26, 903-907 (2005).
- D. van, V. G. H. Koeter, D. S. Postma, H. F. Kauffman, N. H. ten Hacken, *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 172, 465-469 (2005).
- T. Korhonen et al., *Spine* 31, 2759-2766 (2006).
- G. S. Hoffman et al., *Ann Intern.Med.* 146, 621-630 (2007).
- C. Salvarani et al., *Ann Intern.Med.* 146, 631-639 (2007).
- J. Keane et al., *N.Engl.J.Med.* 345, 1098-1104 (2001).
- J. J. Gomez-Reino, L. Carmona, D. M. Angel, *Arthritis Rheum* 57, 756-761 (2007).
- C. D. Hamilton, *Arthritis Rheum* 48, 2085-2091 (2003).
- L. Carmona et al., *Arthritis Rheum* 52, 1766-1772 (2005).
- R. M. Jasmer, P. Nahid, P. C. Hopewell, *N.Engl.J.Med.* 347, 1860-1866 (2002).
- K. L. Winthrop, *Nat.Clin.Pract.Rheumatol.* 2, 602-610 (2006).
- T. Bongartz et al., *JAMA* 295, 2275-2285 (2006).
- J. Listing et al., *Arthritis Rheum* 52, 3403-3412 (2005).
- W. G. Dixon et al., *Arthritis Rheum* 54, 2368-2376 (2006).
- J. Askling et al., *Ann Rheum Dis* 66, 1339-1344 (2007).
- W. G. Dixon et al., *Arthritis Rheum* 56, 2896-2904 (2007).
- F. Wolfe, L. Caplan, K. Michaud, *Arthritis Rheum* 54, 628-634 (2006).
- M. Weinblatt et al., *Arthritis Rheum* 54, 2807-2816 (2006).
- M. C. Genovese et al., *Arthritis Rheum* 50, 1412-1419 (2004).
- E. Baecklund et al., *Arthritis Rheum* 54, 692-701 (2006).
- F. Wolfe and K. Michaud, *Arthritis Rheum* 56, 2886-2895 (2007).
- J. Askling et al., *Ann Rheum Dis* 64, 1414-1420 (2005).
- P. Geborek et al., *Ann Rheum Dis* 64, 699-703 (2005).
- J. Askling et al., *Ann Rheum Dis* 64, 1421-1426 (2005).



34. S. D. Anker and A. J. Coats, *Int.J.Cardiol.* 86, 123-130 (2002).
35. F. Wolfe and K. Michaud, *Am.J.Med.* 116, 305-311 (2004).
36. L. T. Jacobsson et al., *J.Rheumatol.* 32, 1213-1218 (2005).
37. E. Spanakis et al., *J.Rheumatol.* 33, 2440-2446 (2006).
38. M. J. Peters et al., *Ann Rheum Dis* 66, 958-961 (2007).
39. M. Esteve et al., *Gut* 53, 1363-1365 (2004).
40. D. Vassilopoulos and L. H. Calabrese, *Curr.Opin.Rheumatol.* 19, 619-625 (2007).
41. C. H. Roux, O. Brocq, V. Breuil, C. Albert, L. Euller-Ziegler, *Rheumatology.(Oxford)* 45, 1294-1297 (2006).
42. F. A. Parke and J. D. Reveille, *Arthritis Rheum* 51, 800-804 (2004).
43. H. Marotte et al., *Rheumatology.(Oxford)* 46, 97-99 (2007).
44. K. L. Hyrich, D. P. Symmons, K. D. Watson, A. J. Silman, *Arthritis Rheum* 54, 2701-2702 (2006).
45. C. D. Chambers, Z. N. Tutuncu, D. Johnson, K. L. Jones, *Arthritis Res.Ther.* 8, 215 (2006).

## ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ, ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

**Κυριακή Α. Μποκή**

Ρευματολόγος, Διευθύντρια Ρευματολογικού Τμήματος Σισμανογλείου Νοσοκομείου Αθηνών

### **B. Α. Βασιλείου**

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι χρόνια συστηματική αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από συμμετρική προσβολή των αρθρώσεων και σημαντικού βαθμού αναπηρία. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου γνώρισε σημαντική πρόοδο τις τελευταίες δεκαετίες αρχικά με την εισαγωγή της μεθοτρεξάτης (MTX), ως του κυριότερου φαρμάκου τροποποιητικού της νόσου (DMARDs), της κυκλοσπορίνης και της λεφλουνομίδης και στη συνέχεια με τη χορήγηση των βιολογικών παραγόντων (ΒΠ) που έχουν σαν στόχο είτε τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF-α) είτε τον ανασυνδυασμένο υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 (αντι-IL-1R). Οι «στοχευμένες» αυτές θεραπείες οδήγησαν σε σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας, της λειτουργικής ικανότητας και των δεικτών ποιότητας ζωής των ασθενών. Συγχρόνως έδειξαν ότι επιβραδύνουν ή/και αναστέλλουν την πρόοδο των ακτινολογικών βλαβών.

Η κλινική διαπίστωση πως ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών (25-40%) παρουσιάζει μερική ή καθόλου απόκριση στους αντι-TNF ΒΠ, και ο σκεπτικισμός που έχει αναπτυχθεί για την ανάπτυξη ανοχής έναντι των παραγόντων αυτών, τόσο βραχυχρόνια όσο και μακροχρόνια, δημιούργησε την ανάγκη για νέες “στοχευμένες θεραπείες”. Το ενδιαφέρον της ρευματολογικής κοινότητας έχει στραφεί τα τελευταία χρόνια στη χορήγηση νέων ΒΠ που έχουν σαν στόχο συγκεκριμένα είδη κυττάρων, όπως τα Β λεμφοκύτταρα (Rituximab), ή συγκεκριμένες κυταροκίνες, όπως η ιντερλευκίνη 6 (IL-6R, tocilizumab) είτε συγκεκριμένα μόρια ή μονοπάτια της ανοσολογικής απόκρισης, όπως το CTLA4 συνδιεγερτικό μόριο των Τ-λεμφοκυττάρων (abatacept).<sup>1</sup>

### **ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ**

Η νόσος θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης αντίδρασης και πολλαπλών μηχανισμών που λαμβάνουν χώρα στις προσβεβλημένες αρθρώσεις ατόμων με γενετική προδιάθεση. Πρωταρχικό ρόλο στη παθογένεια της ΡΑ παίζει η αντιγονο-εξαρτώμενη ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων που είναι μεσολαβητές κλειδιά της ανοσιακής απόκρισης και η «σωστή» ενεργοποίησή τους αποκλείει την αυτοδραστικότητα. Η φλεγμονώδης διαδικασία πυροδοτείται από πολλαπλά αντιγόνα, εξωγενή και ενδογενή, που με τη σειρά τους πυροδοτούν ενδοαρθρικά μία εξατομικευμένη αλληλουχία αυτοάνοσων αποκρίσεων. Στο μικροπεριβάλλον των αρθρώσεων έχουν βρεθεί υποδοχείς που αναγνωρίζουν βακτηριακά ή ιικά αντιγόνα (πεπτιδογλυκάνες και DNA βακτηρίων, ιικά νουκλεοτίδια).

Η ενεργοποίηση του Τ κυττάρου, που είναι και το έναυσμα της ανοσιακής διεργασίας, απαιτεί δύο σήματα που προέρχονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC, δένδριτικά κύτταρα, μακροφάγα, ενεργοποιημένα Β κύτταρα). Το πρώτο σήμα προέρχεται από τη σύνδεση του αντιγόνου στην επιφάνεια των APC, που υπό τη μορφή πεπτιδίου «παρουσιάζεται» από τα μόρια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας τάξεως II (HLA-DRB, DRB1, εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου) στον Τ κυτταρικό υποδοχέα (TCR). Η διαδικασία αυτή χαρακτηρίζεται από ειδικότητα του Τ λεμφοκυττάρου για το αντιγόνο. Τα APC στη συνέχεια μεταναστεύουν σε κεντρικά όργανα του λεμφικού συστήματος όπου συναντούν και διεγείρουν τα Τ κύτταρα παρουσία του δεύτερου σήματος.

Το δεύτερο σήμα προέρχεται από τα λεγόμενα συνδιεγερτικά μόρια. Τέτοια μόρια είναι το CD80 και CD86 στην επιφάνεια των APC που προσδένονται στο CD28, και το CD40 Ligand (CD156 ή gp39) που προσδένεται στο CD40. Η σύνδεση μόνο του αντιγόνου στον Τ κυτταρικό υποδοχέα (TCR), χωρίς την παρουσία του δεύτερου σήματος που παράγεται από τα συνδιεγερτικά μόρια οδηγεί σε ανεργία ή κυτταρικό θάνατο.<sup>2,3</sup>

Το πλέον μελετημένο Τ κυτταρικό μονοπάτι συνδιεγερσης είναι αυτό του υποδοχέα CD28 που προσδένεται σε δύο συνδιεγερτικά μόρια, το CD80 και CD86. Το CD28 είναι ο κυριότερος συνδιεγερτικός υποδοχέας για τα παρθένα Τ κύτταρα, είναι σημαντικός για την έναρξη της Τ κυτταρικής απόκρισης και εκφράζεται στο 95% των ανθρώπινων CD4+ Τ βοηθητικών κυττάρων και στο 50% των CD8+ Τ κυτταροτοξικών κυττάρων. Η έκφραση των CD80 και CD86 στην επιφάνεια των APC αυξάνεται παρουσία μικροβίων και κυταροκινών, μηχανισμός που εξασφαλίζει την καλύτερη απόκριση των Τ κυττάρων σε εισβολή κάποιου παθογόνου. Ο συνδυασμός των δύο σημάτων προάγει τη διαφοροποίηση των διεγερμένων Τ κυττάρων, σε δραστικά κύτταρα και κύτταρα μνήμης. Ειδικότερα, το σήμα που παράγεται από τη σύνδεση του CD28 μορίου, προάγει την παραγωγή IL-2 και άλλων κυταροκινών, ρυθμίζει την υπερέκφραση γονιδίων επιβίωσης, προάγει τον ενεργειακό μεταβολισμό και την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου. Επιπρόσθετα, παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και επιβίωση των ρυθμιστικών Τ κυττάρων που η λειτουργία τους είναι να αναστέλλουν την ανοσιακή απόκριση και να επάγουν την αυτοανοχή.<sup>4,5</sup>

Το cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) είναι ένα ομόλογο του CD28 που συνδέεται επίσης στα CD80 και CD86 μόρια, εκφράζεται μετά την ενεργοποίηση του T κυτάρου και είναι αποκλειστής της T κυτταρικής απόκρισης, αναστέλλοντας την παραγωγή της IL-2 και αποκλείοντας την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου. Έτσι, το CD28 και CTLA-4 εμφανίζονται να προσφέρουν σήμα ενεργοποίησης και αναστολής, αντίστοιχα. Το CTLA-4 είναι επομένως ένας αρνητικός ρυθμιστής της ανοσιακής απόκρισης και μετέχει στην επαγωγή και ενίσχυση της T κυτταρικής ανοχής.<sup>6</sup>

Η αρχική ανοσιακή απόκριση σε ένα αντιγόνο ακολουθείται από τη μη-ειδική επιστράτευση ενός «αθώου γειτονικού» (naïve) T κυτάρου που υπόκειται σε κλωνικό πολλαπλασιασμό. Αυτά τα κύτταρα δεν έχουν ταυτοποιηθεί (δεν υπάρχει γνωστός φαινότυπος) γιατί πιθανότατα οδηγούνται σε απόπτωση. Η ενεργοποίηση των T κυττάρων ακολουθείται από ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό ενδοθηλιακών κυττάρων και κυττάρων του αρθρικού υμένα και την επιστράτευση και ενεργοποίηση επιπρόσθετων προφλεγμονωδών κυττάρων από τον μυελό των οστών και την κυκλοφορία, την έκκριση κυταροκινών και πρωτεασών από μακροφάγα και κύτταρα του αρθρικού υμένα που μοιάζουν με ινοβλάστες, και την παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Ταυτόχρονα διεγείρονται τα B λεμφοκύτταρα που παράγουν αυτοαντισώματα. Αυτοδραστικά T κύτταρα από το θύμο αδένα καταφθάνουν στις αρθρώσεις, δέχονται την παρουσίαση αυτοαντιγόνων όπως gp39 ή κιτρουλλινικών πεπτιδίων και ενεργοποιούνται πυροδοτώντας την αυτοάνοση φλεγμονώδη απόκριση. Έχουν αναγνωρισθεί τέσσερα αυτοαντιγόνα: το κολλαγόνο τύπου II, η γλυκοπρωτεΐνη gp39, η ανοσοσφαιρίνη IgG και κιτρουλλινικά πεπτίδια.

Το 50% των κυττάρων του αρθρικού υμένα των ασθενών αυτών είναι CD4+ T κύτταρα με φαινότυπο κυττάρων μνήμης ενώ μόλις 5% είναι B κύτταρα και πλασματοκύτταρα. Τα T λεμφοκύτταρα έχουν φαινότυπο ενεργοποιημένου κυτάρου με υψηλή συγκέντρωση HLA-DR και CD27. Τα CD27+, CD4+ T κύτταρα μέσω ιντερλευκινών προωθούν την ενεργοποίηση των B κυττάρων και αυξάνουν έτσι την παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Ο αρθρικός υμένας μετατρέπεται σε διηθητικό ιστό αποδομώντας το χόνδρο και το οστόν και συμπεριφέρεται σαν κακοήθης ιστός που αποκρίνεται όμως σε παράγοντες που αναστέλλουν τη φλεγμονή και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Η ιστολογική αλλαγή είναι τέτοια που ο υμένας μοιάζει με λεμφοειδή ιστό με σχετικά μεγάλα λεμφοειδή κύτταρα.

Εκτός από τα T λεμφοκύτταρα στην ανοσοπαθγένεια της ΡΑ σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και τα B-λεμφοκύτταρα συμβάλλοντας στην εμφάνιση αυτοανοσίας, μέσω παραγωγής αυτοαντισωμάτων και ρευματοειδών παραγόντων (RFs), και επιπλέον ενεργοποιώντας τα T λεμφοκύτταρα αφού έχουν δράση αντιγονοπαρουσιαστικού κυτάρου. Τα ενεργοποιημένα B κύτταρα είναι ισχυρά APC, ενεργοποιούν τα T λεμφοκύτταρα παράγοντας αντιγονικά πεπτίδια και ρυθμίζοντας την έκφραση των μορίων HLA τάξεως II, ενώ παρουσία διεγερμένων T κυττάρων διαφοροποιούνται σε κύτταρα μνήμης και πλασματοκύτταρα. Τα πλασματοκύτταρα, εκκρίνουν αντισώματα όπως οι RFs και αντισώματα έναντι των κιτρουλλινικών πεπτιδίων που συμβάλλουν στο σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος στις αρθρώσεις. Με τη συμμετοχή τους στην έκκριση χημειοκινών και κυταροκινών, όπως IL-6, IL-10 και TNF-α, που επιδρούν στα ίδια και σε άλλα κύτταρα, συμβάλλουν με τη σειρά τους στη φλεγμονώδη διήθηση και υπερπλασία του αρθρικού υμένα, στο σχηματισμό λεμφοζιδίων και στη νεοαγγειογένεση.

Ο δείκτης επιφανείας CD20 των B κυττάρων προσφέρεται σαν θεραπευτικός στόχος γιατί εκφράζεται μόνο στα B κύτταρα, προ-B κύτταρα, ενεργοποιημένα B και B κύτταρα μνήμης αλλά όχι στα πλασματοκύτταρα ή στα αρχέγονα κύτταρα. Η δυνατότητα διάκρισης των B κυττάρων, που εκκρίνουν αντισώματα κατά τη φλεγμονώδη και την άμεση ανοσιακή απόκριση, από τα κύτταρα μνήμης της χυμικής ανοσίας που χαρακτηρίζονται από σταθερή έκκριση προστατευτικών αντισωμάτων, επιτρέπει τη στόχευση μόνο στα κύτταρα που συμμετέχουν στη φλεγμονώδη απόκριση.

Εκτός από τους RFs, που παράγονται σε βλαστικά κέντρα του αρθρικού υμένα και ενεργοποιούν το συμπλήρωμα, έχουν βρεθεί πολλά νέα αυτοαντισώματα με κυριότερα τα αντισώματα έναντι των κιτρουλλινικών πεπτιδίων (αντι-CCPs). Τα πεπτίδια αυτά παράγονται κατά τη φλεγμονώδη αντίδραση όπου μόρια αργινίνης των πρωτεϊνών μετατρέπονται σε κιτρουλλίνη με τη δράση απαμινασών της πεπτιδυλ-αργινίνης. Μακροφάγα τα οποία έχουν φαγοκυτταρώσει κιτρουλλινικά πεπτίδια έχουν βρεθεί στο αρθρικό υγρό. Ο τίτλος των αντι-CCPs έχει συσχετιστεί με τη βαρύτητα και την πρόγνωση της νόσου, ενώ υψηλότεροι τίτλοι φαίνεται ότι συσχετίζονται με μεγαλύτερη καταστροφή των αρθρώσεων και αυξημένη ενεργότητα της νόσου. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι RFs και τα αντι-CCPs προϋπάρχουν της νόσου, κατά 10 με 15 χρόνια, και ότι ένα ποσοστό ασθενών (περίπου 50%) έχουν ήδη αυτά τα αυτοαντισώματα στην έναρξη της νόσου. Τα αυτοαντισώματα δεν προκαλούν τη νόσο αλλά πιθανόν αντανάκλουν τη φλεγμονώδη αντίδραση. Υπάρχουν δηλαδή και άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην πραγματική κλινική εκδήλωση της ασθένειας.

Η γενετική προδιάθεση για την εκδήλωση της νόσου έχει συσχετιστεί με αρκετά γονίδια. Κυριότερα θεωρούνται τα γονίδια που ελέγχουν τη μετατροπή της αργινίνης σε κιτρουλλίνη, όπως είναι το PAD14, που προάγουν την παραγωγή αυτοαντιγόνων και εμμέσως αυτοαντισωμάτων. Έχουν ενοχοποιηθεί γονίδια επαγωγείς κυταροκινών όπως ο TNF ενώ το PTPN22 είναι γονίδιο που μετέχει στην ενεργοποίηση των T κυττάρων.

Μια άλλη σημαντική παράμετρος της παθογένειας της ΡΑ είναι ο ρόλος που διαδραματίζουν οι διάφορες κυταροκίνες, όπως είναι οι λεγόμενες προφλεγμονώδεις κυταροκίνες (IL-6, IL-1 και TNFα) που παράγονται από τα μακροφάγα και ενεργοποιούν τους ινοβλάστες ή η IL-17 και IFN-γ που παράγονται από τα T κύτταρα. Ειδικότερα η IL-6 και IL-10 επάγουν την ενεργοποίηση και διαφορο-

ποίηση των Β λεμφοκυττάρων ενώ ο TNF-α ενεργοποιεί μακροφάγα για την έκκριση περισσότερων φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1, IL-6 και TNF-α.

Συμπερασματικά, στη διαδικασία της φλεγμονής μετέχουν τα μακροφάγα, τα Β και Τ κύτταρα, οι ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω αυτοαντισωμάτων, ανοσοσυμπλεγμάτων και κυτταροκινών. Ο διπλός ρόλος της συνδιέγερσης στη ρύθμιση της ενεργοποίησης του Τ κυττάρου και της πρόκλησης κυτταρικής ανοχής έχει προκαλέσει σημαντικό ενδιαφέρον στο χειρισμό των συνδιεγερτικών σημάτων τόσο για να ενισχύσουν τις ανοσιακές αποκρίσεις (για να ενισχύσουν την αντιμικροβιακή και αντινεοπλασματική ανοσία) ή για να επάγουν ανοχή (για τη θεραπεία αυτοάνοσων ασθενειών και την αναστολή της απόρριψης του μοσχεύματος). Ο αποκλεισμός του δικτύου των κυτταροκινών μπορεί να αντιμετωπίσει τα συμπτώματα της ΡΑ ενώ η στόχευση των Β κυττάρων και η εκλεκτική καταστροφή τους υπόκειται διπλή δράση στο πεδίο του Τ κυττάρου και της παραγωγής αυτοαντισωμάτων.

### ABATACEPT

Το abatacept είναι το πρώτο από μια νέα κατηγορία φαρμάκων, των λεγόμενων «αναστολέων της συνδιέγερσης» και είναι διαλυτή πρωτεΐνη μοριακού βάρους 92KD. Περιλαμβάνει το εξωκυττάριο τμήμα του CTLA4 συνδεδεμένο στο τροποποιημένο Fc τμήμα της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) κατασκευασμένη με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA. Το abatacept ή CTLA-4-Ig συνδέεται στο CD80 και CD86 του APC και αποκλείει τη συνδιέγερση μέσω του CD28 και συνεπώς «τη μετάδοση του σήματος συνδιέγερσης» αναστέλλοντας την πλήρη ενεργοποίηση του Τ λεμφοκυττάρου. Αναστέλλεται, έτσι, η συνδιεγερτική οδός CTLA4/CD28:CD80/CD86, η λειτουργία της οποίας είναι κρίσιμη για την αποτελεσματική διέγερση των Τ λεμφοκυττάρων και την παραγωγή κυτταροκινών όπως ο TNFα, IFN-γ και IL-2.

Πέντε τυχαίοποιημένες διπλά τυφλές, ελεγχόμενες από εικονικό φάρμακο μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα του abatacept σε ασθενείς με ενεργό ΡΑ ηλικίας μεγαλύτερης των 18 ετών. Αρχικά, η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του abatacept κρίθηκε σε μία μικρής διάρκειας μελέτη όπου το CTLA4-Ig και ένα συγγενές μόριο με υψηλότερη συγγένεια με το CD28 (το LEA29Y ή belatacept) χορηγήθηκαν σε 214 ασθενείς με ΡΑ. Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν διαφορετικές δόσεις του ενός ή του άλλου παράγοντα και εικονικού φαρμάκου. Η απόκριση στους δύο ΒΠ ήταν δοσοεξαρτώμενη και το belatacept ήταν πιο αποτελεσματικό πετυχαίνοντας υψηλότερα ποσοστά απόκρισης ACR 20, 50, και 70 στο τέλος των 85 ημερών θεραπείας. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ναυτία και οι έμετοι, ενώ ένας ασθενής στην ομάδα του abatacept εμφάνισε σπηκτική αρθρίτιδα από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο σε άρθρωση όπου είχε γίνει ενδαρθρική έγχυση κορτικοστεροειδούς.<sup>7</sup>

Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 μηνών όπου το abatacept χορηγήθηκε σε ασθενείς με ΡΑ που λάμβαναν επίσης MTX βρέθηκε πως η δόση των 10 mg/kg ήταν πιο αποτελεσματική συγκριτικά με 2 mg/kg ή με το εικονικό φάρμακο [αποκρίσεις κατά ACR20 (60% vs 35%), ACR50 (36% vs 12%), και ACR70 (16% vs 2%)].<sup>8</sup> Η δοσολογία των 10 mg/kg φάνηκε πως πλεονεκτούσε σε αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια την κεφαλαλγία. Η χορήγηση του abatacept για 12 μήνες σε ασθενείς που λάμβαναν MTX και είχαν ενεργό ΡΑ συσχετίστηκε με σημαντική ελάττωση των δεικτών ενεργότητας της νόσου και με βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων και της λειτουργικής ικανότητας.

Στη μελέτη AIM 652 ασθενείς με ΡΑ τυχαίοποιήθηκαν (2:1) να λάβουν abatacept (10 mg/kg 0, 2<sup>η</sup>, 4<sup>η</sup> εβδομάδα και στη συνέχεια ανά μήνα) ή εικονικό φάρμακο.<sup>9</sup> Η μελέτη διάρκειας ενός έτους έδειξε πως το abatacept στη δόση των 10 mg/kg μαζί με τη MTX ήταν αποτελεσματικότερο σε βαθμό στατιστικά σημαντικό του εικονικού φαρμάκου (p<0.001) με καλύτερη απόκριση κατά ACR20 (73% vs 40%), κατά ACR50 (48% vs 18%), και κατά ACR70 (29% vs 6%). Το 15% των ασθενών της ομάδας abatacept είχαν χαμηλή ενεργότητα νόσου στο τέλος της μελέτης με δείκτη DAS28 (<2.6) έναντι 2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, (p<0.001). Επιπρόσθετα, η μελέτη AIM έδειξε πως το abatacept ελάττωσε το ρυθμό προόδου των ακτινολογικών βλαβών, όπως τη στένωση του μεσάρθριου διαστήματος και του αριθμού των διαβρώσεων. Στην ομάδα του abatacept η επίπτωση των λοιμώξεων ήταν αυξημένη: κυρίως πνευμονία.

Η μελέτη ATTAIn (Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate Responders), τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, φάσης III, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο που σχεδιάστηκε για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του abatacept στην ομάδα των ασθενών με ενεργό ΡΑ παρά τη λήψη DMARDs και αντι-TNFα ΒΠ για 3 τουλάχιστον μήνες, αναφερόταν σε 391 ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν 2:1 να λάβουν είτε abatacept (10 mg/kg) είτε εικονικό φάρμακο.<sup>10</sup> Στην ομάδα του abatacept μετείχαν τελικά 223 ασθενείς που τους χορηγήθηκε φάρμακο σε δόση 10mg/kg (750mg εάν ήταν 60-100Kg και 1000mg εάν ήταν >100Kg) την 1<sup>η</sup>, 15<sup>η</sup>, 29<sup>η</sup> και ακολούθως κάθε 28 ημέρες ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου 99 ασθενείς. Οι ασθενείς συνέχιζαν την αγωγή με DMARDs ή υποδόρια ανακίνηρα αλλά οι αντι-TNFα ΒΠ είχαν διακοπεί για ένα μήνα πριν από την πρώτη έγχυση του abatacept ή του εικονικού φαρμάκου. Το 50.4% των ασθενών που έλαβε abatacept πέτυχε απόκριση κατά ACR20 έναντι 19.5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p<0.001) ενώ οι αποκρίσεις κατά ACR50 (20.3% vs 3.8%, p<0.001) και ACR70 (10.2% vs 1.5%, p=0.003) ήταν επίσης σε υψηλότερα ποσοστά σε αυτήν την ομάδα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες των ασθενών, ενώ οι αντιδράσεις κατά την έγχυση (κυρίως ζάλη και πονοκέφαλος), ήταν συχνότερες στην ομάδα που έλαβε abatacept. Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στον έλεγχο των υποκειμενικών συμπτωμάτων και των αντικειμενικών σημείων της νόσου δεν συσχετίστηκε με τη πρόσφατη ή όχι λήψη αντι-TNFα ΒΠ

και ήταν φανερή από την 15<sup>η</sup> ημέρα της μελέτης. Επιπρόσθετα, στο τέλος των 6 μηνών οι ασθενείς της ομάδας abatacept είχαν μικρότερη ενεργότητα νόσου (στατιστικά σημαντική) και βελτίωση στους δείκτες λειτουργικής ικανότητας και ποιότητας ζωής.

Τον Ιανουάριο του 2006, το FDA ενέκρινε το abatacept για τη θεραπεία ασθενών με μέτρια έως σοβαρή PA που είχαν ανεπαρκή απόκριση σε ένα ή περισσότερα DMARDs, όπως η MTX ή αντι-TNFα ΒΠ. Το abatacept χορηγείται ενδοφλέβια σε έγχυση διάρκειας 30λεπτών και εάν ο ασθενής έχει σωματικό βάρος <60Kg η δόση είναι 500mg, εάν το ΣΒ είναι μεταξύ 60 και 100Kg η δόση είναι 750mg και εάν είναι >100Kg η δόση είναι 1gr. Η έγχυση επαναλαμβάνεται σε 2 και 4 εβδομάδες και ακολούθως κάθε 4 εβδομάδες. Χορηγείται είτε σαν μονοθεραπεία, μαζί με άλλα DMARDs ή με ανακίνηρα ενώ δεν συγχορηγείται με αντι-TNFα ΒΠ.

Η μελέτη ASSURE διάρκειας ενός έτους σχεδιάστηκε για τον έλεγχο της ασφάλειας του abatacept σε ασθενείς με ιστορικό λήψης βιολογικών παραγόντων και DMARDs.<sup>11</sup> Τυχαιοποιήθηκαν 1441 ασθενείς να λάβουν abatacept (~10mg/kg) ή εικονικό φάρμακο και χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες: α) abatacept / DMARDs (856 ασθενείς), abatacept / ΒΠ (103 ασθενείς), εικονικό φάρμακο / DMARDs (418 ασθενείς), εικονικό φάρμακο / ΒΠ (64 ασθενείς). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες στις ομάδες του abatacept και του εικονικού φαρμάκου. Να σημειωθεί ότι, οι ασθενείς της ομάδας abatacept / ΒΠ παρουσίασαν σοβαρότερες και περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τους άλλους ασθενείς. Συχνότερες ήταν οι αντιδράσεις κατά την έγχυση, όπως κεφαλαλγία, ναυτία, διάρροια. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως υπόταση, ουρτικάρια και δύσπνοια, παρατηρούνται σπάνια κατά την ενδοφλέβια έγχυση του φαρμάκου ή μέσα στις επόμενες 24 ώρες και ακόμη σπανιότερα παρατηρούνται αντιδράσεις αναφυλαξίας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας περιλαμβάνουν επίσης πυρετό και ρίγος μετά την έγχυση, τοπικό εξάνθημα ή ερεθισμό στο σημείο της ένεσης μικρής διάρκειας που υποχωρούν με παρακεταμόλη. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται σε ασθενείς που έχουν ιστορικό λοίμωξης ή με προδιάθεση για λοίμωξη ενώ εάν ο ασθενής αναπτύξει λοίμωξη θα πρέπει η χορήγηση του abatacept να διακοπεί και να λάβει την κατάλληλη χημειοθεραπεία. Πάντως, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται στο 10% των ασθενών περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ρινοφαρυγγίτιδα, λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού και ναυτία. Παρά τη μακροχρόνια ελάττωση των CD4 T κυττάρων, δεν αναφέρθηκαν ευκαιριακές λοιμώξεις.

Το abatacept δεν αύξησε τη συχνότητα των αντιπυρηνικών αντισωμάτων ή των αντι-dsDNA, και μόνο 1.3% των ασθενών είχαν αντισώματα κατά του abatacept χαμηλής αντιδραστικότητας.

Η συγχρήγηση του abatacept με άλλο ΒΠ δεν συνιστάται, διότι αυξάνει τη συχνότητα των λοιμώξεων δίχως καλύτερη αποτελεσματικότητα. Το 4.4% αυτών των λοιμώξεων ήταν σοβαρές όπως σηψαιμία, εκκολπωματίτις, πνευμονία. Έχουν επίσης καταγραφεί περιπτώσεις νεοπλασιών κυρίως πνεύμονα και ο κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος είναι μεγαλύτερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Συνεπώς το abatacept είναι αποτελεσματικό σε ασθενείς με ενεργό PA, παρά τη λήψη MTX ή αντι-TNFα ΒΠ, και ελαττώνει την πρόοδο των αρθρικών βλαβών.

## RITUXIMAB

Η ανεύρεση στον αρθρικό υμένα των προσβεβλημένων αρθρώσεων πολλών κυττάρων που εκφράζουν στην επιφάνειά τους το αντιγόνο CD20, η παρουσία αυτοαντισωμάτων στον ορό των ασθενών, ο ρόλος των ενεργοποιημένων Β κυττάρων στην Τ κυτταρική διέγερση, και τα αποτελέσματα κλινικών μελετών οδήγησαν στην αναγνώριση της PA ως νόσου που δύναται να αντιμετωπισθεί με στοχευμένη θεραπεία έναντι των Β κυττάρων. Το rituximab είναι χιμαϊρικό μονοκλωνικό αντι-CD20 αντίσωμα που ελαττώνει τα Β κύτταρα μέσω ενός ή περισσότερων αντισωματο-εξαρτώμενων μηχανισμών.<sup>12</sup> Σκοπός της θεραπείας είναι η ελάττωση των Β κυττάρων, η συνακόλουθη απομάκρυνση της ανοσολογικής μνήμης για τη νόσο που υπάρχει στους ειδικούς αυτοαντιδραστικούς κλώνους, η μείωση του τίτλου των αυτοαντισωμάτων και η επακόλουθη, προοδευτική και μακροχρόνια κλινική βελτίωση.

Μη ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με PA έδειξαν πως το rituximab μόνο ή σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή και κυκλοφωσφαμίδη προσφέρει κλινικό όφελος στις εκδηλώσεις της PA.<sup>13,14</sup> Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ενεργό νόσο, παρά τη λήψη MTX ή αντι-TNFα ΒΠ, έδειξαν την αποτελεσματικότητα του rituximab.<sup>15,16</sup>

Στη μελέτη των Edwards και συν, 161 ασθενείς με ενεργό, οροθετική PA, παρά τη λήψη MTX (10mg/εβδομάδα), τυχαιοποιήθηκαν σε 4 θεραπευτικές ομάδες: στην ομάδα της MTX όπου συνεχίστηκε η ίδια δόση της MTX, στην ομάδα του Rituximab όπου η MTX διεκόπη και χορηγήθηκε rituximab (1g ενδοφλέβια τις ημέρες 1 και 15), στην ομάδα Rituximab και MTX όπου το rituximab συγχορηγήθηκε με τη MTX, στην ομάδα Rituximab και κυκλοφωσφαμίδης όπου διεκόπη η χορήγηση της MTX και το rituximab χορηγήθηκε μαζί με κυκλοφωσφαμίδη 750 mg ενδοφλέβια τις ημέρες 3 και 17. Επιπρόσθετα, όλοι οι ασθενείς της μελέτης έλαβαν ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή στο ίδιο σχήμα ενδοφλέβια και από το στόμα για 17 ημέρες. Στόχος της μελέτης ο προσδιορισμός της απόκρισης κατά ACR50 και δευτερευόντως κατά ACR20, ACR70, και EULAR βάση του δείκτη DAS28.<sup>16</sup>

Την 24<sup>η</sup> εβδομάδα της μελέτης, το ποσοστό των ασθενών που είχαν πετύχει τουλάχιστον 50% βελτίωση στα συμπτώματα της νόσου (ACR50) ήταν σημαντικά υψηλότερο σε όλες τις ομάδες που έλαβαν rituximab συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (p=0.005). Επιπρόσθετα, το 83-85% των ασθενών που έλαβαν rituximab είχαν μέτρια έως καλή απόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια EULAR, συγκριτικά με το 50% των ασθενών της ομάδας ελέγχου (p<0.004). Η μέση ελάττωση του δείκτη DAS28 (p<0.002) και των επιπέδων του ρευματο-

ειδή παράγοντα ήταν σημαντικά υψηλότερη στις ομάδες του rituximab. Παρατείνοντας την περίοδο παρακολούθησης στις 48 εβδομάδες φάνηκε πως η απόκριση των ασθενών της ομάδας της MTX ήταν μικρότερη από την αντίστοιχη της ομάδας rituximab και MTX. Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ( $p=0.01$ ) παρατηρήθηκαν στην ομάδα του rituximab και κυκλοφωσφαμίδης ενώ όλες οι άλλες συγκρίσεις ήσαν γενικά καλύτερες στην ομάδα του rituximab.

Η μελέτη DANCER (Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis), μία μεγάλη, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη, εκτίμησε την αποτελεσματικότητα του rituximab σε ασθενείς με ενεργό PA παρά τα DMARDs περιλαμβανομένων και των ΒΠ, την κατάλληλη θεραπευτική δόση του φαρμάκου και το ρόλο της συχορήγησης κορτικοστεροειδών.<sup>17</sup> Στη μελέτη μετείχαν 465 ασθενείς που έλαβαν rituximab σε δόση 500mg/έγχυση (συνολική δόση 1gr) ή 1gr/έγχυση (συνολική δόση 2gr) ή εικονικό φάρμακο σε 2 εγχύσεις ανά 15νθήμερο. Παράλληλα οι ασθενείς λάμβαναν MTX (10-25mg/εβδομαδιαίως). Μετά από 24 μήνες παρακολούθησης, αμφότερες οι δόσεις του rituximab είχαν σαν αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερη κλινική βελτίωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η χορήγηση των κορτικοστεροειδών δεν αύξησε την αποτελεσματικότητα του rituximab αλλά φάνηκε να ελαττώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με την πρώτη έγχυση του φαρμάκου. Ένας δεύτερος κύκλος θεραπείας με rituximab, 6 μήνες μετά τον πρώτο, ήταν επίσης αποτελεσματικός. Οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι χορήγησης του rituximab μπορεί να σχετίζονται με τάση αρνητικοποίησης του IgM-RF.

Η μελέτη REFLEX (Randomized Evaluation of Long-Term Efficacy of Rituximab in Rheumatoid Arthritis) διάρκειας 24 εβδομάδων τυχαίοποίησε 520 ασθενείς με ενεργό PA παρά τη θεραπεία με MTX και αντι-TNFα ΒΠ να λάβουν δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις rituximab (1gr) ή εικονικού φαρμάκου.<sup>18</sup> Οι αντι-TNFα ΒΠ διεκόπησαν, η MTX συνεχίστηκε στην ίδια δόση (10-25 mg/εβδομάδα), ενώ οι ασθενείς έλαβαν για 14 ημέρες κορτικοστεροειδή. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν βελτίωση στα συμπτώματα της νόσου ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα του rituximab και MTX συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και MTX. Η ίδια ομάδα είχε μέτρια έως καλή απόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια της EULAR (65% έναντι 22%,  $p<0.0001$ ). Η μέση ενεργότητα της νόσου όπως προσδιορίστηκε με το DAS28, ελαττώθηκε σημαντικά από την έναρξη της μελέτης μέχρι τις πρώτες 4 εβδομάδες και στις δύο ομάδες. Οι ασθενείς που έλαβαν rituximab παρουσίασαν βελτίωση στις κλινικές τους εκδηλώσεις (σημεία και συμπτώματα) και στους δείκτες ποιότητας ζωής. Η μελέτη έδειξε επίσης μία τάση για μικρότερη πρόοδο των αρθρικών βλαβών, παρά τον περιορισμένο χρόνο παρακολούθησης, η οποία όμως δεν έφθανε σε επίπεδα στατιστικώς σημαντικά.

Οι μελέτες αυτές αποτέλεσαν τη βάση για την έγκριση του rituximab στη θεραπεία της PA στους ασθενείς εκείνους που η νόσος είναι ανθεκτική στη MTX και στους αντι-TNFα ΒΠ. Στις Η.Π.Α. η χορήγηση του Rituximab επιτρέπεται σε συνδυασμό με τη MTX σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ενεργό PA που δεν έχει ανταποκριθεί σε θεραπεία με αντι-TNFα ΒΠ. Με τη μελέτη DANCER εγκρίθηκε η καταλληλότερη δόση του rituximab, δηλαδή δύο εγχύσεις 1gr ανά 15νθήμερο.

Τα Β λεμφοκυττάρια δεν προσδιορίζονται στο περιφερικό αίμα στους περισσότερους ασθενείς από τη 2<sup>η</sup> έως την 4<sup>η</sup> εβδομάδα από την έγχυση και παραμένουν ελαττωμένα για 6 έως 12 μήνες ή και περισσότερο σε ορισμένους ασθενείς. Είναι χαρακτηριστικό πως η υποτροπή της ενεργού PA συμπίπτει με την αύξηση του αριθμού των Β κυττάρων και του τίτλου των αυτοαντισωμάτων.

Το CD20 εκφράζεται στην επιφάνεια των Β κυττάρων από το στάδιο του προ-B κυττάρου, στα ενεργοποιημένα Β κύτταρα και στα κύτταρα μνήμης ενώ η έκφραση του είναι μικρή ή απουσία στα αρχέγονα κύτταρα, στα πρώιμα προ Β-κύτταρα, στα δένδρική κύτταρα και στα πλασματοκύτταρα. Η αντίσταση των πλασματοκυττάρων στο rituximab έχει σαν αποτέλεσμα να μην προκαλείται υπογαμμασφαιριναιμία, παρά τη σημαντική και μακροχρόνια Β λεμφοπενία. Οι μέσες τιμές των ανοσοσφαιρινών (IgG, IgM, IgA) παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων στις προαναφερθείσες μελέτες ενώ μόνο το 5.5% των ασθενών της μελέτης REFLEX που έλαβαν rituximab και MTX είχαν χαμηλούς τίτλους IgM συγκριτικά με το 1.9% των ασθενών που έλαβαν MTX και εικονικό φάρμακο. Ένα μικρός αριθμός ασθενών (<1%), στην ίδια μελέτη, της ομάδας του rituximab είχαν επίπεδα IgA ή IgG χαμηλότερα του φυσιολογικού.

Η θεραπεία με rituximab φαίνεται πως ελαττώνει τα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων. Στη μελέτη REFLEX, ο μέσος τίτλος του RF μειώθηκε κατά 40-50% και παρέμεινε ελαττωμένος μέχρι και 24 εβδομάδες στους ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό rituximab και MTX. Η επίπτωση των ανθρώπινων αντιχιμαιρικών αντισωμάτων (HACA) στο rituximab είναι υψηλότερη στους ασθενείς με PA συγκριτικά με τους ασθενείς με λέμφωμα. Στο τέλος της μελέτης REFLEX προσδιορίστηκαν HACA στο 4.3% των ασθενών. Η μικρότερη συχνότητα σχηματισμού HACA στους ασθενείς με λέμφωμα πιθανόν να οφείλεται στις υψηλότερες δόσεις του rituximab που λαμβάνουν και στα συχορηγούμενα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Αν και η κλινική τους σημασία δεν είναι ξεκάθαρη, πιθανόν να αυξάνουν τον κίνδυνο απειδράσεων κατά την έγχυση και να ελαττώνουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, επιταχύνοντας την εξουδετέρωσή του.

Ανεπιθύμητες ενέργειες ήσαν συχνές στους ασθενείς που έλαβαν rituximab και ειδικότερα κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Έχει αναφερθεί, κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης του rituximab, συσφικτικό αίσθημα στον τράχηλο, υπόταση ή υπέρταση, εξάνθημα, κνησμός, ναυτία, και πόνος στη ράχη. Πάντως, οι εκδηλώσεις αυτές θεωρείται ότι οφείλονται σε σύνδρομο λύσης των Β κυττάρων και στην απελευθέρωση κυταροκινών παρά σε κάποια μορφή αναφυλαξίας. Έχουν επίσης αναφερθεί, λιγότερο συχνά, απειδράσεις όπως σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική νεκρωτική επιδερμολύση που εμφανίζονται 1-13 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

Αντιδράσεις του τύπου της αναφυλαξίας, του βρογχόσπασμου ή της ορονοσίας (υπερευαισθησία τύπου III) είναι σπάνιες.<sup>19</sup>

Ο κίνδυνος ανάπτυξης σοβαρής λοίμωξης μετά θεραπεία με rituximab δεν φαίνεται να είναι σημαντικά αυξημένος σε ενήλικες ασθενείς συγκριτικά με αυτούς που λαμβάνουν MTX (3.3% vs 2.5%). Στη μελέτη των Edwards και συν αναφέρθηκε μία περίπτωση με σταφυλοκοκκική βακτηριαιμία και σπητική αρθρίτιδα και μία περίπτωση που κατέληξε σε νεφρική ανεπάρκεια. Στη μελέτη REFLEX δεν καταγράφηκε διαφορά στη συχνότητα των λοιμώξεων ανάμεσα στις δύο ομάδες. Αύξηση της επίπτωσης των ευκαιριακών λοιμώξεων δεν έχει αναφερθεί. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε ασθενείς με ΣΕΑ που έλαβαν rituximab, παρατηρήθηκε σοβαρή και θανατηφόρα ενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων καθώς και προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια.

Στο χώρο της έγχυσης θα πρέπει να υπάρχουν μεθυλπρεδνιζολόνη, φυσιολογικός ορός, βρογχοδιασταλτικά, αδρεναλίνη και παρακεταμόλη για την αντιμετώπιση των αντιδράσεων, ιδιαίτερα κατά την πρώτη έγχυση. Πριν την έγχυση θα πρέπει να χορηγούνται παρακεταμόλη, αντιισταμινικά και μεθυλπρεδνιζολόνη. Σε σπάνιες περιπτώσεις η χορήγηση κορτικοστεροειδών παρατείνεται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Επίσης, λόγω του κινδύνου υπότασης, η λήψη των αντιυπερτασικών φαρμάκων δεν θα πρέπει να γίνεται για ένα 24ώρο, και η έγχυση του φαρμάκου να γίνεται με τον ασθενή σε ύπια θέση.

Είναι σημαντικό η αρχική χορήγηση να αρχίζει με ρυθμό 50 mg/ώρα και εάν δεν υπάρχει ένδειξη υπερευαισθησίας ο ρυθμός να αυξάνεται κατά 50 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά σε μέγιστο 400 mg/ώρα. Εάν η αρχική έγχυση είναι καλά ανεκτή, οι επόμενες εγχύσεις μπορεί να αρχίσουν με ροή 100 mg/ώρα, και ο ρυθμός να αυξάνεται κατά 100 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά μέχρι μέγιστο 400 mg/ώρα, εάν δεν υπάρχει ένδειξη υπερευαισθησίας.

Οι περισσότερες αντιδράσεις κατά τη θεραπεία αντιμετωπίζονται με την παροδική διακοπή της έγχυσης, αναμονή μέχρι να υποχωρήσουν πλήρως τα συμπτώματα, και συνέχιση της έγχυσης στη μισή ταχύτητα ροής. Κατά την αντίδραση χορηγούνται παρακεταμόλη και αντιισταμινικά. Σε σοβαρή υπερευαισθησία με βρογχόσπασμο και υπόταση θα πρέπει να χορηγούνται φυσιολογικός ορός, βρογχοδιασταλτικά, κορτικοστεροειδή και αδρεναλίνη.

Φαίνεται πως η ελάττωση των Β λεμφοκυττάρων με τη χορήγηση του rituximab, είναι αποτελεσματική στους ασθενείς με ΡΑ. Έτσι το rituximab έλαβε ένδειξη να χορηγείται σε ασθενείς με ΡΑ και επίμονη υμενίτιδα παρά τη θεραπεία με MTX και αντι-TNFa ΒΠ.

## TOCILIZUMAB

Η IL-6 είναι κυταροκίνη με πλειοτροπικό ρόλο στην παθογένεια της ΡΑ που ρυθμίζει τη φλεγμονώδη απόκριση, την αιμοποίηση, τον οστικό μεταβολισμό και έχει τόσο προφλεγμονώδη όσο και αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα. Η υπερπαραγωγή της IL-6 ενισχύει την αυτοάνοση απόκριση, προκαλεί συστηματικές φλεγμονώδεις αποκρίσεις ενώ επάγει την αγγειογένεση, η οποία είναι απαραίτητη για την οξυγόνωση του υπερπλαστικού αρθρικού υμένα των προσβεβλημένων αρθρώσεων, μέσω παραγωγής VEGF (Vascular endothelial growth factor) μαζί με την IL-1b ή τον TNFα. Η IL-6 παρουσία διαλυτού IL-6R επάγει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και πιθανόν να είναι υπεύθυνη για την καταστροφή των αρθρώσεων και την οστεοπόρωση. Σε ασθενείς με ΡΑ έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα IL-6 στον ορό και στο αρθρικό υγρό που συσχετίστηκαν με την ενεργότητα της νόσου.

Σε ανοικτή μελέτη φάσης I φάνηκε ότι η δοκιμαστική χορήγηση αντι-IL-6 μονοκλωνικού αντισώματος σε ασθενείς με ΡΑ, παρά το κλινικό όφελος, είχε σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων (IL-6/IL-6R), που αυξάνουν σημαντικά τον χρόνο ημίσειας ζωής της κυταροκίνης. Αντιθέτως, το tocilizumab είναι ανασυνδυασμένο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της IL-6 (αντι-IL-6R), ανταγωνίζεται την IL-6 χωρίς να επάγει την ενεργότητά της. Μελέτες σε ασθενείς με ΡΑ ή νεανική ΡΑ έδειξαν πως η χορήγηση του tocilizumab ήταν αποτελεσματική χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρά μόνο αύξηση της χοληστερόλης του ορού (40 mg/dL).<sup>20,21</sup>

Η μελέτη των Nishimoto και συν σχεδιάστηκε για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του tocilizumab. Εκατόν εξήντα τέσσερις (164) ασθενείς με ενεργό ΡΑ, ανθεκτική σε DMARDs, τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν tocilizumab σε δόση 4mg/kg ή 8mg/kg ή εικονικό φάρμακο, κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 3 μηνών.<sup>22</sup> Η χορήγηση του tocilizumab ελάττωσε την ενεργότητα της νόσου κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Στους 3 μήνες, το 78% των ασθενών στην ομάδα των 8mg/kg, το 57% στην ομάδα των 4mg/kg και το 11% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν βελτίωση τουλάχιστον κατά 20% στην ενεργότητα της νόσου βάση των κριτηρίων του ACR (ACR20, p<0.001). Επίσης, το 40% των ασθενών στην ομάδα των 8mg/kg και το 1.9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου πέτυχαν απόκριση κατά ACR50 (p<0.001). Βελτίωση παρατηρήθηκε και στους δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ και CRP), και αυτό συσχετίστηκε με τη δόση του φαρμάκου. Η συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 56%, 59% και 51% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, των 4mg/kg και των 8mg/kg, και δεν φάνηκε να συσχετίζονται με τη δόση του φαρμάκου. Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκαν περισσότερες αποχωρήσεις ασθενών (25), κυρίως λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας συγκριτικά με τις δύο ομάδες του tocilizumab (2 και 4, αντίστοιχα). Επίσης αναφέρθηκε ένας θάνατος στην ομάδα του tocilizumab 8 mg/kg που οφειλόταν σε αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (ενεργοποίηση μακροφάγων) στα πλαίσια λοίμωξης από τον ιό Epstein-Barr. Οι λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού ήσαν το ίδιο συχνές και στις τρεις ομάδες. Επίσης παρατηρήθηκε αύξηση της ολικής χοληστερόλης και παροδική αύξηση των τρανσαμινασών ενώ δεν καταγράφηκε επαγωγή αυτοαντισωμάτων.

Επιπρόσθετα δεδομένα συνηγορούν πως η προσθήκη του tocilizumab στη θεραπεία με MTX πλεονεκτεί σε αποτελεσματικότητα. Η ευρωπαϊκή μελέτη CHARISMA περιέλαβε 359 ασθενείς με ενεργό PA, παρά τη λήψη MTX.<sup>23</sup> Απόκριση κατά ACR20 παρατηρήθηκε στο 61% και 63% των ασθενών που είχαν λάβει 4mg/kg και 8mg/kg tocilizumab μονοθεραπεία αντίστοιχα και στο 63% και 74% των ασθενών που έλαβαν tocilizumab στις πιο πάνω δόσεις μαζί με MTX. Στατιστικά σημαντική διαφορά στην απόκριση κατά ACR50 και ACR70 παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό MTX με tocilizumab 4mg/kg ή 8mg/kg ( $p < 0.05$ ). Επιπρόσθετα, καταγράφηκε δοσοεξαρτώμενη ελάττωση του DAS28 από την 4<sup>η</sup> εβδομάδα σε όλους τους ασθενείς εκτός από την ομάδα του tocilizumab 2mg/kg. Οι δείκτες φλεγμονής (CRP και ΤΚΕ) υποχώρησαν στα φυσιολογικά όρια, στην πλειονότητα των ασθενών που είχαν λάβει tocilizumab 8mg/kg. Το tocilizumab ήταν γενικά ασφαλές με τις τρσανσαμινάσες να αυξομειώνονται ανάμεσα στις εγχύσεις. Παρατηρήθηκε αναστρέψιμη αύξηση της ολικής χοληστερόλης του ορού και των ουδετεροφίλων και καταγράφηκαν 2 περιπτώσεις σπαιμίας στην ομάδα του tocilizumab 8mg/kg με MTX.

Η μελέτη SAMURAI είχε σαν στόχο των έλεγχο της ικανότητας του tocilizumab σαν μονοθεραπεία να αναστείλει την πρόοδο των δομικών βλαβών στις αρθρώσεις σε ασθενείς με PA. Τριακόσιοι έξι ασθενείς με ενεργό PA μέσης διάρκειας νόσου 2.3 έτη και DAS28 6.5 τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν tocilizumab μονοθεραπεία στα 8mg/kg ενδοφλέβια κάθε 4 εβδομάδες ή DMARDs για 52 εβδομάδες. Στο τέλος της μελέτης η ομάδα του tocilizumab παρουσίασε υψηλότερα ποσοστά απόκρισης κατά ACR20 (78% vs 34%), ACR50 (64% vs 13%) και ACR70 (44% vs 6%) συγκριτικά με την ομάδα των DMARDs ( $p < 0.001$ ). Επίσης, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ελάττωση του DAS28, υψηλότερα ποσοστά ύφεσης ( $p < 0.01$ ) και σημαντική βελτίωση στη λειτουργική ικανότητα και ποιότητα ζωής που σχετίζεται με τη νόσο στην ομάδα του tocilizumab. Την 52η εβδομάδα, η ομάδα του tocilizumab έδειξε να έχει μικρότερη ακτινογραφική αλλαγή σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ( $p < 0.001$ ).<sup>24</sup>

Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες στη μελέτη SAMURAI συχνότερη φαίνεται να είναι η ρινοφαρυγγίτιδα. Οι λοιμώξεις δεν χαρακτηρίστηκαν από μεγαλύτερη διάρκεια και δεν αναφέρθηκε περίπτωση φυματίωσης. Στη μελέτη, 2 ασθενείς παρουσίασαν καρκίνο μαστού και ένας παχέος εντέρου. Κατά την έγχυση του tocilizumab παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ερυθρότητα, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετοι, κνησμός και κακουχία. Εργαστηριακά η ομάδα του tocilizumab παρουσίασε αύξηση στην ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και στην LDL. Μόνο το 2.5% των ασθενών της ομάδας του tocilizumab είχε αντι-tocilizumab αντισώματα στο τέλος της μελέτης.

Τα αρχικά αυτά αποτελέσματα συνηγορούν πως το tocilizumab στη δόση των 8mg/kg σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τη MTX είναι αποτελεσματικό και ασφαλές για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και σημείων της PA ενώ παράλληλα φαίνεται να επιβραδύνει την πρόοδο των ακτινολογικών βλαβών.

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Οι «στοχευμένες» θεραπείες ανοίγουν νέους ορίζοντες στη θεραπεία των αυτοανόσων νοσημάτων και οι τρεις πιο πάνω βιολογικοί παράγοντες υπόσχονται να ανακουφίσουν τον πόνο και τα συμπτώματα των ασθενών με PA επιβραδύνοντας την πρόοδο των αρθρικών βλαβών και τη φυσική ιστορία της νόσου. Για την εκτίμηση της ασφάλειας των ανωτέρω φαρμάκων θα χρειασθεί ακόμη περισσότερος χρόνος συστηματικής παρακολούθησης.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Smith JB, Haynes MK. Rheumatoid Arthritis – a molecular understanding. *Ann Intern Med* 2002;136:908-22.
- Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA. CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol* 1996; 14:233-58.
- Foy TM, Aruffo A, Bajorath J, et al. Immune regulation by CD40 and its ligand of gp39. *Annu Rev Immunol* 1996; 14:591-617.
- Sayegh MH, Turka LA. The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. *N Engl J Med* 1998; 338:1813-21.
- Weissmann G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2006; 64 (1-2):125.
- Sharpe A.H, Abbas A.K. T-cell costimulation – biology, therapeutic potential, and challenges. *N Engl J Med* 2006; 355;10:973-5.
- Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4lg and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1470-9.
- Kremer JM, Westhovens R, Leon M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4lg. *N Engl J Med* 2003;349:1907-15.
- Kremer JM, Genant HK, Moreland LM, et al. Effects of Abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144:865-76.
- Genovese M, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl. J Med.* 2005; 353(11):1114-23.
- Weinblatt, M, Combe B, Covucci A, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2807-16.
- Cragg, MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr Dir Autoimmun* 2005; 8:140-74.
- Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:205-11.



14. De Vita S, Zaja F, Sacco S, et al. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2029-33.
15. Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2970-82.
16. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350:2572-81.
17. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1390-400.
18. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2793-806.
19. D'Arcy CA, Mannik M. Serum sickness secondary to treatment with the murine-human chimeric antibody IDEC-C2B8 (rituximab). *Arthritis Rheum* 2001; 44:1717-8.
20. Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46:3143-50.
21. Nishimoto N, Yoshizaki K, Maed, K, et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol* 2003; 30:1426-35.
22. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasak, N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1761-9.
23. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2817-29.
24. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1162-7.

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΙ-TNF-Α ΑΓΩΓΗΣ

### Αλέξανδρος Α. Δρόσος

Καθηγητής Παθολογίας/Ρευματολογίας, Ρευματολογική Κλινική, Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

### Χαράλαμπος Παπαγόρας

Ειδικευόμενος Ρευματολόγος, Ρευματολογική Κλινική, Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

#### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με τη χρήση των τεσσάρων εγκεκριμένων βιολογικών παραγόντων (infliximab, etanercept, adalimumab και anakinra) όπως και με τους νεότερους παράγοντες rituximab και abatacept, ο στόχος της θεραπείας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) έχει εξελιχθεί από τη συμπτωματική ανακούφιση στην επίτευξη κλινικής ύφεσης. Αν και οι περισσότεροι ασθενείς ωφελούνται από τους τρέχοντες βιολογικούς παράγοντες, ένας σημαντικός αριθμός δεν επιτυγχάνει παρά μόνο μερική ή καθόλου απάντηση στη θεραπεία. Η αντιμετώπιση της ΡΑ σε αυτούς τους ασθενείς είναι ασαφής. Σε αυτό το άρθρο, ανασκοπούμε τη θεραπεία της ΡΑ στους ασθενείς που είχαν ανεπαρκή «κλινική» απάντηση ή πτωχή ανοχή στους αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF) α.

#### 2. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΙΤΙΕΣ ΠΤΩΧΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙ-TNF-α ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αν και οι περισσότεροι ασθενείς επιτυγχάνουν τουλάχιστον μερική βελτίωση με τους TNF-α αναστολείς, μερικοί δεν παρουσιάζουν καμιά απάντηση (πρωτογενής έλλειψη αποτελεσματικότητας). Άλλοι μετά μια αρχική θετική απάντηση τη χάνουν με την πάροδο του χρόνου (δευτερογενής απώλεια αποτελεσματικότητας) ή υφίστανται ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε αυτά τα αποτελέσματα δεν είναι πλήρως γνωστοί. Αναφέρονται οι διαφορετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες και η εμφάνιση αντισωμάτων έναντι των διάφορων αντι-TNF-α παραγόντων. Μερικές άλλες βιολογικές διαφορές μεταξύ των αντι-TNF-α παραγόντων έχουν αποκαλυφθεί, αλλά η σημασία τους είναι άγνωστη. Το etanercept μόνο έχει τη δυνατότητα να δεσμεύει τη λεμφοτοξίνη-α (TNF-β). Το infliximab και το adalimumab μπορούν να ενεργοποιήσουν το συμπλήρωμα και την εξαρτώμενη από τα αντισώματα κυταροτοξικότητα εναντίον των κυττάρων που εκφράζουν τον TNF-α. Και τα δύο φάρμακα έχουν αποδειχθεί ότι προκαλούν απόπτωση των περιφερικών μονοκυττάρων, ενώ το etanercept όχι.

#### 3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑ ΑΝΕΠΑΡΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΟΥΣ ΑΝΤΙ-TNF ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Δεν υπάρχει κάποια οδηγία για τη θεραπεία των ασθενών με ανεπαρκή απάντηση στους αντι-TNF-α παράγοντες. Πιθανές θεραπευτικές στρατηγικές συνοψίζονται παρακάτω:

##### 3.1 Βελτιστοποίηση της δόσης της μεθοτρεξάτης

Η εντατικοποίηση της παράλληλης θεραπείας με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARD) είναι ένα λογικό βήμα. Μια σχέση δόσης-αποτελέσματος έχει αποδειχθεί σε δόσεις MTX 7,5-25 mg στους ασθενείς με ΡΑ<sup>1,2</sup> και φαίνεται λογικό ότι η αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα της MTX μπορεί να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα. Πιθανές θεραπευτικές επιλογές είναι η αύξηση της δόσης χορήγησης (π.χ. 25-30 mg την εβδομάδα) ή η παρεντερική χορήγηση, αν και κανένα σχήμα δεν έχει αποδειχθεί ότι σαφώς βελτιώνει τα αποτελέσματα.

##### 3.2. Βελτιστοποίηση της δόσης και συχνότητας χορήγησης του αντι-TNF-α παράγοντα

Επί μερικής αποτελεσματικότητας ή δευτερογενούς απώλειας απάντησης στη συνήθη δόση του infliximab (3 mg/kg κάθε 8 εβδομάδες), θεραπευτικές επιλογές είναι η αύξηση της δόσης ή η βράχυνση του μεσοδιαστήματος των δόσεων. Στη μελέτη ATTRACT οι ασθενείς που λάμβαναν δόση 10 mg/kg ή είχαν μεσοδιάστημα θεραπείας 4 εβδομάδες είχαν χαμηλότερα ποσοστά μη ανιχνεύσιμων επιπέδων infliximab στον ορό,<sup>3</sup> ενώ υψηλότερα επίπεδα στον ορό σχετίστηκαν με αυξημένη κλινική απάντηση. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι υψηλότερα επίπεδα ορού πετυχαίνονται καλύτερα μειώνοντας το μεσοδιάστημα παρά αυξάνοντας τη δόση.<sup>4</sup> Οι υψηλότερες δόσεις έχουν συνδεθεί επίσης με χαμηλότερη επίπτωση αντιχημειοθεραπευτικών αντισωμάτων,<sup>5</sup> αλλά και συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.<sup>6</sup>

Σε δοκιμή φάσης II του adalimumab, χορήγηση 80 mg κάθε 2 εβδομάδες δεν ήταν αποτελεσματικότερη από 40 mg.<sup>7</sup> Αν και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα του adalimumab σε εβδομαδιαία χορήγηση επίσης δεν έχει αποδειχθεί, πολλοί ρευματολόγοι δοκιμάζουν το εβδομαδιαίο σχήμα, όταν βλέπουν ελλιπή απάντηση στο adalimumab.

### 3.3 Θεραπεία με εναλλακτικό αντι-TNF-α παράγοντα

Παρά τους φαινομενικά παρόμοιους μηχανισμούς δράσης, η αποτυχία με έναν αντι-TNF-α παράγοντα δεν αποκλείει την επιτυχή θεραπεία με άλλον. Μάλιστα, όταν ένας αντι-TNF-α παράγων είναι αναποτελεσματικός, οι απαντήσεις στο δεύτερο ή ακόμα και τον τρίτο εμφανίζονται συχνά να είναι τόσο ισχυρές όσο στον πρώτο παράγοντα.<sup>8,9</sup> Αν και δεν υπάρχουν προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, φαίνεται ότι οι ασθενείς με δευτερογενή απώλεια αποτελεσματικότητας έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να επιτύχουν καλή απάντηση στο δεύτερο αντι-TNF-α παράγοντα σε σύγκριση με εκείνους που δεν αποκρίθηκαν ποτέ στον αρχικό αντι-TNF-α παράγοντα,<sup>10</sup> ενώ ο λόγος διακοπής του πρώτου αντι-TNF-α παράγοντα συχνά προέβλεπε το λόγο για την διακοπή του δεύτερου.<sup>11</sup>

### 3.4. Θεραπεία με ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης (IL) <sup>1</sup>

Λίγα στοιχεία είναι διαθέσιμα για τη χρήση του anakinra μετά από την αποτυχία ενός ανταγωνιστή του TNF-α και αντίστροφα. Σε μια μελέτη μόνο 2 από 26 ασθενείς με μακροχρόνια ΡΑ και ανεπαρκή κλινική απάντηση σε αντι-TNF-α παράγοντες πέτυχαν βελτίωση ACR20 μετά 3 μήνες θεραπείας με anakinra.<sup>12</sup>

### 3.5. Θεραπεία με παράγοντα που μειώνει τα Β-κύτταρα

Το rituximab, ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον των Β-κυττάρων, έχει εγκριθεί για χρήση σε συνδυασμό με MTX στους ασθενείς που είχαν ανεπαρκή απάντηση σε αντι-TNF-α παράγοντες. Στη μελέτη REFLEX το rituximab ήταν αποτελεσματικό σε ασθενείς με ανεπαρκή απάντηση σε έναν ή περισσότερους αντι-TNF-α παράγοντες,<sup>13</sup> αλλά το όφελος φάνηκε μεγαλύτερο στον πληθυσμό που είχε εκτεθεί σε 1 μόνο παράγοντα έναντι 2 ή περισσότερων. Πρόσφατα, ελβετική προοπτική μελέτη κοόρτης ασθενών με ανεπαρκή απάντηση σε τουλάχιστον έναν αντι-TNF-α παράγοντα έδειξε ότι το rituximab ήταν αποτελεσματικότερο από έναν εναλλακτικό αντι-TNF-α παράγοντα στη μείωση του δείκτη ενεργότητας της νόσου (DAS-28), της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών, και του αριθμού των ευαίσθητων αρθρώσεων.<sup>14</sup> Τα κριτήρια, όμως, με τα οποία οι ασθενείς επιλέχθηκαν να λάβουν rituximab ή ένα δεύτερο αντι-TNF-α παράγοντα ήταν ασαφή.

### 3.6. Θεραπεία με τον ανταγωνιστή συνδιέγερσης των Τ κυττάρων

Το abatacept έχει εγκριθεί πρόσφατα για χρήση σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ΡΑ που δεν έχουν αποκριθεί επαρκώς σε τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs) είτε σε αντι-TNF-α παράγοντες. Το abatacept είναι ανθρώπινη ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη αποτελούμενη από το αντιγόνο CTLA-4 συντηπημένο με το τμήμα Fc του μορίου της IgG και παρεμποδίζει τη συνδιέγερση των Τ-κυττάρων μέσω των CD80/86 και CD28. Στη μελέτη ATTAIN που αφορούσε ασθενείς με ανεπαρκή απάντηση στο etanercept ή το infliximab σημαντικά μεγαλύτερη κλινική βελτίωση παρατηρήθηκε στην ομάδα του abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου.<sup>15</sup> Το όφελος, μάλιστα, ήταν παρόμοιο ανεξάρτητα αν ο αρχικός αντι-TNF-α παράγοντας είχε διακοπεί λόγω πρωτογενούς ή δευτερογενούς απώλειας αποτελεσματικότητας.<sup>16</sup> Επίσης, σε άλλη μελέτη η ποιότητα ζωής των ασθενών που ήταν ανθεκτικοί σε αντι-TNF-α παράγοντες ήταν βελτιωμένη σε αυτούς που έλαβαν abatacept σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.<sup>17</sup>

### 3.7. Προσθήκη δεύτερου βιολογικού παράγοντα σε έναν αντι-TNF-α παράγοντα

Το anakinra σε συνδυασμό με etanercept δεν οδήγησε σε κλινική βελτίωση, αλλά αντίθετα σε υψηλή συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων,<sup>18</sup> ενώ ο συνδυασμός abatacept και αντι-TNF-α δε συνοδεύθηκε από μεγαλύτερη βελτίωση, αλλά από μεγαλύτερη συχνότητα νεοπλασμάτων και σοβαρών λοιμώξεων.<sup>19</sup> Αυτή τη στιγμή, η χρήση περισσότερων από ένα βιολογικών παραγόντων δεν μπορεί να συστηθεί.

## 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Στους ασθενείς που δε βελτιώνονται επαρκώς με έναν αντι-TNF-α παράγοντα μια λογική προσέγγιση είναι η βελτιστοποίηση της δόσης του συγχρηνομένου DMARD, καθώς επίσης και του αντι-TNF-α παράγοντα. Εάν η απάντηση παραμένει ανεπαρκής, η μεταπήδηση σε ένα δεύτερο παράγοντα υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα πολλών μελετών. Τα νεότερα φάρμακα rituximab και abatacept υπόσχονται επίσης αποτελεσματικότητα σε αυτούς τους ασθενείς (Εικόνα 1). Όπως με κάθε ιατρική απόφαση, οι προτιμήσεις των ασθενών πρέπει να σταθμιστούν με την ενδεχόμενη τοξικότητα και το κόστος.

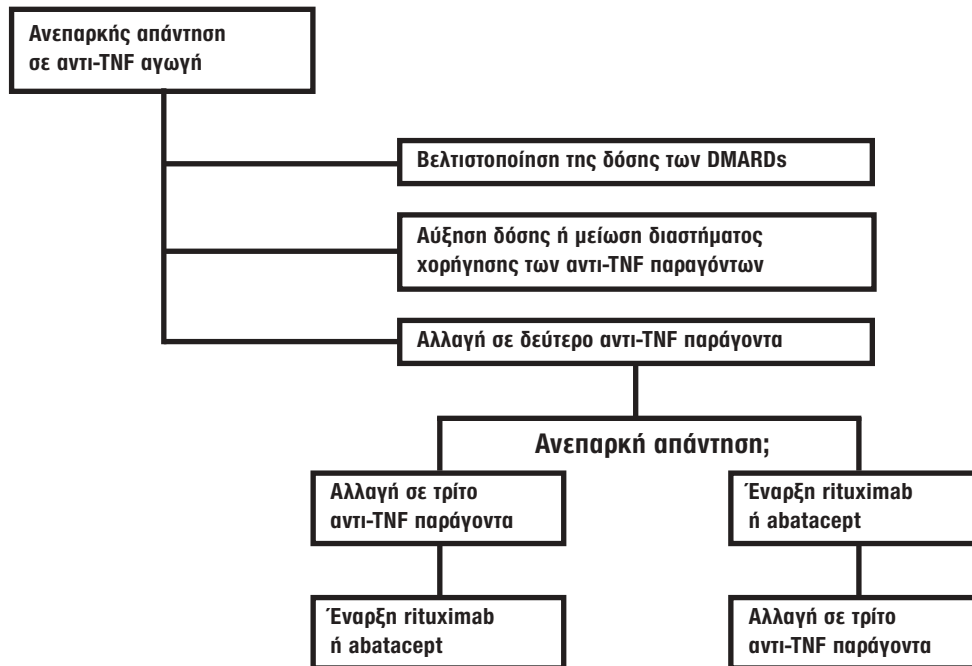
## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. FURST D.E., KOEHNKE R., BURMEISTER L.F., et al.: Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 16: 313-320, 1989.
2. SEIDEMAN P.: Methotrexate—the relationship between dose and clinical effect. *Br. J. Rheumatol.* 32: 751-753, 1993.
3. ST CLAIR E.W., WAGNER C.L., FASANMADE A.A., et al.: The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis. Rheum.* 46: 1451-1459, 2002.
4. FLENDRIE M., CREEMERS M.C., VAN RIEL P.L.: Titration of infliximab treatment in rheumatoid arthritis patients based on response patterns. *Rheumatology.* 46: 146-149, 2007.

5. MAINI R.N., BREEDVELD F.C., KALDEN J.R., et al.: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis. Rheum.* 41: 1552-1563, 1998.
6. NEVEN N., VIS M., VOSKYUL A.E., et al.: Adverse events in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab in daily clinical practice. *Ann. Rheum. Dis.* 64: 645-646, 2005.
7. WEINBLATT M.E., KEYSTONE E.C., FURST D.E., et al.: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis. Rheum.* 48: 35-45, 2003.
8. NIKAS S.N., VOULGARIS P.V., ALAMANOS Y., et al.: Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. *Ann. Rheum. Dis.* 65: 257-260, 2006.
9. BENNETT A.N., PETERSON P., ZAIN A., et al.: Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure. *Rheumatology.* 44: 1026-1031, 2005.
10. BOMBARDIERI S., RUIZ A.A., FARDELLONE P., et al.: Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology.* 46: 1191-1199, 2007.
11. HYRICH K.L., LUNT M., WATSON K.D., et al.: Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis. Rheum.* 56: 13-20, 2007.
12. BUCH M.H., BINGHAM S.J., SETO Y., et al.: Lack of response to anakinra in rheumatoid arthritis following failure of tumor necrosis factor alpha blockade. *Arthritis. Rheum.* 50: 725-728, 2004.
13. KREMER J.M., TONY H.P., TAK P.P., et al.: Efficacy of rituximab in active RA patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors [abstract 507]. *Arthritis. Rheum.* 54(9 Suppl): S247-S248, 2006.
14. FINCKH A., CIUREA A., BRULHART L., et al.: B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis. Rheum.* 56: 1417-1423, 2007.
15. GENOVESE M.C., BECKER J.C., SCHIFF M., et al.: Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N. Engl. J. Med.* 353: 1114-1123, 2005.
16. KEYSTONE E., ARANDA R., BECKER J.C., et al.: Abatacept provides clinical benefits in rheumatoid arthritis (RA) patients who previously demonstrated a lack of response or no response to one or more anti-TNF therapies [abstract 933]. *Arthritis. Rheum.* 54(9 Suppl): S406, 2006.
17. WESTHOVENS R., COLE J.C., LI T., et al.: Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. *Rheumatology.* 45: 1238-1246, 2006.
18. GENOVESE M.C., COHEN S., MORELAND L., et al.: Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis. Rheum.* 50: 1412-1419, 2004.
19. WEINBLATT M.E., COMBE B., WHITE A., et al.: Safety of abatacept in patients with active rheumatoid arthritis receiving background non-biologic and biologic DMARDs: 1-year results of the ASSURE trial. *Ann. Rheum. Dis.* 64(3 Suppl): 60, 2005.

**Εικόνα 1**

Οδηγίες θεραπευτικής αντιμετώπισης ασθενών με ΡΑ που παρουσίασαν ανεπαρκή απάντηση σε αντι-TNF θεραπεία



---

# Διάλεξη

---

Παρασκευή, 14 Δεκεμβρίου 2007

ΚΥΗΣΗ - ΓΑΛΟΥΧΙΑ ΣΤΑ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

## ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΓΑΛΟΥΧΙΑ ΣΤΟΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ ΚΑΙ ΤΟ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

### Μαρία Τεκτονίδου

Διευθύντρια Ρευματολόγος - Ευρωκλινική Αθηνών, Επιστημονικός Συνεργάτης Παθολογικής Φυσιολογίας - Ιατρική Σχολή Αθηνών

Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ) αποτελεί ένα συστηματικό, αυτοάνοσο νόσημα που προσβάλλει κυρίως γυναίκες κατά την αναπαραγωγική ηλικία. Για πολλά χρόνια οι κλινικοί ιατροί απέτρεπαν τις γυναίκες με ΣΕΛ από το να τεκνοποιήσουν, λόγω φόβου πιθανής έξαρσης της νόσου ή αρνητικής επίδρασης της ίδιας της νόσου ή της φαρμακευτικής αγωγής στην έκβαση της κύησης. Εντούτοις, η σημαντική πρόοδος που έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια στην διάγνωση και θεραπεία του ΣΕΛ αλλά και στην πρόληψη των επιπλοκών της κύησης, είχε σαν αποτέλεσμα τον ολοένα αυξανόμενο αριθμό γυναικών με ΣΕΛ και επιτυχή έκβαση της κύησης.

#### Ποιες είναι οι βασικές προϋποθέσεις για επιτυχή έκβαση της κύησης σε γυναίκες με ΣΕΛ;

Ύφεση της νόσου για τουλάχιστον 6 μήνες πριν τη σύλληψη, λήψη της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής για την αποφυγή εξάρσεων χωρίς όμως τον κίνδυνο εμβρυοτοξικότητας και συνεργασία ομάδας ιατρών διαφορετικών ειδικοτήτων για την παρακολούθηση της.<sup>1</sup>

#### Η νόσος αποτελεί αντένδειξη για την κύηση;

Η ίδια η νόσος δεν αποτελεί αντένδειξη για την κύηση, εκτός από σπάνιες περιπτώσεις με σοβαρή πνευμονική υπέρταση και σοβαρού βαθμού έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας.

#### Η κύηση αυξάνει την ενεργότητα του ΣΕΛ;

Ένα ποσοστό 30%-60% των γυναικών με ΣΕΛ θα εμφανίσουν ενεργότητα της νόσου κατά τη διάρκεια της κύησης: συχνότερα ήπια ή μέτρια ενεργότητα και σε ποσοστό 15%-30% υψηλή ενεργότητα της νόσου.<sup>2</sup>

#### Ποιές είναι οι πιο συχνές εκδηλώσεις ενεργότητας της νόσου στην κύηση;

Οι δερματικές εκδηλώσεις (25-90%), η αρθρίτιδα (20%) και οι αιματολογικές εκδηλώσεις (10-40%).

#### Πότε μπορεί να συμβεί έξαρση της νόσου στην κύηση;

Οποιαδήποτε στιγμή κατά την διάρκεια της κύησης και μέχρι και αρκετούς μήνες μετά τον τοκετό.

#### Ποιοί είναι οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ενεργότητας της νόσου στην κύηση;

Η ενεργότητα της νόσου 6 μήνες πριν τη σύλληψη, τα πολλαπλά επεισόδια εξάρσεων τα τελευταία χρόνια πριν την σύλληψη και η διακοπή της υδροξυχλωροκίνης.<sup>3</sup>

#### Επιπλοκές της κύησης σε γυναίκες με ΣΕΛ

##### Αποβολές

**Συχνότητα:** το ποσοστό των αποβολών που συμβαίνουν πριν την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης είναι 7% (ποσοστό παρόμοιο με αυτό του γενικού πληθυσμού), ενώ αυτών που λαμβάνουν χώρα μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης είναι 5% για τις ασθενείς με ύφεση ή ήπια ενεργότητα της νόσου και 17% για τις ασθενείς με μέτρια ή υψηλή ενεργότητα της νόσου.

**Παράγοντες κινδύνου:** ενεργότητα της νόσου, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ενεργότητα της νόσου στην έναρξη της κύησης και ιδιαίτερα πρωτεϊνουρία, υπέρταση, θρομβοπενία.

##### Καθυστέρησης ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου-ελλιποβαρές έμβρυο

**Ορισμός:** σωματικό βάρος μικρότερο από το 10<sup>ο</sup> εκατοστημόριο του βάρους που αντιστοιχεί στην αντίστοιχη ηλικία του εμβρύου.

**Συχνότητα:** 9%-35%.

**Αίτια:** ανεπάρκεια πλακούντα, θρόμβωση πλακούντα.

##### Πρώωρος τοκετός (τοκετός πριν την 37<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης)

**Συχνότητα:** 33% (σε κέντρα αναφοράς: 20%-54%).

**Αίτια:** πρόωρη ρήξη των μεμβρανών, προκλητή ρήξη των μεμβρανών (σε σοβαρές καταστάσεις), ολιγοϋδράμνιο, σύνδρομο HELLP (αιμολυτική αναιμία, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, θρομβοπενία).

**Παράγοντες κινδύνου:** ενεργότητα της νόσου πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης, υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών, υπέρταση.<sup>4</sup>

**Προεκλαμψία**

**Προεκλαμψία:** ΑΠ>140/90, λευκωματουρία>0.3 gr/24ωρο μετά την 20<sup>η</sup> εβδομ. της κύησης.

**Σοβαρή προεκλαμψία:** σοβαρή υπέρταση (>160/110), μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία με θρομβοπενία, αναιμία, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, συμπτώματα από ΚΝΣ (κεφαλαλγία, διαταραχές όρασης, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, επιληπτικές κρίσεις), συμπτώματα από ουροποιητικό (νεφρωσικό σύνδρομο, νεφρική ανεπάρκεια).

**Συχνότητα:** 5-8% στον γενικό πληθυσμό, 13-35% στον ΣΕΛ. Παράγοντες κινδύνου: προηγούμενο ιστορικό προεκλαμψίας ή νεφρικής νόσου, ενεργότητα ΣΕΛ στην αρχή της κύησης, θετικά αντι-DNA, χαμηλό συμπλήρωμα, παχυσαρκία, υπέρταση.<sup>1</sup>

**Αντιμετώπιση:** πρόκληση τοκετού.

**Κοινά ευρήματα μεταξύ νεφρίτιδας του λύκου και προεκλαμψίας:** υπέρταση, πρωτεϊνουρία, οίδημα κάτω άκρων.

**Διαφορική διάγνωση νεφρίτιδας του λύκου και προεκλαμψίας**

**Νεφρίτιδα του λύκου:** ίζημα ούρων, προσβολή άλλων συστημάτων, θετικά αντι-DNA, χαμηλό συμπλήρωμα, ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή.

**Προεκλαμψία:** απουσία όλων των παραπάνω, υψηλό ουρικό οξύ, αυξημένα ηπατικά ένζυμα.

**Παρακολούθηση της κύησης-πρόληψη επιλοκών**

- Συμπαρακολούθηση από γυναικολόγο, ρευματολόγο, ακτινολόγο υπερήκων
- Τακτικές επισκέψεις-εργαστηριακός έλεγχος, ιδίως το τελευταίο τρίμηνο. Σε γυναίκες με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο γίνεται εργαστηριακός έλεγχος ανά μήνα: γεν. αίματος, κρεατινίνη ορού, ίζημα ούρων, λεύκωμα ούρων 24ώρου, αντι-DNA, C3, C4. Το συμπλήρωμα είναι συνήθως αυξημένο στην κύηση - μείωση κατά 25% της φυσιολογικής τιμής υποδηλώνει συνήθως έξαρση.<sup>5</sup>
- Εμβρυϊκό υπερηχογράφημα μεταξύ της 16<sup>ης</sup> και 30<sup>ης</sup> εβδομάδας της κύησης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με θετικά αντι-Ro και αντι-La αντισώματα για τον αποκλεισμό συγγενούς κολποκοιλιακού αποκλεισμού-νεογνικού λύκου.<sup>6</sup>
- Εκτίμηση με Doppler της μητρο-πλακούντιας αιματικής ροής την 20<sup>η</sup>-24<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης.

**Φαρμακευτική αγωγή στην κύηση****Κορτικοστεροειδή**

**Πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη:** μικρό μόνο ποσοστό κάθε δόσης διαπερνά τον πλακούντα. Βιταμεθαζόνη ή δεξαμεθαζόνη: να αποφεύγονται στην αντιμετώπιση των εξάρσεων του ΣΕΛ δεδομένου του ότι διαπερνούν τον πλακούντα και έχουν συσχετισθεί με υπέρταση και διαταραχές αντίληψης στο έμβρυο.<sup>7</sup> Χορηγούνται σε ανωριμότητα των πνευμόνων του εμβρύου ή στον νεογνικό λύκο.

**Σε γυναίκες χωρίς συμπτώματα ή σημεία ενεργότητας της νόσου:** αποφυγή προφυλακτικής χορήγησης κορτικοστεροειδών λόγω κινδύνου υπέρτασης, διαβήτη, πρόωρου τοκετού, λυκόστομα, λαγόχειλος ή καθυστερημένης ανάπτυξης του εμβρύου.

**Σε γυναίκες με ήπια ενεργότητα της νόσου (εξάνθημα, αρθραλγίες):** μικρή δόση πρεδνιζολόνης (<15 mg/μέρα).

**Σε γυναίκες με μέση ή υψηλή ενεργότητα της νόσου:** υψηλότερες δόσεις κορτικοστεροειδών για όσο το δυνατόν μικρότερο χρονικό διάστημα ή σπάνια ενδοφλέβιες ώσεις σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο ή προσβολή ΚΝΣ.

**Υδροξυχλωροκίνη**

Η υδροξυχλωροκίνη στον ΣΕΛ έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει την πιθανότητα εξάρσεων, βελτιώνει την πρόγνωση της νεφρίτιδας του λύκου και μειώνει το ποσοστό θνησιμότητας. Η χρήση της υδροξυχλωροκίνης κατά τη διάρκεια της κύησης σε ασθενείς με ΣΕΛ δεν έχει συσχετισθεί με εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών στο έμβρυο ή με άλλες επιπλοκές της κύησης. Αντίθετα η διακοπή της υδροξυχλωροκίνης στη κύηση έχει συσχετισθεί με έξαρση της νόσου, με αποτέλεσμα να συνιστάται η συνέχιση της αγωγής κατά τη διάρκεια της κύησης.<sup>8</sup>

**Αζαθειοπρίνη**

Η αζαθειοπρίνη δεν μεταβολίζεται στην ενεργό της μορφή από το εμβρυϊκό ήπαρ. Σε μελέτες με γυναίκες με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου δεν διαπιστώθηκε αύξηση του ποσοστού συγγενών ανωμαλιών στα έμβρυα. Σε γυναίκες με ΣΕΛ υπάρχουν γενικά λίγα δεδομένα. Στις υπάρχουσες αναφορές παρατηρήθηκε ικανοποιητική έκβαση της κύησης σε γυναίκες με ήπιο ή μέτριας ενεργότητας ΣΕΛ.

**Συνιστάται:** συνέχιση της αγωγής με αζαθειοπρίνη κατά τη διάρκεια της κύησης σε γυναίκες που χρειάζονται την αγωγή αυτή για την θεραπεία του ΣΕΛ πριν την σύλληψη και αντικατάσταση του μουκοφενολικού οξέος με αζαθειοπρίνη πριν την σύλληψη για την αποφυγή της τερατογόνου δράσης του.<sup>9</sup>

**Κυκλοφωσφαιμίδη, Μουκοφενολικό οξύ, Μεθοτρεξάτη, Λεφλουνομίδη:** ασκούν τερατογόνο επίδραση στο έμβρυο και πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 3 μήνες πριν τη σύλληψη. Συνιστάται η αντικατάστασή τους με εναλλακτικό φάρμακο όπως η αζαθειοπρίνη, για την αποφυγή έξαρσης της νόσου.<sup>10</sup>

#### Γαλουχία

Από όλα τα προαναφερθέντα φάρμακα που χορηγούνται σε ασθενείς με ΣΕΛ, τα κορτικοστεροειδή, η υδροξυκλωροκίνη και η αζαθειοπρίνη μπορούν να χορηγηθούν κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

#### ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (ΑΦΣ)

Χαρακτηρίζεται από αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις ή/και νοσηρότητα της κύησης, σε συνδυασμό με την παρουσία θετικών αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.<sup>11</sup> Η νοσηρότητα της κύησης στο ΑΦΣ έχει ορισθεί ως ακολούθως: α) ένας ή περισσότεροι ανεξήγητοι θάνατοι φυσιολογικών μορφολογικά εμβρύων κατά ή μετά τη 10<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης β) ένας ή περισσότεροι πρόωροι τοκετοί φυσιολογικών μορφολογικά εμβρύων πριν την 34<sup>η</sup> βδομάδα της κύησης λόγω προεκλαμψίας ή εκλαμψίας, ή χαρακτηριστικών ανεπάρκειας του πλακούντα γ) τρεις ή περισσότερες ανεξήγητες, διαδοχικές, αυτόματες αποβολές πριν την 10<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, στις οποίες έχει αποκλειστεί το ενδεχόμενο ανατομικών ή ορμονικών ανωμαλιών από τη μητέρα και χρωμοσωμικών ανωμαλιών και από τους δύο γονείς.

Το ΑΦΣ έχει επίσης συσχετισθεί με σύνδρομο HELLP, ολιγοϋδράμνιο και ρήξη μήτρας.<sup>12</sup>

#### Θεραπευτική αντιμετώπιση

Λίγες τυχαίοποιημένες μελέτες. Κύρια θεραπευτική αρχή: αντιπηκτική αγωγή (μικρές δόσεις ασπιρίνης, υποδόρια ηπαρίνη και συνδυασμός τους) και όχι αγωγή με κορτικοστεροειδή.<sup>13</sup> Σε γυναίκες με ΑΦΣ που λαμβάνουν αγωγή με ουαρφαρίνη πριν την κύηση, γίνεται αντικατάσταση της ουαρφαρίνης από ηπαρίνη αμέσως μετά την επιβεβαίωση της κύησης (ή σπανιότερα πριν τη σύλληψη), λόγω γνωστής εμβρυοτοξικότητας της ουαρφαρίνης κατά την 6<sup>η</sup>-12<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Συνήθως χρησιμοποιείται ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (ΧΜΒ) σε σχέση με τη νατριούχο μη κλασματική ηπαρίνη για τους παρακάτω λόγους: έχει την ίδια δραστηριότητα με την νατριούχο ηπαρίνη, απαιτείται συνήθως μία δόση ημερησίως, σχετίζεται με μικρότερο ποσοστό οστεοπόρωσης και μικρότερο ποσοστό θρομβοπενίας σχετιζόμενης με ηπαρίνη.<sup>14</sup> Η αγωγή με ηπαρίνη συνεχίζεται σε όλη τη διάρκεια της κύησης (διακόπτεται 12 ώρες πριν τον τοκετό) και για 1 περίπου μήνα μετά τον τοκετό. Η αγωγή με ασπιρίνη, ουαρφαρίνη και ηπαρίνη δεν αποτελεί αντένδειξη για τον θηλασμό.<sup>15</sup>

#### Προτεινόμενη προφυλακτική-θεραπευτική αγωγή σε γυναίκες με ΑΦΣ:

Σε γυναίκες με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα χωρίς προηγούμενο ιστορικό θρομβώσεων ή αποβολών: παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητά της, συνιστάται μικρή δόση ασπιρίνης (80 mg ημερησίως).

Σε γυναίκες με ΑΦΣ και ιστορικό υποτροπιάζουσών αποβολών 1<sup>ου</sup> τριμήνου χωρίς όμως προηγούμενο ιστορικό θρομβώσεων: μικρή δόση ασπιρίνης. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες μπορεί να προστεθεί και ηπαρίνη αν και είναι αμφιλεγόμενη η δράση της πριν την 13<sup>η</sup> εβδομάδα.

Σε γυναίκες με ΑΦΣ και ιστορικό αποβολών 2<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> τριμήνου, σοβαρή προεκλαμψία, καθυστερημένη ανάπτυξη του εμβρύου: έναρξη μικρής δόσης ασπιρίνης πριν τη σύλληψη. Αμέσως μετά την επιβεβαίωση της κύησης προστίθεται ηπαρίνη ΧΜΒ (1 υποδόρια ένεση ημερησίως).

Σε γυναίκες με ΑΦΣ και ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης: μικρή δόση ασπιρίνης και ηπαρίνη ΧΜΒ (αρχικά 1 υποδόρια ένεση ημερησίως, από την 16<sup>η</sup>-20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης χορηγούνται 2 ενέσεις ημερησίως).

Σε γυναίκες με ΑΦΣ και ιστορικό αρτηριακής θρόμβωσης (π.χ. ΑΕΕ): μικρή δόση ασπιρίνης και ηπαρίνη ΧΜΒ (2 ενέσεις ημερησίως αμέσως μετά την επιβεβαίωση της κύησης).

Σε γυναίκες με ΑΦΣ και υποτροπιάζουσες αποβολές παρά την αγωγή με ασπιρίνη και ηπαρίνη: ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη<sup>16</sup> ή ακόμη και μικρές δόσεις πρεδνιζολόνης ή αζαθειοπρίνης (πειραματικές, μη τεκμηριωμένες προσεγγίσεις).



---

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

---

1. Gordon C. Pregnancy and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:359-79
2. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy: the Hopkins Lupus Center experience. *Arthritis Rheum* 1991;34:1538-45
3. Ruiz-Irastorza G, Kamashta MA, Gordon C, et al. Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the lupus activity index in pregnancy scale. *Arthritis Rheum* 2004;51:78-82
4. Yasmeeen S, Wilkins EE, Field NT, et al. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern FetalMed* 2001;10:91-6
5. Buyon JP, Kalunian KC, Ramsey-Goldman R, et al. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus* 1999;8:677-84
6. Buyon JR, Hiebert R, Copel J, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1658-66
7. Spinillo A, Viazzo F, Colleoni R, et al. Two year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses of corticosteroids to prevent complications of prematurity. *Am j Obstetr Gynecol* 2004;7:191
8. Clowse M, Lagder L, Witter F, et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006;54:3640-7
9. Roubenoff R, Hoyt M, Ptri M, et al. Effects of anti-inflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility. *Semin Arthritis Rheum* 1988;18:88-110
10. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:112-211988
11. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International Consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haem* 2006;4:295-306
12. Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies and reproduction. *J Reprod Immunol* 1997;35:151
13. Empson M, Lassere M, Craig J, et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2: CD002859
14. Hunt BJ, Doughty H, Majumdar G, et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin in high risk pregnancies. *Thromb Haemost* 1997;77:39-43
15. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Rheum* 2006;8:209
16. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:122-7

## ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

### Γεώργιος Α. Γιαννόπουλος

Ρευματολόγος Επιμελητής Α', Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αναφορά στην σχέση της κύησης με τα ρευματικά νοσήματα πραγματεύεται και τις δύο πλευρές της σχέσης αυτής: αφ' ενός κατά πόσο το ρευματικό νόσημα επηρεάζει την έκβαση της κύησης, συνεπώς και στο κατά πόσο είναι αναγκαίο με τις κατάλληλες συμβουλές, την κατάλληλη παρακολούθηση και τα κατάλληλα μέτρα κατά τον τοκετό, να αποφευχθούν δυσάρεστα συμβάματα και η εγκυμοσύνη να ολοκληρωθεί με την γέννηση ενός υγιούς νεογνού, χωρίς συνέπειες για την μητέρα.

Αφ'ετέρου, κατά πόσο η κύηση (και η γαλουχία) επηρεάζει την φυσική πορεία του ρευματικού νοσήματος. Η μελέτη της επίδρασης της κύησης (και της γαλουχίας) στην εξέλιξη των ρευματικών νοσημάτων μπορεί να συμβάλλει στην αποσαφήνιση των παθογενετικών μηχανισμών των νοσημάτων αυτών, που μέχρι σήμερα παραμένουν σε μεγάλο βαθμό ανεξιχνίαστοι.

#### ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Παρά τις γενετικές ανομοιότητες μεταξύ μητέρας και εμβρύου που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ανοσολογική απόρριψη, κατά κανόνα η κύηση ολοκληρώνεται με την γέννηση φυσιολογικού νεογνού. Ένας κατά το ήμισυ αλλογενής ιστός ωριμάζει και αναπτύσσεται σε ένα περιβάλλον «ανοσολογικής ανοχής» που δημιουργείται εξαιτίας των ανοσολογικών και ορμονικών προσαρμογών που συμβαίνουν στην διάρκεια της εγκυμοσύνης.<sup>1</sup>

Στην εμβρυο-πλακουντιακή μονάδα, περιοχή φυσικής επαφής μητρικού και εμβρυϊκού ιστού, η ανοσολογική ανοχή επιτυγχάνεται με: α) τον αυστηρό έλεγχο της έκφρασης των MHC μορίων. Κλασσικά HLA-A, HLA-B και τάξης II μόρια δεν εκφράζονται στα τροφωβλαστικά κύτταρα, εμποδίζοντας έτσι την αναγνώριση από τα μητρικά T κύτταρα. Αντίθετα, εκφράζονται μη κλασσικά τάξης Ib HLA μόρια (HLA-G, E, F). Το HLA-G αδρανοποιεί την κυτταροκτόνο δράση των NKs μέσω της σύνδεσης με ανασταλτικούς υποδοχείς. Επίσης αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό T κυττάρων, επάγει την έκπτυξη ρυθμιστικών λεμφοκυτταρικών κλώνων και τροποποιεί την διαδικασία ωρίμανσης των δενδριτικών κυττάρων (DCs).<sup>1</sup> β) την παραγωγή IDO (2,3 διοξυγενάση της ινδολαμίνης), ενζύμου που αναστέλλει τον μεταβολισμό της τρυπτοφάνης, εμποδίζοντας έτσι την ενεργοποίηση των T κυττάρων. γ) υψηλή έκφραση πρωτεϊνών που ελέγχουν την δράση του συμπληρώματος (CD46, DAF) δ) παραγωγή αντιφλεγμονωδών μορίων από τον φθαρτό, όπως η προγεστερόνη και οι Th2 κυτταροκίνες. Στην κύηση, η μετατόπιση προς την υπεροχή των Th2 κυτταροκινών (IL-10, IL-4) είναι σαφής. Η IL-10 καταστέλλει την τοπική παραγωγή IFN-γ που ενεργοποιεί τα NKs και σε συνεργασία με τον TGF-β αναστέλλει την παραγωγή IL-2 και επάγει την έκφραση του HLA-G.

Η IL-4 επάγει την παραγωγή hCG, που με την σειρά της επάγει την παραγωγή προγεστερόνης. Η προγεστερόνη, σε υψηλές συγκεντρώσεις έχει ανοσοκατασταλτική δράση, αναστέλλοντας την δραστηριότητα του TNF-α και επάγοντας με την σειρά της την παραγωγή Th2 κυτταροκινών. Κατά την διάρκεια της κύησης τα επίπεδα των οιστρογόνων και της κορτιζόλης αυξάνουν επίσης σημαντικά. Οι ορμονικοί αυτοί παράγοντες, συμβάλλουν καθοριστικά στην Th2 μετατόπιση της ισορροπίας των κυτταροκινών.<sup>2</sup>

Είναι σήμερα γνωστό ότι αποπτωτικά ράκη από την συγκυτιοτροφοβλάστη εισέρχονται καθημερινά στην μητρική κυκλοφορία. Εμβρυϊκά HLA τάξης II μόρια που περιέχονται μέσα σε αυτά, προσλαμβάνονται από ανώριμα DCs και παρουσιάζονται στα T κύτταρα. Σε μη φλεγμονώδες περιβάλλον, όπως αυτό της κύησης που επικρατούν οι Th2 κυτταροκίνες (IL-10), η παρουσίαση αυτή οδηγεί σε ανοσολογική ανοχή είτε μέσω εξάλειψης και ανεργίας T κυτταρικών κλώνων είτε μέσω της επαγωγής T ρυθμιστικών κυττάρων (Tregs).<sup>3</sup> Η αύξηση των κυττάρων αυτών είναι ιδιαίτερα σημαντική στην διάρκεια της κύησης και κορυφώνεται στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο.<sup>4</sup>

Οι θεαματικές αυτές μεταβολές που επισυμβαίνουν στην διάρκεια της εγκυμοσύνης προκειμένου να διαμορφωθεί το κατάλληλο περιβάλλον για την ανάπτυξη του εμβρύου, διακόπτονται αμέσως μετά τον τοκετό.<sup>2</sup>

#### ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (ΡΑ) ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

##### Κλινικά δεδομένα

Η ευνοϊκή επίδραση της κύησης στην κλινική πορεία της ΡΑ είναι γνωστή εδώ και αρκετές δεκαετίες (Hench 1938). Η αρχική αυτή παρατήρηση επιβεβαιώθηκε και από όλες τις μεταγενέστερες μελέτες. Έχει όμως παρατηρηθεί και επιδείνωση σε μία μειοψηφία ασθενών. Παράλληλα με την διαπίστωση ότι η πλειοψηφία των ασθενών με ΡΑ βελτιώνεται στην εγκυμοσύνη, παρατηρήθηκε το αντίθετο κατά την περίοδο της γαλουχίας.<sup>5,6</sup>

Αναδρομικές και προοπτικές μελέτες σε περισσότερες από 500 κύσεις συνολικά, έδειξαν ότι το 75% περίπου (54-86%) των ασθενών εμφανίζουν βελτίωση ή και ύφεση στην διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η βελτίωση εμφανίζεται ήδη από το πρώτο τρίμηνο σε

50-76% των περιπτώσεων και διατηρείται σε όλη την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μέσα στους 3-4 πρώτους μήνες μετά τον τοκετό, 90% των ασθενών εμφανίζουν έξαρση της νόσου. Κατά κανόνα η έκβαση της ΡΑ σε προηγούμενη κύηση, προδιαγράφει την πορεία της νόσου και στην τρέχουσα κύηση. Η διάρκεια νόσου, το λειτουργικό στάδιο, ο αριθμός των γεννήσεων, η ηλικία και η παρουσία RF δεν επηρεάζουν την έκβαση της ΡΑ στην διάρκεια της κύησης.<sup>5</sup>

Στην μεγαλύτερη προοπτική μελέτη που διεξήχθη σε εθνική κλίμακα με 145 εγκύους με αρθρίτιδα (95 με ΡΑ), οι Barrett και συν. διαπίστωσαν διάρκεια της εγκυμοσύνης κλινική βελτίωση στα 2/3 των ασθενών. Σε 16% διαπιστώθηκε πλήρης ύφεση. Στην μελέτη αυτή, όπως και σε προηγούμενες, δεν διαπιστώθηκε ότι η παρουσία RF έπαιξε ρόλο στην έκβαση της ΡΑ κατά την κύηση. Επίσης, στην μεγάλη πλειοψηφία των γυναικών που είχαν γεννήσει πάλι στο παρελθόν, η έκβαση της ΡΑ ήταν παρόμοια με τις προηγούμενες κύσεις. Μετά τον τοκετό η μέση τιμή του HAQ δεν μεταβλήθηκε σημαντικά, παρατηρήθηκε όμως σημαντική αύξηση του αριθμού των διογκωμένων αρθρώσεων στην πλειοψηφία των ασθενών (66%) καθώς και επιδείνωση του πόνου στο 77% των ασθενών. Η τάση για βελτίωση ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες που είχαν διακόψει την αγωγή στην διάρκεια της εγκυμοσύνης συγκριτικά με αυτές που στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο ελάμβαναν αγωγή με ΜΣΑΦ, κορτικοειδή ή τροποποιητικά φάρμακα. Αυτό σημαίνει ότι η βελτίωση της ΡΑ στην κύηση δεν είναι αποτέλεσμα συνέχισης της θεραπείας, αλλά αντίθετα ότι οι γυναίκες που παραμένουν σε αγωγή έχουν βαρύτερη νόσο και χρειάζονται τα φάρμακα προκειμένου να την αντιμετωπίσουν. Επίσης δεν υπήρξε αιτιολογική συσχέτιση της απουσίας αγωγής στην διάρκεια της εγκυμοσύνης με την έξαρση της ΡΑ μετά τον τοκετό.<sup>7</sup> Προϋπάρχουσα ΡΑ δεν επιδρά αρνητικά στην ικανότητα τεκνοποίησης.

Η ικανότητα για τεκνοποίηση σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία, δεν φαίνεται να επιδρά πάνω στον κίνδυνο εμφάνισης της ΡΑ ή στην βαρύτητα της νόσου. Η συχνότητα αποβολών δεν φαίνεται να είναι αυξημένη μεταξύ γυναικών που αργότερα θα εμφανίσουν ΡΑ. Όμως, σύμφωνα με την μελέτη των van Dunne και συν. σε γυναίκες με ΡΑ και ιστορικό αποβολών η συχνότητα εμφάνισης αρθρικών καταστροφών ήταν σημαντικά αυξημένη.<sup>5</sup> Ο κίνδυνος αποβολών και ενδομητρίων θανάτων δεν είναι αυξημένος στις εγκύους με ΡΑ (OR: 1.09). Έχει παρατηρηθεί ελαφρά αυξημένη συχνότητα πρόωρων τοκετών (OR:1,28) και ελλιποβαρών νεογνών (OR: 1,30). Έχει επίσης διαπιστωθεί μια τάση για μεγαλύτερη συχνότητα προεκλαμψίας (OR:1,55) και καισαρικών τομών (OR:1.66).<sup>5,6</sup>

Τα αποτελέσματα των μελετών που αφορούν στον θηλασμό είναι αντικρουόμενα. Οι Brennan και συν σε παλαιότερη μελέτη (1994) υποστήριξαν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΡΑ είναι πενταπλάσιος σε γυναίκες που θήλασαν,<sup>8</sup> ενώ οι Karlson και συν. διαπίστωσαν ότι όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια του θηλασμού τόσο ελαττώνεται ο κίνδυνος εμφάνισης ΡΑ5. Σε πιο πρόσφατη μελέτη των Brennan και συν οι γυναίκες που θήλασαν για πρώτη φορά είχαν σημαντικά περισσότερες επώδυνες και διογκωμένες αρθρώσεις, καθώς και υψηλότερες τιμές CRP μετά τον τοκετό. Η ηπιότερη επιδείνωση παρατηρήθηκε στις γυναίκες που δεν θήλασαν. Ασθενείς που είχαν θηλάσει στο παρελθόν είχαν γενικά ηπιότερη νόσο, γεγονός που επηρέασε την απόφασή τους να ξαναθηλάσουν.<sup>8</sup> Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η χρονική στιγμή της επιδείνωσης δεν συμπίπτει με την έναρξη του θηλασμού και ότι συχνά επιτείνεται με την διακοπή του θηλασμού.<sup>5</sup>

Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα, δεν υπάρχει λόγος να αποθαρρύνεται μία ασθενής με ΡΑ να τεκνοποιήσει. Η νόσος δεν έχει αρνητική επίδραση στην έκβαση της κύησης. Επιδείνωση κατά κανόνα θα συμβεί μετά τον τοκετό, αλλά αυτή θα είναι παροδική και αντιμετωπίζεται. Ερωτηματικά παραμένουν στο κατά πόσο θα πρέπει να ενθαρρύνεται ο θηλασμός ή αντίθετα να κορηγούνται DMARDS προκειμένου να αντιμετωπισθεί η επιδείνωση των συμπτωμάτων.

#### Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Η μεταβολή της κλινικής έκφρασης ορισμένων αυτοανώσων διαταραχών μεταξύ των οποίων και η ΡΑ, στην διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, έχει οδηγήσει σε υποθέσεις γύρω από τον ρόλο ορμονικών και ανοσολογικών παραγόντων. Είναι γνωστό ότι τα οιστρογόνα, η προγεστερόνη και τα κορτικοειδή αυξάνονται σημαντικά στην διάρκεια της κύησης. Όμως, από μόνη της η αύξηση των παραγόντων αυτών και η ελάττωσή τους στην συνέχεια, δεν μπορεί να εξηγήσει την μεταβολή της κλινικής εικόνας. Η εξωγενής χορήγηση οιστρογόνων δεν βελτιώνει την ΡΑ. Τα επίπεδα της κορτιζόλης είναι ακόμα χαμηλά όταν αρχίζουν να βελτιώνονται τα συμπτώματα της ΡΑ (συνχρότερα μέσα στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο) και κατά την γαλουχία ελαττώνονται πολύ νωρίτερα από την εμφάνιση της επιδείνωσης. Επίσης η χορήγηση κορτικοειδών στην γαλουχία, δεν προλαμβάνει την έξαρση της νόσου.<sup>6</sup> Φαίνεται ότι η δημιουργία ενός αντι-φλεγμονώδους περιβάλλοντος οφείλεται συνολικά στην αύξηση των επιπέδων όλων των ορμονών μαζί, που με την σειρά τους ενεργοποιούν την διαδικασία ύφεσης μέσω της καταστολής των Th1 κυτταροκινών (IL-1, IL-2, IL-12, IL-6, IFN-γ, TNF-α) και της ενίσχυσης της παραγωγής Th2 κυτταροκινών (IL-4, IL-10) και ανασταλτικών μορίων (IL-1RA, sTNFR). Η αντίστροφη διαδικασία οδηγεί στην υποτροπή της νόσου μετά τον τοκετό.<sup>9</sup>

Οι Nelson και συν διαπίστωσαν ότι η ασυμβατότητα μητέρας - εμβρύου σε HLA-DRB1, HLA-DQA, HLA-DQB αλληλία είναι πολύ συχνότερη μεταξύ των γυναικών με ΡΑ που βελτιώνονται στην εγκυμοσύνη συγκριτικά με τις γυναίκες που δεν βελτιώνονται (76% vs 25%).<sup>10</sup> Η μελέτη των van der Horst-Bruinsma και συν επιβεβαίωσε επίσης ότι η DQA1, DQB1 ασυμβατότητα ήταν συχνότερη μεταξύ των γυναικών που εμφάνισαν βελτίωση.<sup>11</sup> Η υπόθεση των συγγραφέων ήταν ότι πιθανά η παρουσίαση εμβρυικών HLA II αντιγονικών πεπτιδίων α-

νταγωνίζεται την παρουσίαση ιδίων (self) αντιγόνων από τα HLA II της μητέρας, περιορίζοντας έτσι την αυτο-άνοση απάντηση. Τα μεταγενέστερα ευρήματα, σύμφωνα με τα οποία η είσοδος στην μητρική κυκλοφορία αποπτωτικών ρακών που περιέχουν εμβρυικά HLA II μόρια τροποποιεί την αντιγονοπαρουσίαση και οδηγεί σε εξάλειψη δραστικών T κλώνων ταυτόχρονα σε επαγωγή T ρυθμιστικών κλώνων (Tregs), ενισχύουν την άποψη ότι η HLA II ασυμβατότητα συμβάλλει στη δημιουργία περιβάλλοντος ανοσολογικής ανοχής για το έμβρυο και δευτερογενώς βελτιώνει και την κλινική εικόνα της ΡΑ.<sup>3</sup> Στην μελέτη των Yap και συν διαπιστώθηκε ότι όσο υψηλότερα ήταν τα επίπεδα του ελεύθερου εμβρυικού DNA στην μητρική κυκλοφορία, τόσο πιθανότερη ήταν η κλινική βελτίωση της ΡΑ. Αντίστροφα, η εξαφάνιση του εμβρυικού DNA μετά τον τοκετό συνέπιπτε χρονικά με την έξαρση της νόσου. Δεν είναι γνωστό αν το εύρημα αυτό έχει αιτιακή σχέση με την μεταβολή της κλινικής εικόνας της ΡΑ στην κύηση και την γαλουχία.<sup>12</sup>

Η επίδραση του θηλασμού στην κλινική πορεία της ΡΑ φαίνεται να σχετίζεται με τα μόνιμα αυξημένα επίπεδα της προλακτίνης.<sup>8</sup> Τα ευρήματα των μέχρι τώρα ερευνών για τον ρόλο των ορμονικών και ανοσολογικών παραγόντων, με δεδομένο ότι και η αιτία της ΡΑ παραμένει άγνωστη, δεν μπορούν να οδηγήσουν σε τελικά συμπεράσματα.

Η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα έχει κατά την κύηση και την γαλουχία παρόμοια έκβαση με αυτήν της ΡΑ.<sup>5,6</sup>

### ΑΓΚΥΛΩΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ (ΑΣ) ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Μικρός αριθμός μελετών υπάρχει γύρω από την σχέση κύησης και ΑΣ, και σχεδόν καθόλου για τις άλλες σπονδυλοαρθρίτιδες. Η μελέτη της ΑΣ εμπειρείται εγγενείς δυσκολίες, γιατί η ίδια η εγκυμοσύνη προκαλεί οσφυαλγία, αλλαγή της στάσης του σώματος και περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας. Από τις μέχρι τώρα μελέτες, έχει διαπιστωθεί ότι, σε αντίθεση με την ΡΑ, η κύηση δεν φαίνεται να έχει κάποια ευνοϊκή επίδραση στην κλινική εικόνα της ΑΣ. Έχει παρατηρηθεί ποικιλομορφία στην πορεία της νόσου, με τάση επιδείνωσης στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο και τάση βελτίωσης στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο παρά την διακοπή των ΜΣΑΦ. Η βελτίωση αφορά περισσότερο σε περιπτώσεις ΑΣ με συμμετοχή περιφερικών αρθρώσεων ή με συνύπαρξη φλεγμονώδους εντεροπάθειας ή ψωρίασης. Σε ποσοστό 60-90% έχει παρατηρηθεί επιδείνωση μέσα στους 6 μήνες από τον τοκετό.<sup>13</sup>

Η γονιμότητα των γυναικών με ΑΣ δεν διαφέρει απ' αυτήν του γενικού πληθυσμού. Η έκβαση της κύησης είναι κατά κανόνα καλή, χωρίς αυξημένη συχνότητα προεκλαμψίας ή πρόωρων τοκετών. Τα ποσοστά καισαρικών τομών είναι αυξημένα.<sup>13</sup>

Στις ελάχιστες μελέτες που αφορούν στην σχέση ψωριασικής αρθρίτιδας και κύησης, έχει διαπιστωθεί βελτίωση της πολυ- ή ολιγο- αρθρίτιδας που μπορεί να φθάνει και σε ύφεση σε ποσοστό περίπου 50%. Επιδείνωση παρατηρείται μετά τον τοκετό στο 60-80% των περιπτώσεων.<sup>13</sup>

### ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ΣΣκ) ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Αναπάντητο παραμένει το ερώτημα κατά πόσο η κύηση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της ΣΣκ. Εμβρυικά κύτταρα μπορούν να παραμείνουν στην κυκλοφορία της μητέρας για μεγάλα χρονικά διαστήματα (μικροχαιμιορριζμός). Σύμφωνα με την υπόθεση ότι η παθογένεια της ΣΣκ σχετίζεται με το πρότυπο της νόσου του μοσχεύματος εναντίον του ξενιστή (GVHD), υποστηρίζεται ότι τα κύτταρα αυτά παραμένουν στην κυκλοφορία της μητέρας και αν εκφράζουν πατρικά HLA ίδια με της μητέρας, δεν απορρίπτονται και αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΣκ. Η υπόθεση αυτή, δεν μπορεί να εξηγήσει το σύνολο των περιπτώσεων ΣΣκ, αφού η νόσος εμφανίζεται και σε γυναίκες που δεν έχουν συλλάβει αλλά και σε άνδρες.<sup>14</sup>

Γενικά, η πορεία της ΣΣκ δεν μεταβάλλεται σημαντικά στην διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Πολλά από τα συμπτώματα της ΣΣκ μπορούν να συμβούν και στην εγκυμοσύνη, όπως η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, οι αρθραλγίες ή τα οιδήματα. Η νεφρική κρίση αποτελεί την σοβαρότερη επιπλοκή, αν και δεν έχει αποδειχθεί ότι η κύηση αποτελεί επιπλέον επιβαρυντικό παράγοντα. Μερικές φορές η διάκριση μεταξύ νεφρικής κρίσης και προεκλαμψίας είναι αρκετά δύσκολη.

Αυξημένα ποσοστά αποβολών και πρόωρων τοκετών έχουν παρατηρηθεί στις γυναίκες με ΣΣκ, ιδιαίτερα στην υπο-ομάδα με όψιμης έναρξης διάχυτη νόσο (42% και 29% αντίστοιχα). Γενικά η επικινδυνότητα της κύησης σε γυναίκες με ΣΣκ είναι σε αποδεκτά επίπεδα και δεν υπάρχει λόγος να αποθαρρύνονται να τεκνοποιήσουν.

Η κύηση σε γυναίκες με ΣΣκ πρέπει να θεωρείται υψηλού κινδύνου. Αν εμφανιστεί νεφρική κρίση θα πρέπει να χορηγηθούν α-MEA παρά τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας για το έμβρυο. Σε περιπτώσεις σοβαρής μυοκαρδιοπάθειας, πνευμονικής υπέρτασης ή βαρειάς περιοριστικής πνευμονοπάθειας, η συνέχιση της κύησης θα πρέπει να αποφασισθεί με συνεκτίμηση των κινδύνων.<sup>14</sup>

### ΠΟΛΥΜΥΟΣΙΤΙΔΑ/ΔΕΡΜΑΤΟΜΥΟΣΙΤΙΔΑ (ΠΜ/ΔΜ) ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Συνύπαρξη ΠΜ/ΔΜ και κύησης είναι σπάνια. Τα δεδομένα προέρχονται από μεμονωμένες περιπτώσεις ή μικρές ομάδες ασθενών. Στην βιβλιογραφία αναφέρονται 57 περιπτώσεις κύσεων σε 42 γυναίκες με ΠΜ/ΔΜ. Η ίδια η κύηση, μπορεί να αποτελέσει εκλυτικό παράγοντα για την εμφάνιση ΠΜ/ΔΜ. Η εγκυμοσύνη δεν φαίνεται να επιδρά στην κλινική πορεία της νόσου. Αν στην διάρκεια της εγκυμοσύνης εμφανισθεί για πρώτη φορά η νόσος ή επιδεινωθεί η προϋπάρχουσα νόσος, τότε η έκβαση της κύησης είναι κακή. Έχουν αναφερθεί υψηλά ποσοστά ενδομητρίων θανάτων (43%) και καθυστερημένης ενδομήτριας ανάπτυξης (33%).<sup>15</sup>

Γενικά, η κύηση σε γυναίκες με ΠΜ/ΔΜ πρέπει να θεωρείται υψηλού κινδύνου και απαιτεί στενή παρακολούθηση. Σε περίπτωση ενεργού ή πρωτοεμφανιζόμενης νόσου, πρέπει να χορηγούνται υψηλές δόσεις κορτικοειδών. Η IVIg αποτελεί επίσης πολύ καλή θεραπευτική επιλογή στις περιπτώσεις αυτές.<sup>15</sup>

### ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Τα μέχρι σήμερα δεδομένα δεν επαρκούν για την κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ κύησης και αγγειϊτίδων. Κίνδυνος υποτροπής υπάρχει, αλλά δεν είναι σαφές αν η εγκυμοσύνη αποτελεί επιπλέον επιβαρυντικό παράγοντα. Αν η αγγειϊτίδα είναι ενεργός, ο κίνδυνος για την μητέρα είναι σημαντικός και πρέπει να αντιμετωπίζεται με επιθετική αγωγή.<sup>16</sup> Ελάχιστα είναι τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν στην σχέση της κύησης με την μικροσκοπική πολυαγγειϊτίδα, το σύνδρομο Churg-strauss και πορφύρα Henoch-Schönlein.

Στην αρτηρίτιδα Takayasu έχουν αναφερθεί υψηλά ποσοστά (>65%) επιπλοκών της μητέρας, όπως υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, προεκλαμψία και επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας. Γενικά η έκβαση για το έμβρυο είναι καλή, αν και έχουν αναφερθεί αυξημένα ποσοστά ελλιποβαρών νεογνών (>18%). Το σημαντικότερο πρόβλημα είναι η υπέρταση της μητέρας, που πρέπει να αντιμετωπίζεται επιθετικά. Φάρμακο εκλογής η α-μεθυλντόπα.<sup>16</sup>

Η κοκκιωμάτωση Wegener (κW) μπορεί να εμφανισθεί για πρώτη φορά ή να υποτροπιάσει στην διάρκεια της κύησης ή της γαλουχίας. Παρά τον μικρό αριθμό περιστατικών (21 περιπτώσεις de novo εμφάνισης ή υποτροπής), η κύηση φαίνεται να προδιαθέτει στην έξαρση της κW, αφού περίπου το 1/4 των γυναικών που συλλαμβάνουν σε περίοδο ύφεσης, θα υποτροπιάσουν. Αν η παρόξυνση είναι απειλητική για την μητέρα, πρέπει να αντιμετωπίζεται με κυκλοφωσφαμίδη, παρά τον κίνδυνο τερατογένεσης. Η χορήγηση IVIg σε συνδυασμό με κορτικοειδή μπορεί να αποτελέσει καλή εναλλακτική λύση. Η έκβαση της κύησης ποικίλλει. Προεκλαμψία και πρόωρος τοκετός δεν είναι σπάνιες επιπλοκές. Καλό είναι η σύλληψη να γίνεται όταν η νόσος είναι σε ύφεση για μεγάλο διάστημα.<sup>16</sup>

Η κλινική εικόνα της προϋπάρχουσας οζώδους πολυαρθρίτιδας (ΟΠ) σε ύφεση, δεν μεταβάλλεται στην κύηση ή την γαλουχία. Όταν όμως η ΟΠ εμφανισθεί για πρώτη φορά στην εγκυμοσύνη ή αμέσως μετά τον τοκετό, η πρόγνωση είναι πολύ κακή για την μητέρα λόγω του κινδύνου ουραιμίας, αιμορραγίας πεπτικού ή αναπνευστικής ανεπάρκειας.<sup>16</sup>

Η επίδραση της κύησης στην κλινική πορεία της v. Behcet δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως. Σε μερικές μελέτες έχει διαπιστωθεί ύφεση στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, ενώ σε άλλες επιδείνωση. Η ασυμφωνία αυτή οφείλεται πιθανά στην ποικιλομορφία των εκδηλώσεων της νόσου. Από τις πιο πρόσφατες σειρές, προκύπτει μάλλον μια τάση ύφεσης της νόσου στην διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Αν υπάρξει έξαρση, αυτή αφορά κυρίως τις εκδηλώσεις από το δέρμα, τους βλεννογόνους και τις αρθρώσεις. Δεν έχει παρατηρηθεί επιδείνωση από τους οφθαλμούς ή αυξημένη συχνότητα θρομβωτικών επεισοδίων. Αντίθετα, η v. Behcet έχει αρνητική επίδραση στην έκβαση της κύησης. Τα ποσοστά αποβολών, επιπλοκών κύησης και καισαρικών τομών είναι αυξημένα.<sup>16</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μεταβολή της κλινικής εικόνας ορισμένων αυτοανόσων ρευματικών παθήσεων στην διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας είναι γνωστή εδώ και αρκετά χρόνια. Οι ορμονικοί και ανοσολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην μη απόρριψη και ανάπτυξη του κατά το ήμισυ ξένου εμβρυϊκού ιστού φαίνεται ότι παίζουν καθοριστικό ρόλο στην μεταβολή της κλινικής πορείας των νοσημάτων αυτών. Η μελέτη αυτών των μηχανισμών μπορεί να συμβάλει στην αποσαφήνιση της παθογένειας των ρευματικών παθήσεων. Μερικές φορές η κύηση και η γαλουχία αποτελούν εκλυτικούς παράγοντες για την εμφάνιση ή την παρόξυνση ενός ρευματικού νοσήματος, όπως η πολυμοσπίδα/δερματομυοσπίδα και η κοκκιωμάτωση Wegener. Άλλες φορές η κύηση επιδρά ευνοϊκά στην πορεία ενός νοσήματος που όμως θα επιδεινωθεί κατά την γαλουχία, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα. Ορισμένες ρευματικές παθήσεις σχετίζονται με κακή έκβαση της κύησης και με προβλήματα κατά τον τοκετό.

Ο/η Ρευματολόγος λίγες φορές θα έλθει σε επαφή με περιπτώσεις συνύπαρξης ρευματικού νοσήματος και εγκυμοσύνης. Πρέπει να γνωρίζει τους πιθανούς κινδύνους και σε συνεργασία με τον μαιευτήρα να δώσει τις κατάλληλες συμβουλές, να παρακολουθεί συστηματικά και να ρυθμίζει την αγωγή, έτσι ώστε η κύηση να ολοκληρωθεί με επιτυχία, χωρίς επιπλοκές για την μητέρα ή το έμβρυο.

Όροι ευρετηρίου: κύηση, μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (HLA), κυτταροκίνες, ρευματοειδής αρθρίτιδα, νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, συστηματική σκλήρυνση (σκληροδερμία), πολυμοσπίδα/δερματομυοσπίδα, αγγειϊτίδες, αρτηρίτιδα Takayasu, κοκκιωμάτωση Wegener, σύνδρομο Churg-Strauss, πορφύρα Henoch-Schönlein, νόσος Behcet.

---

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

---

1. Hunt JS. Stranger in a strange land. *Immunol rev* 2006; 213 : 36-47
2. Elenkov IJ, Hoffman J, Wilder RL. Does differential neuroendocrine control of cytokine production govern the expression of autoimmune diseases in pregnancy and the postpartum period? *Molecular Medicine Today* 1997;Sept: 379-83.
3. Adams KM, Yan Z, Stevens AM et al. The changing maternal "self" hypothesis: a mechanism for maternal tolerance of the fetus. *Placenta* 2007; 28: 378-82.
4. Saito S, Shiozaki A, Sasaki Y et al. Regulatory T cells and regulatory natural killer (NK) cells play important roles in fetomaternal tolerance. *Semin Immunopathol* 2007; 29: 115-122.
5. Golding A, Haque UJ, Giles JT. Rheumatoid arthritis and reproduction. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33: 319-43.
6. Østensen M, Villiger PM. The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Semin Immunopathol* 2007; 29: 185-191.
7. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M et al. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1219-27
8. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M et al. Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1010-15.
9. Østensen M, Förger F, Nelson JL et al. Pregnancy in patients with rheumatic disease: anti-inflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 839-44.
10. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG et al. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy induced amelioration of rheumatoid arthritis. *NEJM* 1993; 329: 466-71.
11. van der Horst-Bruinsma IE, de Vries RR, de Buck PD et al. Influence of HLA-class II incompatibility between mother and fetus on the development and course of rheumatoid arthritis of the mother. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 286-90.
12. Yan Z, Lambert NC, Østensen M et al. Prospective study of fetal DNA in serum and disease activity during pregnancy in women with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2069-73.
13. Østensen M, Fuhrer L, Mathieu R et al. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1212-17.
14. Steen VD. Pregnancy in scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33: 345-58
15. Silva CA, Sultan SM, Isenberg DA. Pregnancy outcome in adult-onset idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology* 2003; 42: 1168-72.
16. Langford CA, Kerr GS. Pregnancy in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 36-41.

## ΑΝΤΙΡΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΓΑΛΟΥΧΙΑ

**Ιωάννης Ελ. Πάκας**

Ρευματολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών

Η πλειονότητα των ρευματολογικών νοσημάτων απαντώνται με αυξημένη συχνότητα στις γυναίκες, συχνά δε και κατά την περίοδο της τεκνοποίησης. Η νόσος μπορεί να είναι αρκετά σοβαρή, ούτως ώστε να απαιτείται θεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Συνεπώς, τα άτομα και ιδίως οι γιατροί, που παρέχουν ιατρική φροντίδα στις έγκυες γυναίκες, πρέπει να είναι ενήμεροι των δυναμικών παρενεργειών των αντιρρευματικών φαρμάκων τόσο στην εγκυμονούσα όσο και στο έμβρυο. Στη συνέχεια, αναφέρονται εν συντομία οι επιδράσεις, αλλά και οι γενικές κατευθυντήριες γραμμές των αντιρρευματικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται συνήθως κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας.

Σύμφωνα με τον Ομοσπονδιακό Οργανισμό Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA), τα αντιρρευματικά φάρμακα ανάλογα με το προφίλ ασφάλειας και επικινδυνότητας κατά την εγκυμοσύνη, ταξινομούνται σε πέντε κατηγορίες (Πίνακας 1)<sup>1</sup>. Αν και είναι σημαντικό να γνωρίζουμε σε πια κατηγορία κατατάσσεται το κάθε φάρμακο, η ταξινόμηση αυτή βασίζεται κυρίως σε πειραματικά δεδομένα αναπαραγωγής, περιορίζοντας έτσι την δυνατότητα εκτίμησης της επικινδυνότητας των φαρμάκων στον άνθρωπο με ακρίβεια.

### ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ (ΜΣΑΦ)

Τα ΜΣΑΦ διέρχονται τον πλακούντα και εισέρχονται στην κυκλοφορία του εμβρύου. Οι μη εκλεκτικοί αναστολείς της COX ταξινομούνται στη κατηγορία Β κατά FDA. Δεν προκαλούν τερατογένεση και μπορεί να χορηγούνται με σχετική ασφάλεια (τα δεδομένα κάποιων μελετών για αυτόματες αποβολές, στοματικές, καρδιακές, και πεπτικές ανωμαλίες αμφισβητούνται) στο 1<sup>ο</sup> και 2<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης. Ωστόσο μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα, όλα τα ΜΣΑΦ (εκτός από τις χαμηλές δόσεις ασπιρίνης <100mg/ημ) δύνανται να προκαλέσουν σύγκληση του Βοτάλλειου πόρου και διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας του εμβρύου. Αντενδείκνυνται πλήρως μετά την 32<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Επίσης, αντένδειξη σε όλα τα στάδια της εγκυμοσύνης έχουν και οι υψηλές δόσεις ασπιρίνης. Τα περισσότερα ΜΣΑΦ επιτρέπονται στη γαλουχία και συνιστάται να λαμβάνονται αμέσως μετά το θηλασμό. Για τους εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2 δεν υπάρχουν δεδομένα (ταξινομούνται στην κατηγορία C κατά FDA) και πρέπει να αποφεύγονται στην εγκυμοσύνη και το θηλασμό.<sup>2</sup>

### ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ (ΚΣ)

Ταξινομούνται στην κατηγορία Β κατά FDA. Θεωρούνται γενικώς ασφαλή στην εγκυμοσύνη. Η επιλογή του κατάλληλου ΚΣ εξαρτάται από το αν η θεραπεία αφορά τη μητέρα ή το έμβρυο. Για προβλήματα της μητέρας ενδείκνυνται η πρεδνιζόνη, η πρεδνιζολόνη και η μεθυλπρεδνιζολόνη τα οποία διέρχονται μεν τον πλακούντα, αλλά αδρανοποιούνται από ένα ένζυμο του πλακούντα, την 11β υδροξυλάση, ενώ τα φθοριωμένα ΚΣ (κυρίως η βηταμεθαζόνη) διέρχονται τον πλακούντα σε συγκεντρώσεις παρόμοιες μ' αυτές της μητέρας και προτιμώνται για θεραπευτικούς χειρισμούς στα έμβρυα. Ασφαλέστερες θεωρούνται οι μικρές δόσεις ΚΣ, ενώ οι μεγάλες δόσεις πρέπει να αποφεύγονται στο πρώτο τρίμηνο λόγω αυξημένου κινδύνου πρόκλησης ατελούς σύγκλησης της υπερώας. Παρατεταμένη χρήση ΚΣ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ενοχοποιείται για υπέρταση, προεκλαμψία, διαβήτη της κύησης και πρόωρη ρήξη των μεμβρανών. Η γαλουχία είναι συμβατή με την παράλληλη λήψη των κορτικοστεροειδών. Σε δόσεις >20mg/ημ συνιστάται θηλασμός 4 ώρες μετά την τελευταία λήψη κορτικοστεροειδών.<sup>3</sup>

### ΥΔΡΟΞΥΧΛΩΡΟΚΙΝΗ

Ταξινομείται στη κατηγορία C κατά FDA. Ωστόσο στις συνήθεις δόσεις (έως 6 mg/kg/BΣ) δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα στο έμβρυο. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας δυσμενούς έκβασης της εγκυμοσύνης. Θεωρείται ένα από τα ασφαλέστερα αντιρρευματικά φάρμακα στην εγκυμοσύνη και μπορεί να χορηγείται εφ' όσον υπάρχει ένδειξη καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τη γαλουχία.<sup>4</sup>

### ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ (MTX)

Η MTX διέρχεται τον πλακούντα. Ανήκει στην κατηγορία Χ κατά FDA. Οι περισσότερες πληροφορίες για τις ανεπιθύμητες δράσεις της MTX προέρχονται από ασθενείς με κακοήθη νοσήματα με κατά τεκμήριο χορήγησης υψηλών δόσεων MTX. Έχει ενοχοποιηθεί για τερατογενέσεις (ανωμαλίες κρανίου, ΚΝΣ, και των άκρων) και αυτόματες αποβολές. Τα κρίσιμα χρονικά διαστήματα έκθεσης στη MTX (>10mg/εβδ) θεωρούνται οι 6-8 εβδομάδες μετά τη σύλληψη.

Αν και η τοξικότητα των μικρών δόσεων MTX στην εγκυμοσύνη δεν είναι καλά τεκμηριωμένη, οι περισσότεροι ερευνητές υιοθετούν διακοπή της MTX 4 έως 6 μήνες πριν από το σχεδιασμό μιας εγκυμοσύνης, η δε χορήγηση φυλλικού οξέως να είναι συνεχής πριν τη σύλληψη και καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η MTX εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και αντενδείκνυται στη γαλουχία.<sup>5,6</sup>

**ΛΕΦΛΟΥΝΑΜΙΔΗ**

Ταξινομείται στην κατηγορία Χ κατά FDA (τερατογόνος δράση στα πειραματόζωα, ελάχιστα δεδομένα στον άνθρωπο). Συνεπώς, αντενδείκνυται στην κύηση και τη γαλουχία. Για το σχεδιασμό μιας εγκυμοσύνης η λεφλουναμίδη πρέπει να διακόπτεται. Λόγω της βραδείας απομάκρυνσης από τον οργανισμό (2 χρόνια) συνιστάται η χορήγηση χολεσταταμίνης 8 gr 3 φορές ημερησίως για 11 ημέρες με σκοπό τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό να μην ξεπερνούν τα 0,02 mg/l.<sup>7</sup>

**ΣΟΥΛΦΑΣΑΛΑΖΙΝΗ**

Η σουλφασαλαζίνη είναι ένας ανταγωνιστής του φυλλικού οξέως και ταξινομείται στην κατηγορία Β κατά FDA. Οι περισσότερες αναφορές της σουλφασαλαζίνης στην εγκυμοσύνη βασίζονται σε έγκυες γυναίκες πάσχουσες από φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Τόσο η ίδια όσο και ο μεταβολίτης της σουλφαπυριδίνη, διέρχονται τον πλακούντα και οι συγκεντρώσεις τους στον μητρικό ορό και τον ομφάλιο λώρο είναι παρόμοιες. Ο κίνδυνος τερατογένεσης φαίνεται ότι είναι μικρός και γενικά η χορήγησή της στην εγκυμοσύνη θεωρείται ασφαλής (δόσεις ≤ 2gr/ημ) Η συμπληρωματική χορήγηση φυλλικού οξέως είναι απαραίτητη. Αν και η σουλφασαλαζίνη είναι συμβατή με τη γαλουχία, χρειάζεται προσοχή στα πρόωρα νεογνά (αύξηση χολερυθρίνης-ίκτηρος).<sup>8</sup>

**ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ (ΑΖΑ)**

Η ΑΖΑ διέρχεται τον πλακούντα, αλλά λόγω έλλειψης από το έμβryo του ηπατικού ενζύμου ινωσησικής πυροφωσφοριλάσης δεν μετατρέπεται στους ενεργούς μεταβολίτες της. Αν και έχουν παρατηρηθεί τερατογένεσεις στα πειραματόζωα, δεν διαπιστώθηκαν αντίστοιχες στον άνθρωπο (κατηγορία D κατά FDA). Ωστόσο αναφέρονται μικρότερες σημασίες διαταραχές, όπως καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης, παροδικές χρωμοσομικές ανωμαλίες, παροδική λεμφοπενία καθώς και ανοσοανεπάρκεια, λοίμωξη από τον CMV και καταστολή της αιμοποίησης σε νεογνά των οποίων στις μητέρες χορηγήθηκε ΑΖΑ σε δόσεις >2 mg/kg/ημ. Συνεπώς, εφ' όσον η ΑΖΑ κρίνεται απαραίτητη για την καταστολή της δραστηριότητας της μητρικής νόσου, μπορεί να χορηγείται σ όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε δόσεις < 2 mg/kg/ημ. Χαμηλές συγκεντρώσεις ΑΖΑ ανιχνεύονται στο μητρικό γάλα. Ο θηλασμός δεν ενδείκνυται, αν και τελευταία η άποψη αυτή αμφισβητείται.<sup>9</sup>

**ΚΥΚΛΟΦΩΣΦΑΜΙΔΗ (ΚΥΦ)**

Η ΚΥΦ διέρχεται τον πλακούντα και θεωρείται τερατογόνος για το έμβryo (κατηγορία D κατά FDA). Η εμβρυοπάθεια από ΚΥΦ, όπως είναι γενικότερα γνωστή, εμφανίζεται κυρίως στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης και περιλαμβάνει κρανιοπροσωπικές διαμαρτίες και διαταραχές των άκρων, ενώ μυελοτοξικότητα και επιβράδυνση της ανάπτυξης έχουν αναφερθεί στο 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης. Συνεπώς, η ΚΥΦ πρέπει να αποφεύγεται στην εγκυμοσύνη ιδιαίτερα στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο. Είναι τοξική για τις γονάδες ανδρών και γυναικών ιδίως μετά το 30<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας, η δε σύλληψη πρέπει να επιχειρείται 3 μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Δεδομένου ότι η ΚΥΦ εκκρίνεται στο μητρικό γάλα, ο θηλασμός αντενδείκνυται.<sup>2,10</sup>

**ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ(ΚΥΣ)**

Η ΚΥΣ έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως στους λήπτες αλλομοσχευμάτων. Διέρχεται τον πλακούντα και κατατάσσεται στην κατηγορία C κατά FDA. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών διαμαρτιών λόγω έκθεσης των εμβryών στην ΚΥΣ δε φαίνεται να διαφέρει από εκείνη του γενικού πληθυσμού, μπορεί όμως να συνοδεύεται με αυξημένους ρυθμούς πρόωρων τοκετών και καθυστέρησης της ανάπτυξης των εμβryών. Επιπλέον, έχει αναφερθεί καθυστέρηση της ανάπτυξης και ωρίμανσης των T, B και NK κυττάρων στα νεογνίδια έως και τον 1<sup>ο</sup> έτος της ζωής των. Επομένως, η ΚΥΣ δύναται να χορηγείται στην κύηση στις μικρότερες δραστικές δόσεις.<sup>11</sup> Εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές ποσότητες. Ο θηλασμός αντενδείκνυται λόγω του θεωρητικού κινδύνου πρόκλησης ανοσοκαταστολής στο νεογέννητο, αν και η άποψη αυτή σήμερα αμφισβητείται.<sup>6</sup>

**ΜΥΚΟΦΕΝΟΛΙΚΟ ΜΟΦΕΤΙΛ (ΜΜΦ)**

Το ΜΜΦ, ένας αναστολέας της σύνθεσης των πουρινών, διέρχεται τον πλακούντα και ταξινομείται στην κατηγορία C κατά FDA. Η δράση του ΜΜΦ στα πειραματόζωα έχει αποδειχθεί τερατογόνος σε δόσεις μικρότερες κατά 30-40% αυτών που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες από τη χορήγηση του ΜΜΦ στην κύηση παρά μόνο μεμονωμένες αναφορές που δεν δύνανται να αποκλείσουν την πιθανότητα τοξικής δράσης του φαρμάκου στο έμβryo. Δε συνιστάται η χορήγησή του κατά τη διάρκεια της κύησης. Η διακοπή του φαρμάκου είναι φρόνιμο να γίνεται 6 εβδομάδες πριν την προσπάθεια για σύλληψη. Ο θηλασμός αντενδείκνυται λόγω έλλειψης δεδομένων.<sup>2,12</sup>

**ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΗ (ΙVIG)**

Η διαπλακουντιακή μεταφορά της ΙVIG εξαρτάται από τη δόση του φαρμάκου και την ηλικία της κύησης. Στον άνθρωπο, η ΙVIG διέρχεται τον πλακούντα σε σημαντικές ποσότητες μετά την 32<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Οι πληροφορίες σχετικά με την πιθανή τερατογόνο δράση της ΙVIG σε πειραματικά μοντέλα είναι ελάχιστες. Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβryo από τη χρήση της ΙVIG. Συνεπώς, θεωρείται ασφαλής η χορήγησή της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά και της γαλουχίας.<sup>2,15</sup>



**Anti-TNFα ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

Οι anti-TNFα παράγοντες που χρησιμοποιούνται σήμερα στη θεραπεία των φλεγμονωδών αρθροπαθειών είναι τρεις (etanercept, infliximab, adalimumab). Η δοκιμασία αυτών των παραγόντων σε πειραματικά μοντέλα αναπαραγωγής σε ζώα δε συνοδεύτηκε από τοξική ή μητογόνο δράση στα έμβρυα. Επίσης, στον άνθρωπο δε φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης ή δυσμενούς έκβασης της εγκυμοσύνης (πρώωρο τοκετό, λιποβαρή νεογνά) σε σχέση με το γενικό πληθυσμό<sup>13</sup> γι' αυτό και ταξινομούνται στην κατηγορία Β. Παρόλα αυτά, λόγω έλλειψης ακόμη επαρκών δεδομένων, οι anti-TNFα παράγοντες πρέπει να διακόπτονται πριν την εγκυμοσύνη. Συγκεκριμένα, η διακοπή συστήνεται να γίνεται 2 εβδομάδες, 6 μήνες, και 5 μήνες πριν το σχεδιασμό της εγκυμοσύνης για το etanercept, το infliximab και το adalimumab αντίστοιχα. Ωστόσο, σε επιλεγμένα περιστατικά όπου υπάρχει σημαντική δραστηριότητα της νόσου, η θεραπεία με anti-TNF παράγοντες δύνανται να αποτελεί μία εναλλακτική πρόταση, εφόσον μελετηθούν προσεκτικά οι παράμετροι κόστους οφέλους.<sup>13</sup> Όσον αφορά στο θηλασμό δεν υπάρχουν πληροφορίες και καλό είναι να αποφεύγεται.<sup>13,14</sup>

**ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ IL-1 (IL-1RA)**

Ο IL-1RA χρησιμοποιείται σήμερα για τη θεραπεία της ΡΑ. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χορήγηση του IL-1RA (Anakinra) τόσο στην εγκυμοσύνη όσο και στη γαλουχία. Ωστόσο, σε μελέτες αναπαραγωγής με πειραματόζωα με δόσεις του φαρμάκου 100 φορές μεγαλύτερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στον άνθρωπο δε διαπιστώθηκαν βλαπτικές επιδράσεις του φαρμάκου στα έμβρυα.<sup>12</sup> Ταξινομείται στην κατηγορία Β κατά FDA. Προς το παρόν, καλό είναι να αποφεύγεται στην κύηση και τη γαλουχία.

**RITUXIMAB**

Το Rituximab είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του μορίου CD20 των Β λεμφοκυττάρων. Έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη θεραπεία του μη Hodgkin λεμφώματος και τελευταία χορηγείται στη Ρευματολογία κυρίως για τη θεραπεία της ανθεκτικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να πιστοποιούν την ασφαλή χορήγηση του φαρμάκου σε πειραματόζωα και στον άνθρωπο. Ταξινομείται στην κατηγορία C κατά FDA. Για την ώρα, δε συνιστάται η χορήγηση του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επίσης, η έκκριση στο μητρικό γάλα και η ασφάλεια του φαρμάκου κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν έχουν μελετηθεί.<sup>16</sup>

Συμπερασματικά, δεδομένης της έλλειψης ελεγχόμενων μελετών για τα περισσότερα αντιρρευματικά φάρμακα, δεν υπάρχουν σαφείς απαντήσεις όσον αφορά την ασφάλεια αυτών των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη και τη γαλουχία. Η χρησιμοποίηση όσο το δυνατόν λιγότερων φαρμάκων κατά την κύηση και τη γαλουχία αποτελεί το χρυσό κανόνα. Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις, η διατήρηση της θεραπείας που χορηγήθηκε πριν τη σύλληψη κρίνεται ως απαραίτητη και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ ορισμένες φορές, η δραστηριότητα της νόσου κατά την εγκυμοσύνη απαιτεί πιο επιθετική θεραπεία. Επομένως, η αντιμετώπιση της ρευματολογικής νόσου στην έγκυο γυναίκα πρέπει να εξετασθεί λαμβάνοντας υπόψη δύο βασικές παραμέτρους, τη δραστηριότητα και τη βαρύτητα της νόσου στη μητέρα αφενός και τις πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις στο έμβρυο αφετέρου.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Sannerstedt R, Lundborg P, Danielsson BR, et al. Drugs during pregnancy: an issue of risk classification and information to prescribers. *Drug Saf* 1996; 14:69-77.
2. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(3): 209-27
3. Temprano KK, Bandlamudi TR, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 112-121 10
4. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong DLT et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature. *Autoimmunity Rev* 2005; 4: 111-15
5. Vroom F, De Walle HEK, Van de Laar MAJF, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs in pregnancy. *Drug Saf* 2006; 29: 845-63
6. Osrensen M, Motta m. Therapy insight: the use of antirheumatic drugs during nursing. *Natur Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 400-06
7. Tandon VR, Sharma S, Mahajan A et al. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Indian J Med Sci* 2006; 60: 334-44
8. Mogadam M, Dobbins 3rd, Korelitz BI et al. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981; 80: 72-6
9. Sau A, Clarke S, Bass J et al. Azathioprine and breastfeeding- is it safe? *BJOG* 2007; 114: 498-501
10. Wiernik PH, Duncan JH. Cyclophosphamide in human milk. *Lancet* 1971; 1: 912
11. Bar Oz B, Hackman R, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplant* 2001; 71: 1051-5
12. Le Ray C, Coulomb A, Elefant E et al. Mycophenolate mofetil in pregnancy after renal transplantation: a case of major fetal malformation. *Obstet Gynecol* 2004; 103(5 Pt 2): 1091-4
13. Skomsvoll JF, Wallerius M, Koksvik HS, et al. Drug insight: anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthropathies during reproduction, pregnancy and lactation. *Natur Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 156-64 11
14. Chambers CD, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL. Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis: adequacy of available information and strategies for developing post-marketing data. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(4): 215-31
15. Tendron A, Gouyon J.-B, Decramer S. In utero exposure to immunosuppressive drugs: experimental and clinical studies. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 121-30
16. Golding A, Haque UJ, Giles JT. Rheumatoid arthritis and reproduction. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33: 319-43

**Πίνακας 1**

Ταξινόμηση κατά FDA της ασφάλειας/επικινδυνότητας φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην εγκυμοσύνη

Κατηγορία	Περιγραφή
<b>A</b> Όχι επικινδυνότητα σε ελεγχόμενες μελέτες	Επαρκείς, καλά ελεγχόμενες μελέτες στις έγκυες γυναίκες δεν τεκμηρίωσαν βαθμό επικινδυνότητας για το έμβρυο
<b>B</b> Όχι δεδομένα επικινδυνότητας στον άνθρωπο	Υποδηλώνει είτε ευρήματα επικινδυνότητας σε πειραματικά μοντέλα αναπαραγωγής, ενώ δεν διαπιστώνονται αντίστοιχα ευρήματα στον άνθρωπο, είτε, εφόσον δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα επικινδυνότητας στον άνθρωπο, τα ευρήματα στα πειραματόζωα είναι αρνητικά.
<b>C</b> Ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί	Όταν δεδομένα ασφάλειας στην εγκυμοσύνη στον άνθρωπο δεν υπάρχουν και οι μελέτες στα ζώα είναι είτε θετικές για έκθεση των εμβρύων σε κίνδυνο είτε δεν υπάρχουν. Ωστόσο τα δυνητικά οφέλη μπορεί να αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους.
<b>D</b> Θετικές ενδείξεις επικινδυνότητας	Όταν ερευνητικά ή postmarketing δεδομένα καταδεικνύουν κίνδυνο για το έμβρυο στον άνθρωπο., αν και τα δυνητικά οφέλη ενδεχομένως να υπερτερούν των πιθανών κινδύνων.
<b>X</b> Αντένδειξη στην εγκυμοσύνη	Όταν μελέτες σε ζώα ή στον άνθρωπο, ή postmarketing δεδομένα, έδειξαν ότι ο κίνδυνος για το έμβρυο φαίνεται να υπερτερεί σαφώς από το προσδοκώμενο όφελος

---

# Διάλεξη

---

Παρασκευή, 14 Δεκεμβρίου 2007

ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

## ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ, ΑΝΤΙΚΙΤΡΟΥΛΙΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

### Παρασκευή Β. Βούλγαρη

Επίκουρη Καθηγήτρια Ρευματολογίας, Ρευματολογική Κλινική, Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ο ρευματοειδής παράγοντας (ΡΠ) είναι αυτοαντίσωμα έναντι του Fc (fragment crystallizable) τμήματος της ανοσοσφαιρίνης G (IgG). Υπάρχουν διάφοροι ισότυποι του ΡΠ: IgM, IgG, IgA, IgE. Ωστόσο, ο ισότυπος IgM ανιχνεύεται συνήθως στον ορό. Στο **Σχήμα 1** παρουσιάζεται ο IgM ΡΠ και ο IgG ΡΠ. Ο ΡΠ μπορεί να βρεθεί στον ορό φυσιολογικών ατόμων, σε ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, λοιμώξεις, φλεγμονώδη και λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα.

Η συχνότητα του θετικού ΡΠ σε φυσιολογικά άτομα ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία. Σε άτομα ηλικίας 20-60 έτη η συχνότητα εμφάνισης του ΡΠ είναι 2-4%. Όσο αυξάνεται η ηλικία, τόσο αυξάνεται η συχνότητα ανίχνευσης του ΡΠ. Έτσι, σε ηλικίες 60-70 έτη η συχνότητα του ΡΠ είναι 5% ενώ μετά τα 70 έτη ανέρχεται σε 10-25%. Οι τίτλοι του ΡΠ σε φυσιολογικά άτομα είναι συνήθως χαμηλοί και μόνο σε 20% είναι υψηλοί. Τα παραπάνω ποσοστά ποικίλουν ανάλογα με τη μέθοδο και τον τίτλο που χαρακτηρίζεται θετικός. Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζονται νοσήματα που συνοδεύονται από θετικό ΡΠ. Οι χρόνιες βακτηριακές λοιμώξεις όπως η υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα και η φυματίωση, χαρακτηρίζονται από την εμφάνιση θετικού ΡΠ. Ιογενή νοσήματα όπως ο ιός της ερυθράς, της γρίπης, η λοιμώδης μονοκυττάρωση και η λοίμωξη από το κυτταρομεγαλοϊό αλλά και παρασιτικά νοσήματα μπορεί να προκαλέσουν την παραγωγή ΡΠ. Χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα όπως η σαρκοείδωση, παθήσεις ήπατος και η περιδοιτική νόσος καθώς και νεοπλασμάτα συνοδεύονται συχνά από θετικό ΡΠ. Στα παραπάνω νοσήματα είναι συχνή η ύπαρξη υπεργαμμασφαιριναιμίας λόγω πολυκλωνικής Β λεμφοκυτταρικής ενεργοποίησης. Ο ΡΠ σε μη αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα είναι συνήθως IgM και χαμηλής συγγένειας. Η συχνότητα του ΡΠ σε αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα παρουσιάζεται στον **Πίνακα 2**. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ), η μικτή νόσος του συνδετικού ιστού, το σύνδρομο Sjogren, η μικτή κρουοσφαιριναιμία, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, το σκληρόδερμα και η πολυμυοσίτιδα είναι τα κυριότερα ρευματικά νοσήματα που μπορεί να εμφανίσουν θετικό το ΡΠ.

Οι κύριες μέθοδοι μέτρησης του ΡΠ είναι η μέθοδος συγκόλλησης σωματίων πολυστυρενίου (latex), η μέθοδος συγκόλλησης ερυθροκυττάρων επεξεργασμένων με IgG κουνελιού, η ραδιοανοσολογική μέθοδος (RIA), ο έμμεσος ανοσοφθορισμός, η ανοσοενζυμική μέθοδος (ELISA) και η νεφελομετρία. Στα περισσότερα εργαστήρια χρησιμοποιούνται η μέθοδος συγκόλλησης σωματίων latex, η ELISA και η νεφελομετρία. Η μέθοδος συγκόλλησης σωματίων latex, χρησιμοποιεί σωματία πολυστυρενίου επενδυμένα με IgG για την ανίχνευση του IgM ΡΠ ο οποίος συνδέεται στα σωματία και προκαλεί ορατή συγκόλλησή τους. Θετικός είναι ο τίτλος >1/20. Η νεφελομετρία μπορεί να ανιχνεύσει τους τρεις ισότυπους ΡΠ (IgM, IgG, IgA) και τείνει να αντικαταστήσει την περισσότερο υποκειμενική μέθοδο συγκόλλησης σωματίων latex. Με τη νεφελομετρία θετικό θεωρείται το αποτέλεσμα  $\geq 20$  IU.

Υψηλοί τίτλοι ΡΠ με αυξημένη συγγένεια αναγνωρίζονται στο 85% περίπου των ασθενών με ΡΑ. Στις αρθρώσεις σε ασθενείς με ΡΑ μπορεί να ανιχνεύονται περισσότεροι από ένας ισότυποι (IgM, IgG, IgA, IgE). Ο IgG ΡΠ ανευρίσκεται άφθονος στον ορό και κυρίως στο αρθρικό υγρό σε σοβαρή ΡΑ.<sup>1</sup> Ο IgA ΡΠ συσχετίζεται με πιο σοβαρή, γρήγορα επιδεινούμενη νόσο και οστικές διαβρώσεις.<sup>2</sup> Επιπρόσθετα, η συνύπαρξη IgG και IgA ΡΠ συσχετίζεται με συστηματικές εξωαρθρικές εκδηλώσεις, π.χ. αγγειίτιδα<sup>3</sup> ενώ η παρουσία του IgE ΡΠ (ELISA) συσχετίζεται επίσης με εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Οι διαδοχικές μετρήσεις του IgM ΡΠ συσχετίζονται μέτρια με την ενεργότητα της νόσου. Γι' αυτό στην κλινική πράξη χρήσιμοι εργαστηριακοί δείκτες για την παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου είναι η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Οι ασθενείς με ΡΑ και αρνητικό ΡΠ έχουν συνήθως ηπιότερη προσβολή των αρθρώσεων και σπάνιες εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Τα ασυμπτωματικά ωστόσο άτομα με επίμονα υψηλό ΡΠ έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΡΑ.<sup>4</sup>

Οι ανοσοχημικές ιδιότητες του ΡΠ περιλαμβάνουν τη θέση σύνδεσής του πάνω στην IgG και την κινητική αλληλεπίδρασή του με αυτή. Ο ΡΠ από διάφορα αίτια (ΡΑ, νόσος του Waldstrom, κλπ) συνδέεται με υποτάξεις IgG δηλαδή IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>4</sub>. Σύνδεση του ΡΠ με IgG<sub>3</sub> γίνεται μόνο στη ΡΑ κύρια στον αρθρικό υμένα. Η σύνδεση του IgM ΡΠ γίνεται στο Fc τμήμα της IgG μεταξύ των πεδίων CH2-CH3 (**Σχήμα 2**). Στο αρθρικό υγρό ο IgM και ο IgG ΡΠ συνδέονται ισχυρά με το Fc των IgG που έχουν λιγότερα μόρια γαλακτόζης λόγω μειωμένης δράσης της γαλακτοσυλτρανσφεράσης των Β κυττάρων. Ο μονοκλωνικός IgM ΡΠ σε λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα έχει χαμηλή συγγένεια σύνδεσης ( $10^{-4}$ - $10^5$  M) συγκριτικά με τον IgM ΡΠ στη ΡΑ που έχει υψηλή συγγένεια σύνδεσης ( $10^{-7}$  M). Στη ΡΑ και στο σύνδρομο Sjogren τα CD5<sup>+</sup> Β λεμφοκύτταρα παράγουν πολυδραστικό ΡΠ χαμηλής συγγένειας και μονοδραστικό ΡΠ υψηλής συγγένειας από επέκταση ειδικών κλώνων λεμφοκυττάρων που παράγουν ΡΠ και έχουν υποστεί σωματικές μεταλλάξεις.

Ο ΡΠ συνδέεται σε φυσική IgG και σε αθροίσματα αυτής (π.χ. σε ανοσοσυμπλέγματα). Ο IgM ΡΠ παρουσιάζει εκλεκτική σύνδεση στα ανοσοσυμπλέγματα που δημιουργούνται στο αρθρικό υγρό στη ΡΑ λόγω αυξημένης συνάφειας αυτών.

Δύο κύρια ερεθίσματα επάγουν τη σύνθεση IgM ΡΠ: τα ανοσοσυμπλέγματα και οι πολυκλωνικοί Β κυτταρικοί ενεργοποιητές.

Η βέλτιστη παραγωγή ΡΠ απαιτεί την παρουσία αντισωμάτων και ειδικών Τ κυττάρων για το ανοσογόνο αντιγόνο (π.χ. βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα). Στη ΡΑ η παραγωγή ΡΠ παραμένει για χρόνια λόγω επιμονής των Β κυτταρικών κλώνων που παράγουν ΡΠ ή/και τη συνεχή παρουσία ανοσοσυμπλεγμάτων στον ορό και στο αρθρικό υγρό όπου είναι η κύρια θέση παραγωγής του. Η παρουσία IgM ΡΠ μπορεί να προηγείται της έναρξης της ΡΑ. Έχουν προταθεί διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί συμμετοχής του ΡΠ στην παθογένεια της ΡΑ: 1) η σύνδεση του IgM ΡΠ σε ανοσοσυμπλέγματα επαυξάνει την προσκόλληση και ενεργοποίηση του συμπληρώματος π.χ. σύνδεση IgM ΡΠ σε αντισώματα έναντι κολλαγόνου (Σχήμα 3, 2) ειδικά για το ΡΠ Β λεμφοκύτταρα μπορεί να δράσουν σαν σημαντικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Σχήμα 4, 3) συμπλέγματα IgG ΡΠ ενεργοποιούν NK κύτταρα μέσω του υποδοχέα των NK για την IgG (CD16) για τα παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF) α και ιντερφερόνη γ ευδοτώντας τη φλεγμονώδη διεργασία.

Ο ΡΠ αν και ανιχνεύεται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με ΡΑ και περιλαμβάνεται στα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας για τη νόσο δεν είναι ειδικός γι' αυτή. Κατά καιρούς έγινε προσπάθεια εξεύρεσης ενός αυτοαντισώματος με μεγαλύτερη ειδικότητα για τη ΡΑ. Οι μέθοδοι ανίχνευσης του αντιπεριπυρηνικού παράγοντα και των αντικερατινικών αντισωμάτων που αναγνωρίζουν παρόμοιο επίτοπο της φιλαγγρίνης, παρά τον αρχικό ενθουσιασμό, δεν καθιερώθηκαν για την εργαστηριακή επιβεβαίωση της ΡΑ. Διαπιστώθηκε ωστόσο ότι η ικανότητα της φιλαγγρίνης να δρα ως αντιγόνο στους ασθενείς με ΡΑ εξαρτάται από την κιτρουλλινοποίηση της πρωτεΐνης, δηλαδή τη μετατροπή της αργινίνης σε κιτρουλλίνη από το ένζυμο PAD (peptidyl arginine deiminase) που ενώ είναι ανενεργό ενδοκυττάρια, ενεργοποιείται παρουσία ιόντων  $Ca^{++}$ . Τέτοια αθρόα εισροή ιόντων  $Ca^{++}$  συμβαίνει σε κυτταρικό θάνατο, ενώ η διαφυγή PAD από κύτταρα που πεθαίνουν ευθύνεται για την κιτρουλλινοποίηση εξωκυττάρων πρωτεϊνών. Η κιτρουλλινοποίηση είναι διεργασία που παρατηρείται στη φλεγμονή και σε διάφορες παθήσεις (π.χ. ΡΑ, ψωριασική αρθρίτιδα, σκλήρυνση κατά πλάκας, κ.λ.π.). Στη ΡΑ έχουν παρατηρηθεί αντισώματα έναντι κιτρουλλινικών πεπτιδίων και κυκλικών κιτρουλλινικών πεπτιδίων, τα αντι-CCP (anti-cyclic citrullinated protein antibodies)<sup>5</sup> που φαίνεται ειδικό της νόσου (Σχήμα 5). Τα αντι-CCP παράγονται στον αρθρικό υμένα και διαχέονται στον ορό. Στο φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα έχουν βρεθεί διάφορες κιτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες που θεωρήθηκαν πιθανά αυτοαντιγόνα όπως: η βιμεντίνη, η ινωδονεκτίνη, το ινωδογόνο.

Τα αντι-CCP αντισώματα προσδιορίζονται στον ορό με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA. Τιμές >15 IU/L θεωρούνται θετικές. Σε ασθενείς με ΡΑ συνήθως οι τιμές των αντι-CCP είναι μεγαλύτερες από 100 IU/L. Μικρότεροι τίτλοι αντι-CCP ανιχνεύονται σε λίγους ασθενείς με άλλα χρόνια ρευματικά νοσήματα όπως η ψωριασική αρθρίτιδα και ο παλινδρομος ρευματισμός. Σήμερα κυκλοφορεί το CCP2 (δεύτερης γενιάς) τεστ που έχει καλύτερη διαγνωστική και προγνωστική ικανότητα από το CCP1 τεστ.<sup>6</sup> Είναι χρήσιμο για τη διάκριση των ασθενών με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της ΡΑ συγκριτικά με εκείνους που είναι σε κίνδυνο για την ανάπτυξη άλλων αρθροπαθειών. Υπάρχει και το τεστ CCP3 που έχει μεγαλύτερη ευαισθησία για τη διάγνωση της ΡΑ συγκριτικά με το CCP2, έχει όμως μικρότερη ειδικότητα λόγω διασταυρούμενη αντίδρασης με τους ασθενείς με σύνδρομο CREST.<sup>7</sup> Η ευαισθησία των αντι-CCP είναι 77% και η ειδικότητα 92% ενώ του IgM ΡΠ και IgA ΡΠ η ευαισθησία είναι 86% και 63,3% αντίστοιχα και η ειδικότητα 82% και 94,4% αντίστοιχα.<sup>8</sup> Η παρουσία του ΡΠ και των αντι-CCP μπορεί να προηγείται έτη από την έναρξη της νόσου.<sup>9</sup> Η παρουσία των αντι-CCP πριν την έναρξη της νόσου σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο Larsen score και στην αρχή και 2 έτη μετά την έναρξη της νόσου. Ο τίτλος των αντι-CCP κατά την έναρξη της νόσου είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός δείκτης της ακτινολογικής εικόνας 2 έτη μετά την έναρξη της νόσου και σχετίζεται με τη σοβαρότητα της. Τα αντι-CCP είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης από το ΡΠ σε ό,τι αφορά την εμφάνιση των διαβρώσεων. Γενικά η παρουσία των αντι-CCP σχετίζεται με πιο επιθετικό νόσο, μεγαλύτερη ενεργότητα της νόσου (αυξημένος δείκτης DAS 28 - disease activity score), πιο σοβαρές ακτινολογικές βλάβες και μεγαλύτερες παραμορφώσεις των αρθρώσεων.<sup>10</sup> Σε επιτυχή απόκριση στη θεραπεία με τους αντι-TNFα παράγοντες οι τίτλοι των αντι-CCP μειώνονται.

Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του ρευματοειδούς επιόπου (PE) και της παραγωγής των αντι-CCP. Σε ασθενείς με ΡΑ υπήρξε συσχέτιση των αντι-CCP με την παρουσία 2 αλληλίων PE, OR 11,79 ( $p<0,0001$ ), ενώ για 1 αλληλίο PE, OR 4,37 ( $p<0,0001$ ) σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες χωρίς PE.<sup>11</sup> Επιπρόσθετα, σε υγιείς αιμοδότες η συνύπαρξη PE και αντι-CCP συσχετιζόταν ισχυρότερα με την ανάπτυξη ΡΑ (OR 66,8), συγκριτικά με την ύπαρξη μόνο αντι-CCP (OR 25,01) ή PE (OR 1,9).<sup>12</sup> Σε ασθενείς ωστόσο, με ΡΑ η συνύπαρξη PE και αντι-CCP συσχετιζόταν με υψηλότερο Sharp score (7,6 μονάδες/έτος) συγκριτικά με την παρουσία των αντι-CCP (2,4 μονάδες/έτη) ή του PE (1,6 μονάδες/έτος).<sup>13</sup> Σε άλλη εργασία φάνηκε ότι τα αλληλίου του PE δεν συμβάλλουν ανεξάρτητα στην ανάπτυξη της ΡΑ από την αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα, αλλά συμβάλλουν στην ανάπτυξη αντι-CCP.<sup>14</sup>

Σύμφωνα με το μοντέλο αιτιοπαθογένειας της ΡΑ στην έκφραση της νόσου εμπλέκεται όχι μόνο το γενετικό υπόστρωμα αλλά και περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως το κάπνισμα. Έχει περιγραφεί δόσοεξαρτώμενη συσχέτιση καπνίσματος και της παρουσίας αντι-CCP. Παρατηρήθηκε επίσης ισχυρή αλληλεπίδραση μεταξύ καπνίσματος και PE για τη ΡΑ με θετικά αντι-CCP. Ο συνδυασμός καπνίσματος και παρουσίας 2 αλληλίων PE αύξησε 21 φορές τον κίνδυνο για ΡΑ συγκριτικά με τους μη καπνιστές με αρνητικό PE.<sup>15</sup> Η έκθεση στον καπνό προκαλεί κιτρουλλινοποίηση στις πρωτεΐνες οι οποίες αφού υποστούν επεξεργασία από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα παρουσιάζονται συνδεδεμένα με HLA τάξεως II (PE) σε  $CD4^{+}$  κύτταρα με αποτελέσματα ενεργοποίηση της ανοσολογικής απάντησης και παραγωγή αντι-CCP. Άρα το κάπνισμα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης (ΡΑ) επάγοντας την παραγωγή αντι-CCP αλλά και ΡΠ γε-

γονός που υποδηλώνει μηχανισμούς σχετιζόμενους με την ενεργοποίηση του Β λεμφοκυττάρου.

Συμπερασματικά, τα αντι-CCP εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία, ειδικότητα καλύτερη θετική και αρνητική προγνωστική αξία συγκριτικά με το ΡΡ. Αν και πλεονεκτούν έναντι του ΡΡ στην ικανότητα «πρόβλεψης» μεταξύ των ασθενών με αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα για την ανάπτυξη ΡΑ, ωστόσο ο συνδυασμός της παρουσίας των αντι-CCP και του ΡΡ καθιστά πιο ισχυρή την πρόβλεψη. Όπως και ο ΡΡ τα αντι-CCP συσχετίζονται με σοβαρότερη κλινικά και ακτινολογικά νόσο. Μπορεί να προηγούνται της εμφάνισης της νόσου για έτη. Τα αντι-CCP αποτελούν ισχυρό εργαλείο στη διαγνωστική φαρέτρα αλλά η παρουσία τους πρέπει να ερμηνεύεται με βάση την κλινική πιθανότητα των ασθενών πριν τη μέτρηση των αντι-CCP να εμφανίσουν ΡΑ.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- WINCHESTER R.J., KUNKEL H.G., AGNELLO V.: Occurrence of -globulin complexes in serum and joint fluid of rheumatoid arthritis patients: use of monoclonal rheumatoid factors as reagents for their demonstration. J. Exp. Med. 134(3 Pt 2): 286s-295s, 1971.
- JONSSON T., VALDIMARSSON H.: Is measurement of rheumatoid factor isotypes clinically useful? Ann. Rheum. Dis. 52: 161-164, 1993.
- PAI S., PAI L., BIRKENFELDT R.: Correlation of serum IgA rheumatoid factor levels with disease severity in rheumatoid arthritis. Scand. J. Rheumatol. 27: 252-256, 1998.
- HALLDORSOTTIR H.D., JONSSON T., THORSTEINSSON J., VALDIMARSSON H.: A prospective study on the incidence of rheumatoid arthritis among people with persistent increase of rheumatoid factor. Ann. Rheum. Dis. 59: 149-151, 2000.
- VOSSENAAR E.R., SMEETS T.J., KRAAN M.C., RAATS J.M., VAN VENROOIJ W.J., TAK P.P.: The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue. Arthritis. Rheum. 50: 3485-3494, 2004.
- VAN GAALAN F.A., VISSER H., HUIZINGA T.W.: A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first and second anti-cyclic citrullinated peptides (CCP1 and CCP2) autoantibody tests for rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 64: 1510-1512, 2005.
- WU R., SHOVMAN O., ZHANG Y., GILBURD B., ZANDMAN-GODDARD G., SHOFENFELD Y.: Increased prevalence of anti-third generation cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with rheumatoid arthritis and CREST syndrome. Clin. Rev. Allergy. Immunol. 32: 47-56, 2007.
- GREINER A., PLISCHKE H., KELLNER H., GRUBER R.: Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-citrullin antibodies, and IgM and IgA rheumatoid factors with serological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1050: 295-303, 2005.
- RANTAPAA-DAHLQVIST S., DE JONG B.A., BERGLIN E., HALLMANS G., WADELL G., STENLUND H., et al.: Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. Arthritis. Rheum. 48: 2741-2749, 2003.
- DEL VAL DEL AMO N., IBANEZ BOSCH R., FITO MANTECA C., GUTIERREZ POLO R., LOZA CORTINA E.: Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness. Clin. Exp. Rheumatol. 24: 281-286, 2006.
- HUIZINGA T.W., AMOS C.I., VAN DER HELM-VAN MIL A.H., CHEN W., et al.: Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. Arthritis. Rheum. 52:3433-3438, 2005.
- BERGLIN E., PADYUKOV L., SUNDIN U., HALLMANS G., STENLUND H., VAN VENROOIJ W.J., et al.: A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. Arthritis. Res. Ther. 6: R303-R308, 2004.
- VAN GAALAN F.A., VAN AKEN J., HUIZINGA T.W., SCHREUDER G.M., BREEDVELD F.C., ZANELLI E., et al.: Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. Arthritis. Rheum. 50: 2113-2121, 2004.
- VAN DER HELM-VAN MIL A.H., VERPOORT K.N., BREEDVELD F.C., HUIZINGA T.W., TOES R.E., DE VRIES R.R.: The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. Arthritis. Rheum. 54:1117-1121, 2006.
- KLARESKOG L., STOLT P., LUNDBERG K., KALLBERG H., BENGSSON C., GRUNEWALD J., et al.: A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. Arthritis. Rheum. 54:38-46, 2006.

**Πίνακας 1**

Νοσήματα που συνοδεύονται από θετικό ρευματοειδή παράγοντα

Χρόνιες βακτηριακές λοιμώξεις	Χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα
• Υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα	• Σαρκοείδωση
• Λέηρα	• Πνευμονική διάμεση νόσος
• Σύφιλη	• Παθήσεις ήπατος
• Φυματίωση	• Περιοδοντική νόσος
• Νόσος του Lyme	
Ιογενή νοσήματα	Άλλα αυτοάνοσα νοσήματα
• Ερυθρά	• Σύνδρομο Sjogren
• CMV λοίμωξη	• Μικτή κρουσφαιριναιμία
• Λοιμώδης μονοκυττάρωση	• Υπεργαμμασφαιριναιμική πορφύρα
• Γρίπη	• Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
	• Μικτή νόσος του συνδετικού ιστού
	• Ρευματοειδής αρθρίτιδα
Συχνή η ύπαρξη υπεργαμμασφαιριναιμίας - πολυκλωνική Β κυτταρική ενεργοποίηση	

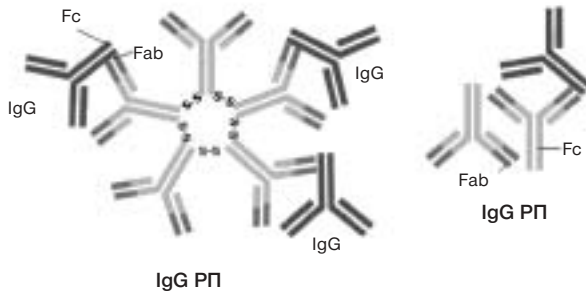
**Πίνακας 2**

Συχνότητα του ρευματοειδή παράγοντα σε ρευματικά νοσήματα

Νοσήματα	Συχνότητα ρευματοειδή παράγοντα (%)
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	80-85
Σύνδρομο Sjogren	75-95
Κρουσφαιριναιμία	40-100
Μικτή νόσος του συνδετικού ιστού	50-60
Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος	15-35
Σκληρόδερμα	20-30
Πολυμυοσίτιδα	5-10

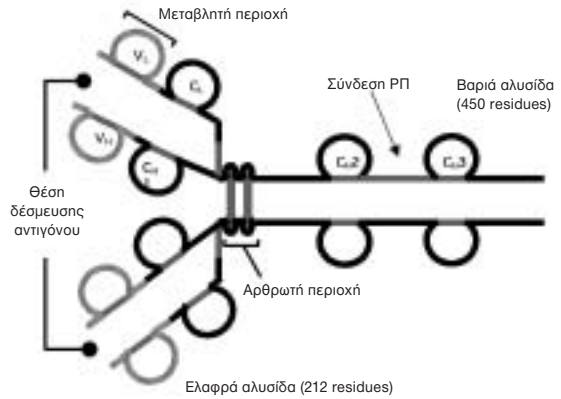
**Σχήμα 1**

Σχηματική παράσταση IgM ΡΠ και IgG ΡΠ



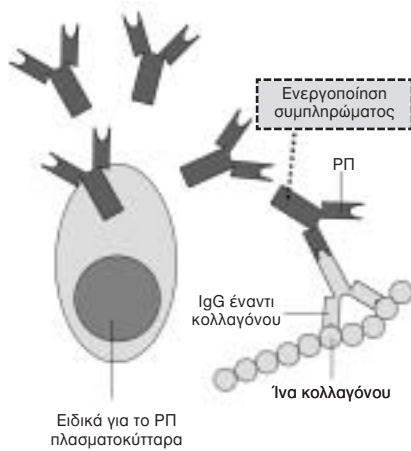
**Σχήμα 2**

Θέσεις σύνδεσης του ΡΠ στην ανοσοσφαιρίνη IgG



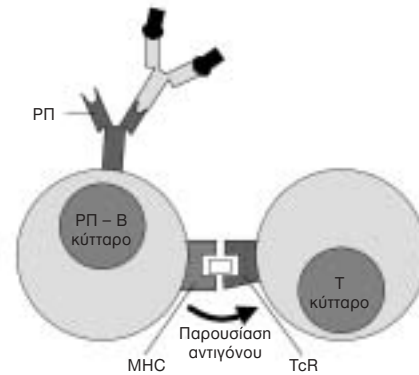
**Σχήμα 3**

Ο ΡΠ δεσμεύεται σε ανοσοσυμπλέγματα (κολλαγόνου και αντισώματος έναντι κολλαγόνου) και ενεργοποιεί το συμπλήρωμα



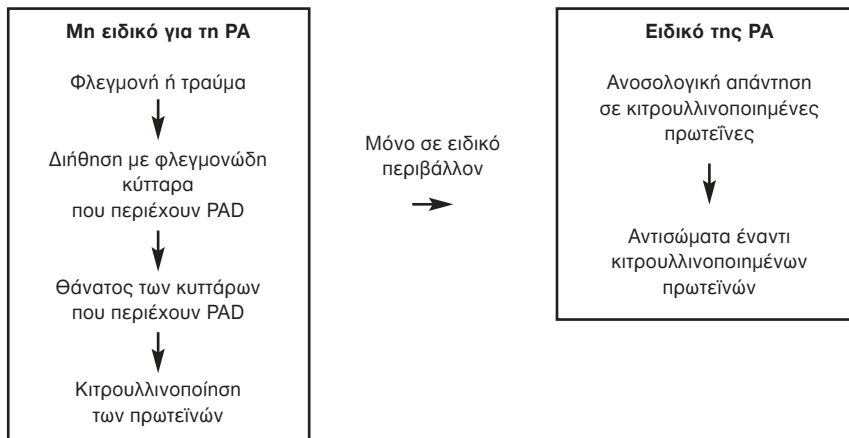
**Σχήμα 4**

Ειδικά για το ΡΠ κύτταρα δεσμεύουν και παρουσιάζουν ξένα αντιγόνα - ανοσοσυμπλέγματα σε Τ κύτταρα



**Σχήμα 5**

Η παραγωγή αντισωμάτων έναντι κιτρουλλινικών πεπτιδίων είναι ειδικό της ΡΑ



## ANA, anti-dsDNA, anti-ENA

**Σταμάτης-Νίκος Κ. Λιόσης**

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας/Ρευματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κοινό χαρακτηριστικό γνώρισμα των συστηματικών αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων αποτελεί η ανίχνευση στον ορό των ασθενών που πάσχουν από αυτά πλειάδας κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων. Η κατευθυνόμενη αναζήτηση των αυτοαντισωμάτων αυτών στους ασθενείς εκείνους που έχουν την κατάλληλη κλινική εικόνα συχνά παίζει καταλυτικό ρόλο στην επιβεβαίωση ή και τον αποκλεισμό της κλινικής μας διάγνωσης. Η ευαισθησία, ειδικότητα και προγνωστική αξία (predictive value) των αυτοαντισωμάτων αυτών ποικίλλει πολύ, θέτοντας έτσι σοβαρούς περιορισμούς στη χρήση τους. Η καλύτερη κατανόηση των παραπάνω θα βοηθήσει στην ορθολογικότερη χρήση τους. Παρακάτω, θα αναφερθούμε στην κλινική και προγνωστική αξία των ANA, anti-dsDNA και των κοινότερων anti-ENA (anti-Sm, anti-U1RNP, anti-Ro και anti-La).

### Αντιπυρηνικά αντισώματα [Antinuclear antibodies (ANA)]

Όταν ο κλινικός δείκτης υποψίας είναι μεγάλος για τη διάγνωση νοσημάτων όπως είναι ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) ή τα άλλα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα τότε η ανίχνευση των ANA αποτελεί πολύτιμη δοκιμασία screening με τη βοήθεια της οποίας μπορούμε να επιβεβαιώσουμε συνήθως τη διάγνωση αυτή. Εδώ όμως θα πρέπει να σημειώσουμε ότι δεν είναι σπάνια η ανίχνευση των ANA σε ασθενείς που δεν πάσχουν από κανένα αυτοάνοσο συστηματικό ρευματικό νόσημα. Στην πραγματικότητα, καμμία ομάδα νοσημάτων από το φάσμα της εσωτερικής παθολογίας δεν εξαιρείται από την πιθανότητα να εμφανίζουν θετικά ANA. Θετικά ANA επίσης μπορεί να ανιχνευθούν και σε ένα μικρό ποσοστό υγιών ατόμων στο γενικό πληθυσμό.

Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί τόσο σε ενήλικους όσο και σε παιδιατρικούς πληθυσμούς επιβεβαιώνουν ότι η προγνωστική αξία (predictive value) των ANA για την διάγνωση τόσο του ΣΕΛ όσο και των υπόλοιπων αυτοάνοσων συστηματικών ρευματικών νοσημάτων είναι μικρή. Επομένως, τα ANA είναι μια δοκιμασία με υψηλή ευαισθησία για τη διάγνωση κυρίως του ΣΕΛ, αλλά και των υπόλοιπων συναφών ρευματικών νοσημάτων, αλλά με μικρή ειδικότητα. Πάντως, πρακτικά όλοι οι ασθενείς με ενεργό και/ή μη-θεραπευόμενο ΣΕΛ έχουν θετικά ANA.

Στο πολύ ενδιαφέρον ερώτημα αν άτομα με θετικά ANA είναι πιθανό να αναπτύξουν ΣΕΛ αργότερα στη ζωή τους απαντά μια σημαντική πρόσφατη μελέτη. Οι Arbuckle και συν. είχαν την ευκαιρία να μελετήσουν το προφίλ των κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων σε δείγματα ορών ατόμων που δεν είχαν, αλλά στην πορεία ανέπτυξαν ΣΕΛ. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι στον ορό ασθενών που εμφάνισαν ΣΕΛ ανιχνεύονται ANA και άλλα αυτοαντισώματα μερικά χρόνια πριν από την πρώτη κλινική εκδήλωση της νόσου. Συμπεραίνουν λοιπόν ότι άτομα που δεν έχουν ΣΕΛ και έχουν θετικά ANA έχουν 40 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσουν ΣΕΛ σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Επειδή όμως τα περισσότερα άτομα στα οποία ανιχνεύονται θετικά ANA δεν θα εμφανίσουν τελικά ούτε ΣΕΛ ούτε άλλο αυτοάνοσο ρευματικό νόσημα, συνιστάται ο έλεγχος για ANA να περιορίζεται αυστηρά σε εκείνους τους ασθενείς μόνο, όπου η κλινική τους εικόνα εγείρει ισχυρή υποψία για τις παραπάνω διαγνώσεις.

### Αντισώματα έναντι διπλής έλικας DNA (anti-double stranded DNA, anti-dsDNA)

Καμμία άλλη κατηγορία αυτοαντισωμάτων δεν έχει μελετηθεί τόσο διεξοδικά όσο εκείνα που στρέφονται έναντι της διπλής έλικας DNA. Τα αντισώματα αυτά θεωρούνται «παθογνωμονικά» για τη διάγνωση του ΣΕΛ, αφού είναι καλά τεκμηριωμένο ότι σπανιότατα ανιχνεύονται στον ορό πασχόντων από άλλες - πλην του ΣΕΛ - παθήσεις. Η ευαισθησία τους βρίσκεται στο 60-70% και ποικίλλει ανάλογα με τη μεθοδολογία που επιλέγεται για την ανίχνευσή τους, αλλά το θέμα αυτό δεν θα συζητηθεί εδώ.

Ο τίτλος των anti-dsDNA ποικίλλει στον ίδιο ασθενή σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα. Έτσι, πολλές μελέτες, τόσο αναδρομικές όσο και προοπτικές, επιχειρήσαν να συσχετίσουν τις αλλαγές του τίτλου των anti-dsDNA τόσο με τη δραστηριότητα (ενεργότητα) της νόσου όσο και με επιμέρους κλινικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ και συγκεκριμένα με τη νεφρίτιδα. Οι περισσότερες, αλλά όχι όλες οι μελέτες αυτές συγκλίνουν στην άποψη ότι η αύξηση του τίτλου των anti-dsDNA, ιδίως αν συνοδεύεται από μείωση των επιπέδων κλασμάτων του συμπληρώματος, συσχετίζονται με αυξημένη κλινική δραστηριότητα της νόσου, και σε μερικούς ασθενείς μπορούν να «προβλέπουν» έξαρση υποκείμενης νεφρίτιδας. Εν τούτοις, θα πρέπει να σημειώσουμε εδώ ότι υπάρχουν ασθενείς με διαρκώς υψηλούς τίτλους anti-dsDNA που δεν εκδηλώνουν νεφρίτιδα, αλλά και άλλοι, που αντίθετα έχουν νεφρίτιδα και τα anti-dsDNA αντισώματα δεν ανιχνεύονται στον ορό τους. Παρά το ότι συχνά στην καθημερινή πράξη χρησιμοποιούνται οι τίτλοι των anti-dsDNA ως δείκτες δραστηριότητας της νόσου, προτείνεται αυτό να γίνεται εξατομικευμένα, στους ασθενείς δηλαδή εκείνους που πράγματι, με βάση την παρακολούθησή τους, υπάρχει τέτοια συσχέτιση. Τέλος, η πρακτική της «προληπτικής» αύξησης της δόσης της χορηγούμενης θεραπείας όταν ανιχνεύεται αύξηση του τίτλου των anti-dsDNA έχει έντονα αμφισβητηθεί.



**Anti-Extractable Nuclear Antigen(s) (anti-ENA)**

**A) Anti-Sm:** Η ευαισθησία των anti-Sm αντισωμάτων σε ασθενείς με ΣΕΛ δεν είναι μεγάλη αφού ανιχνεύονται στον ορό σε 20-30% των πασχόντων (συχνότερα σε μαύρους και λιγότερο συχνά σε λευκούς ασθενείς), αλλά η ειδικότητά τους είναι εξαιρετικά μεγάλη, αφού πρακτικά θεωρούμε ότι ανιχνεύονται μόνο σε ασθενείς με ΣΕΛ.

Επομένως τα anti-Sm θεωρούνται πολύτιμος ορολογικός δείκτης για τη διάγνωση του ΣΕΛ. Οποιαδήποτε άλλη συσχέτιση των anti-Sm, είτε με βαρύτητα της νόσου, είτε με ενεργότητα, είτε με επιμέρους κλινικές εκδηλώσεις δεν είναι πειστική, αφού υπάρχουν ελάχιστες μελέτες με μάλλον αντικρουόμενα αποτελέσματα.

**B) Anti-U1 RNP:** Η ευαισθησία των anti-U1 RNP στο ΣΕΛ ποικίλλει πολύ ανάλογα με τη μελέτη, τη μεθοδολογία που χρησιμοποιείται και τον υπο μελέτη πληθυσμό, αλλά γενικά φαίνεται πως είναι λίγο υψηλότερη από εκείνη των anti-Sm αντισωμάτων, με τα οποία και συχνά συνυπάρχουν. Η ειδικότητά τους όμως είναι πολύ μικρότερη, αφού τα anti-U1 RNP ανιχνεύονται και σε άλλα νοσήματα, όπως τη μικτή νόσο του συνδετικού ιστού (ΜΝΣΙ), τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, το σύνδρομο Sjögren's, τη σκληροδερμία και την πολυμυοσίτιδα. Αν και το ερωτηματικό κατά πόσον η ΜΝΣΙ είναι μια ανεξάρτητη κλινική οντότητα ή είναι ένα σύνδρομο που μπορεί να εμφανίζεται στη διαδρομή ασθενών κυρίως με ΣΕΛ (ή και με σκληροδερμία), προτείνεται ότι στο κατάλληλο κλινικό setting, η ανίχνευση ANA χωρίς την παρουσία anti-dsDNA και χωρίς την παρουσία κανενός άλλου anti-ENA πλύν των anti-U1 RNP σε υψηλούς τίτλους, θέτει τη διάγνωση της ΜΝΣΙ.

Ασθενείς με ΣΕΛ στον ορό των οποίων ανιχνεύονται anti-U1 RNP φαίνεται ότι δεν εμφανίζουν συχνά νεφρίτιδα. Αντίθετα, μελέτες συσχετίζουν την ανίχνευσή τους με επιμέρους κλινικές εκδηλώσεις όπως φαινόμενο Raynaud's, διάμεση πνευμονοπάθεια και μη-διαβρωτική αρθρίτιδα. Τέλος, οι υπάρχουσες μελέτες δεν πείθουν για την οποιαδήποτε συσχέτιση αλλαγών του τίτλου των anti-U1 RNP με τη δραστηριότητα του υποκείμενου νοσήματος.

**Γ) Anti-Ro και anti-La:** Τα anti-Ro αντισώματα ανιχνεύονται συχνά στον ορό τόσο ασθενών με ΣΕΛ (30-40%) όσο και ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren's (40-70%), αν και λιγότερο συχνά μπορεί να βρεθούν και σε ασθενείς με σκληροδερμία, ρευματοειδή αρθρίτιδα και πολυμυοσίτιδα. Όπως και τα anti-Ro, έτσι και τα anti-La αντισώματα βρίσκονται συχνότερα σε ασθενείς με πρωτοπαθές Sjögren's και σε περίπου 12% ασθενών με ΣΕΛ. Έχει αναφερθεί ότι στον υγιή γενικό πληθυσμό η συχνότητα ανίχνευσης των παραπάνω δεν είναι μικρή (15% για τα anti-Ro και 7.5% για τα anti-La). Οι απόψεις για την πιθανή συσχέτιση του τίτλου αυτών των anti-ENA με την ενεργότητα του υποκείμενου ΣΕΛ είναι αντικρουόμενες. Η ανίχνευση των anti-Ro αντισωμάτων συσχετίζεται ισχυρά με επιμέρους κλινικές εκδηλώσεις όπως: υποξύ δερματικό ερυθρηματώδη λύκο, φωτοευαισθησία, το σύνδρομο του νεογνικού λύκου (που όμως δεν αποτελεί μορφή ΣΕΛ), με το lupus-like νόσημα που εμφανίζουν συχνά άτομα με κληρονομικές ανεπάρκειες των C2 και C4 κλασμάτων του συμπληρώματος, καθώς και με το «αμφισβητούμενο» σύνδρομο του ANA (-) ΣΕΛ. Ιδιαίτερα στον υποξύ δερματικό ΕΛ η συχνότητα ανίχνευσης των anti-Ro (κυρίως τα αντισώματα έναντι της υπομονάδας των 60kD) φθάνει και το 90%. Είναι επίσης ξεκάθαρη η συσχέτιση των anti-Ro με το σύνδρομο του νεογνικού λύκου. Εδώ, η συσχέτιση αφορά στα anti-Ro αντισώματα έναντι της υπομονάδας των 52kD. Δυστυχώς, οι περισσότερες από τις κοινά χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες δεν διακρίνουν τα επιμέρους αντισώματα έναντι των επιμέρους υπομονάδων.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Quismorio FP. Clinical application of serologic abnormalities in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. *Dubois Lupus Erythematosus*, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
2. Pisetsky DS. Antibodies to DNA. In: Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS, Eds. *Systemic Lupus Erythematosus: A companion to Rheumatology*. Mosby Elsevier, 2007.
3. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349(16):1526.
4. Hahn BH. Antibodies to DNA. *N Engl J Med* 1998; 338:1359.
5. Buyon JP, Clancy RM. Antibodies to SSA/Ro and SSB/La: Potential mechanisms of tissue injury in neonatal Lupus-Congenital heart block. In: Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS, Eds. *Systemic Lupus Erythematosus: A companion to Rheumatology*. Mosby Elsevier, 2007.
6. Chan EKL, Peeples C, Fritzler MJ, Satoh M. Anti-spliceosomal antibodies. In: Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS, Eds. *Systemic Lupus Erythematosus: A companion to Rheumatology*. Mosby Elsevier, 2007.

## ΑΝΤΙ-ΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ, ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ

**Λάζαρος Ι. Σακκάς, MD, PhD (Λονδίνο)**

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας/Ρευματολογίας, Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Ρευματολογική Κλινική Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα περιλαμβάνονται στα διαγνωστικά κριτήρια του αντι-φωσφολιπιδικού συνδρόμου και περιλαμβάνουν IgG ή IgM αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης, το αντιπηκτικό λύκου, και IgG ή IgM αντι-β2GPI αντισώματα. Το αντιπηκτικό του λύκου και τα αντι-β2GPI αντισώματα έχουν μεγαλύτερη συσχέτιση με θρομβώσεις σε σχέση με τα αντι-καρδιολιπίνης αντισώματα. Τα C3 και C4 συστατικά του συμπληρώματος και το τμήμα C3d χρησιμοποιούνται ως δείκτες ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Τα αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA) προσδιορίζονται με έμμεσο ανοσοφθορισμό ως κυτταροπλασματικά (cANCA), περιπυρηνικά (pANCA) ή άτυπα (aANCA). Τα cANCA που αναγνωρίζουν πρωτεΐνη 3 (PR3) και τα pANCA που αναγνωρίζουν μυελο-υπεροξειδάση (MPO) έχουν μεγάλη ειδικότητα για νεκρωτικές αγγειίτιδες.

**Λέξεις ευρετηρίου:** αντι-καρδιολιπίνης αντισώματα, αντι-β2GPI αντισώματα, C3 C4, cANCA, pANCA

### ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Τα αντι-φωσφολιπιδικά αντισώματα (anti-phospholipid a-PL antibodies, abs) συσχετίζονται με το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και αποτελούν μέρος των κριτηρίων του αντι-PL συνδρόμου. Συγκεκριμένα, τα εργαστηριακά κριτήρια του αντι-PL συνδρόμου περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα:<sup>1</sup>

- (α) αντι-καρδιολιπίνης αντισώματα IgG και /ή IgM σε τίτλο ή υψηλό τίτλο (> 40 GPL ή MPL ή > 99στό εκατοστημόριο) σε δυο ή περισσότερες μετρήσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 12 εβδομάδες.
- (β) αντιπηκτικό λύκου (lupus anticoagulant, LA) σε δυο ή περισσότερες μετρήσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 12 εβδομάδες.
- (γ) αντι-β2 γλυκοπρωτεΐνης I (β2GPI) αντισώματα IgG και /n IgM σε τίτλο > 99στό εκατοστημόριο σε δυο ή περισσότερες μετρήσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 12 εβδομάδες.

Η αξιοπιστία κάθε κριτηρίου-εργαστηριακής εξέτασης-κρίνεται από την αξιοπιστία του (ευαισθησία, ειδικότητα, θετική προβλεπτική αξία, αρνητική προβλεπτική αξία). Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα έχουν και προβλήματα που σχετίζονται με τη μέθοδο ανίχνευσής τους. Οι μετρήσεις των αντι-CL αντισωμάτων γίνονται με ELISA, όπου οι μετρήσεις της οπτικής πυκνότητας μετατρέπονται σε σταθερές (standard) μονάδες IgG και IgM (GPL, και MPL). Το ίδιο και οι μετρήσεις των αντι-β2GPI αντισωμάτων μετατρέπονται σε standard μονάδες IgG και IgM (GU, και MU). Ωστόσο, οι δοκιμασίες αντι-CL και αντι-β2GPI αντισώματα έχουν προβλήματα: Δεν είναι σταθεροποιημένες (standardized) και έχουν διαφορές από συσκευασία σε συσκευασία. Η συμφωνία μεταξύ Εργαστηρίων για αντι-CL, και αντι-β2GPI αντισώματα είναι χαμηλή. Για παράδειγμα, μόνο 6-13% των εργαστηρίων έχουν πολύ καλή συμφωνία ( $\kappa = 0,8-1.0$ ) για τα αποτελέσματα των αντι-β2GPI αντισωμάτων. Για την αντιρρόπηση αυτών των μειονεκτημάτων στη διάγνωση του APS προτάθηκε το όριο των 40 GPL ή MPL ή 99 εκατοστημόριο (φυσιολογικά, < 25 GPL).<sup>1,2</sup>

Η δραστηριότητα του αντιπηκτικού λύκου ελέγχεται σε πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια με δυο δοκιμασίες σύμφωνα με τις οδηγίες της Διεθνούς Εταιρείας Θρόμβωσης και Αιμόστασης (International Society of Thrombosis and Haemostasis, ISTS):<sup>3</sup>

- Χρόνο αραιωμένου δηλητηρίου φιδιού Russell
- Χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης

Στις δοκιμασίες, που χρησιμοποιούνται σπανιότερα, περιλαμβάνουν:

- Χρόνος αραιωμένης προθρομβίνης (dilute prothrombin time) (μικρή ευαισθησία)
- Χρόνος textarin (Textarin time) (μη ευαίσθητο σε διαταραχές του παράγοντα V)
- Χρόνος δηλητηρίου Tairan (Tairan venom time) (μη ευαίσθητο σε διαταραχές παράγοντα V και X)

Η επιβεβαίωση μιας θετικής δοκιμασίας γίνεται με ανάμιξη του ορού του ασθενούς με ορό υγιούς 1:1. Όταν η παθολογική δοκιμασία δεν διορθώνεται, η δοκιμασία είναι αληθώς θετική. Όταν η παθολογική δοκιμασία διορθώνεται, υπάρχει έλλειψη παράγοντα πήξης.<sup>3</sup> Πολλά εργαστήρια χρησιμοποιούν την αναλογία ασθενούς: μάρτυρα για να εκφράσουν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας, για να αποφύγουν μεταβολές μεταξύ των δοκιμασιών.

Αντι-προθρομβίνης (PT) και αντι-ανεξίνης V (annexin V) αντισώματα απαντούν στο APS αλλά δεν περιλαμβάνονται στα αναθεωρημένα κριτήρια για το APS του 2006 γιατί υπάρχουν προβλήματα στην ερμηνεία τους.<sup>14</sup> Ωστόσο, φαίνεται ότι είναι χρήσιμα. Δεκαπενταετής παρακολούθηση ασθενών με ΣΕΛ έδειξε ότι ευαισθησία για θρομβώσεις είχαν τα αντισώματα αντι-προθρομβίνης 71,4%, τα αντι-β2GPI αντισώματα 64,3%, τα αντι-καρδιολιπίνης αντισώματα 50%, και το αντιπηκτικό λύκου 64,3%.<sup>4</sup>

Το αντιπηκτικό λύκου (LAC) αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου θρόμβωσης από τα αντι-CL αντισώματα. Ειδικότερα, σ' όλες της μελέτες, το LAC είχε σημαντική συσχέτιση με θρόμβωση ενώ τα IgG αντι-CL αντισώματα συσχετιζόνταν με θρόμβωση μόνο σε ορισμένες μελέτες αλλά και πάλι μόνο σε τίτλο μεγαλύτερο του 99 εκατοστημορίου (33 GPL μονάδες).<sup>6</sup> Τα αντι-CL αντισώματα μπορεί να οφείλονται σε λοιμώξεις, οπότε δεν εμπλέκονται σε θρομβώσεις. Στην περίπτωση αυτή, τα αντι-CL αντισώματα γενικά δεν συνοδεύονται από αντι-β2GPI αντισώματα.

#### Ειδικά προβλήματα σε ασθενείς υπό θεραπεία με αντικουμαρινικά αντιπηκτικά

Το LAC μπορεί να είναι ψευδώς θετικό σε αρκετούς ασθενείς υπό sintrom. Όταν το INR <3,5, αραιώνεται το δείγμα του ασθενούς 1:2 με φυσιολογικό πλάσμα.

Το INR μπορεί να είναι ψευδώς αυξημένο λόγω επηρεασμού της θρομβοπλαστίνης του INR τεστ από τα αντι-PL αντισώματα. Για τη θεραπεία της του μειονεκτήματος πρέπει να χρησιμοποιείται θρομβοπλαστίνη που δεν επηρεάζεται από αντι-PL αντισώματα. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθούν δοκιμασίες:

- Λειτουργικός παράγοντας II (Στόχος: δραστηριότητα 20-25%)
- Λειτουργικός παράγοντας X

#### ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ

Στην Κλινική Ρευματολογία ενδιαφέρον έχει η ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Αυτό εκτιμάται με τη μέτρηση των συστατικών του συμπληρώματος C3 και C4. Τα C3 και C4 μετρούνται με ανοσο-νεφελομετρία. Ειδικότερα, αντισώματα συνδέονται με της αντίστοιχους στόχους της C3 ή C4 και μετρείται η ένταση του σκεδασμού του φωτός. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος εκτιμάται και από τη μέτρηση του C3d τμήματος που προκύπτει από τη διάσπαση του C3. Η μέτρηση του C3d είναι ευαίσθητη μέτρηση για την ενεργοποίηση του συμπληρώματος επειδή το C3d, σε αντίθεση με το C3, δεν είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης και άρα δεν επηρεάζεται από φλεγμονές. Αύξηση του C3 παρατηρείται σε φλεγμονές (ως πρωτεΐνη οξείας φάσης).

Μείωση επιπέδων C3 παρατηρείται σε:

- (α) Κατανάλωση λόγω ενεργοποίησης του συμπληρώματος (και άλλα συστατικά του συμπληρώματος μειωμένα)
- (β) Γονιδιακή έλλειψη (άλλα συστατικά του συμπληρώματος φυσιολογικά)

Αύξηση του C4 παρατηρείται σε φλεγμονές (ως πρωτεΐνη οξείας φάσης)

Μείωση του C4 παρατηρείται σε:

- (α) Κατανάλωση λόγω ενεργοποίησης της κλασικής οδού του συμπληρώματος (νοσήματα μέσω ανοσοσυμπλεγμάτων)
- (β) Γονιδιακή έλλειψη (υπάρχουν 4 C4 γονίδια)

Σε βιοψίες, ιδίως νεφρού ανιχνεύονται τα συστατικά του συμπληρώματος C1q, C3, και C4. Η εύρεση της σε σπειράματα σημαίνει σπειραματονεφρίτιδα από νόσο ανοσοσυμπλεγμάτων, της ΣΕΛ.

Σε περιπτώσεις αγγειοιδήματος, μετρείται ο αναστολέας του C1 (C1 inhibitor, C1inh) και C1q (αντιγονική και λειτουργική μέτρηση). Επειδή αυτά είναι στην αρχή της κλασικής οδού του συμπληρώματος, μετρείται, ως πιο εύκολα μετρήσιμο, το C4 και, εάν είναι φυσιολογικό δεν γίνεται περαιτέρω μέτρηση των C1inh και C1q.

#### ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ (ANCA)

Τα αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) αναγνωρίζουν αυτοαντιγόνα του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων και συσχετίζονται με νεκρωτικές αγγειίτιδες μικρών αγγείων. Οι αγγειίτιδες αυτές ονομαζόμενες και αγγειίτιδες συσχετιζόμενες με ANCA (ΑΣΑ) χαρακτηρίζονται από απουσία ή λίγες ανοσοεναποθέσεις στις αγγειακές βλάβες, εξού και το όνομα oligo-ανοσιακές αγγειίτιδες. Περιλαμβάνουν την κοκκιωμάτωση Wegener, την αγγειίτιδα Churg-Strauss, την μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, και την ταχέως εξελισσόμενη μνοειδική σπειραματονεφρίτιδα με λίγες ανοσοεναποθέσεις.

Τα ANCA ανιχνεύονται με έμμεσο ανοσοφθορισμό σε μονιμοποιημένα ουδετερόφιλα όπου αναδεικνύεται ένας από τους ακόλουθους τύπους ανοσοφθορισμού:<sup>7</sup>

- (α) κυταροπλασματικός (cANCA)
- (β) περιπυρηνικός (pANCA),
- (γ) άτυπος με διάχυτο κυταροπλασματικό φθορισμό, αλλά χωρίς επίταση μεταξύ των λοβιδίων του πυρήνα (aANCA).

Με ELISA βρέθηκε ότι ο κάθε τύπος ανοσοφθορισμού συσχετίζεται με αντισώματα έναντι ορισμένων αυτοαντιγόνων των ουδετεροφίλων. Έτσι, τα cANCA αναγνωρίζουν κυρίως την πρωτεΐνωση-3 (PR3). cANCA έναντι της PR3 έχουν 99% ειδικότητα για Wegener. Τα pANCA μπορεί να αναγνωρίζουν διάφορα αυτοαντιγόνα, όπως μυελο-υπεροξειδάση (myeloperoxidase, MPO), ελασάση, καθεψίνη, λυσοζύμη, κλπ. Τα pANCA που αναγνωρίζουν MPO έχουν μεγάλη ειδικότητα για ΑΣΑ (Churg-Strauss, MPA, pauci-immune GMN). Τα aANCA αναγνωρίζουν κυρίως την πρωτεΐνη την αυξάνουσα την βακτηριοκτόνο δράση/διαπερατότητα και απαντούν σε λοιμώξεις. Η καλύτερη μέθοδος ανίχνευσης των ANCA είναι ο ανοσοφθορισμός αλλά λόγω της μεγάλης ειδικότητας των ANCA έναντι PR3 ή MPO για ΑΣΑ είναι απαραίτητη και ELISA για PR3 και MPO.

PR3 ή MPO ANCA μπορεί να ανιχνευθούν σε άλλες καταστάσεις:

- Φάρμακα (προπυλ-θειουρακίλη)
- Λοιμώξεις (ηπατίτιδα C, φυματίωση, κυστική ίνωση, βρογχεκτασίες)
- Συστηματική σκλήρυνση
- Σύνδρομο Goodpasture (30% με MPO ANCA)

Σε ασθενείς με ΑΣΑ, η παρακολούθηση του τίτλου των ANCA έχει προγνωστική αξία. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με Wegener, η ύφεση συνοδεύεται με μείωση του τίτλου των cANCA ενώ η υποτροπή προαναγγέλλεται με αύξηση του τίτλου στα 2/3 των περιπτώσεων. Ωστόσο, στο 1/3 των ασθενών με Wegener, έχουν αύξηση του τίτλου των ANCA χωρίς να συνοδεύεται από υποτροπή της νόσου.

---

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

---

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria of the anti-phospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
2. Tincani A, Allegri F, Balestrieri G, Reber G, Sanmarco M, Meroni F, et al. Minimal requirements for antiphospholipid antibodies ELISAs proposed by the European Forum on antiphospholipid antibodies. *Thromb Res* 2004;114:553-8.
3. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995;74:1185-90
4. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-β<sub>2</sub>-glycoprotein I, anti-prothrombin antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003;102:2717-23
5. Bizzaro N, Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, Tozzoli R, Ruffatti A et al. Anti-prothrombin antibodies predict thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a 15-year longitudinal study. *J Thromb Haemost* 2007;5:1158-64
6. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anti-cardiolipin antibodies in the anti-phospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827-32
7. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* 2006 ;368: 404-18

## ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΤΗΣ «3Ε» (Evidence, Experts, Exchange)

### Πρόδρομος Ι. Σιδηρόπουλος

εκ μέρους της Ελληνικής ομάδας «3Ε» \*

Λέκτορας Ρευματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

---

### Αμαλία Ραμποπούλου

εκ μέρους της Ελληνικής ομάδας «3Ε» \*

Κλινική Ρευματολογίας, Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

---

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δημιουργία οδηγιών ή συστάσεων αποτελεί έναν κοινά αποδεκτό τρόπο για εφαρμογή στην κλινική πράξη της «ιατρικής βασισμένης σε αποδείξεις» (evidence-based medicine). Η ομάδα «3Ε» είναι μια διεθνής ομάδα μεγάλου αριθμού ρευματολόγων - ακαδημαϊκών αλλά και ιατρών της κλινικής πράξης - που δημιουργήθηκε με σκοπό την ανάπτυξη οδηγιών που να απαντούν σε ερωτήματα καθημερινής πρακτικής. Τελικός σκοπός της πρωτοβουλίας είναι η βελτιστοποίηση της αντιμετώπισης των ασθενών με ρευματικά νοσήματα.

Θα αναφερθούν τα αποτελέσματα της 1<sup>ης</sup> πρωτοβουλίας της ομάδας «3Ε», που αφορούσε στη διαμόρφωση συστάσεων για την αντιμετώπιση της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, τόσο από τη διεθνή ομάδα (Πίνακας 1) όσο και από την Ελληνική ομάδα (Πίνακας 2).<sup>1,2</sup> Η διαδικασία διαμόρφωσης των συστάσεων αυτών έγινε σε 4 στάδια:

1. Διατύπωση των ερωτημάτων που απαντούν σε ζητήματα διάγνωσης, παρακολούθησης και θεραπείας.
2. Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.
3. Παρουσίαση των βιβλιογραφικών δεδομένων σε μεγάλο αριθμό ρευματολόγων σε κάθε κράτος και διαμόρφωση εθνικών προτάσεων.
4. Διαμόρφωση των τελικών οδηγιών σε μια κοινή διεθνή συνάντηση.

Στη διαδικασία συμμετείχαν συνολικά 10 χώρες, 62 μέλη των επιστημονικών επιτροπών και στις εθνικές συναντήσεις συμμετείχαν περίπου 500 ρευματολόγοι.

**Πίνακας 1**

Τελικές διεθνείς συστάσεις για την αντιμετώπιση της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας της 3E

Σύσταση	Επίπεδο ένδειξης	Διαβάθμιση σύστασης	Διάγνωση
1. Σε περιπτώσεις χρόνιας οσφυαλγίας (>3 μήνες), η διάγνωση της ΑΣ είναι πιθανότερη επί παρουσίας κάποιου από τα παρακάτω: Φλεγμονώδους οσφυαλγίας, εναλασσόμενου άλγους γλουτών, βελτίωσης με τα ΜΣΑΦ, έναρξης συμπτωματολογίας <45 ετών, περιφερικές εκδηλώσεις (αρθρίτιδα, δακτυλίτιδα, ενθεσίτιδα), επιβεβαιωμένη οξεία ιριδοκυκλίτιδα, θετικό οικογενειακό ιστορικό, παρουσία HLA-B27, ακτινολογικά διαπιστωμένη ιερολαγονίτιδα/σπονδυλίτιδα.	III	C	85.4
2. Για την πρώτη διάγνωση της ΑΣ, επί παρουσία χαρακτηριστικών ευρημάτων ιερολαγονίτιδας σε απλή ακτινογραφία δεν απαιτείται άλλη απεικονιστική επιβεβαίωση. Εάν οι ακτινογραφίες είναι φυσιολογικές ή μη διαγνωστικές, η χρήση μαγνητικής τομογραφίας (MRI) είναι η μέθοδος εκλογής για την ανάδειξη φλεγμονώδους προσβολής των ιερολαγονίων αρθρώσεων και των σπονδύλων. Εξάλλου, η αξονική τομογραφία (CT) έχει υψηλή ευαισθησία για την ανάδειξη δομικών βλαβών των ιερολαγονίων αλλά πρέπει να συνεκτιμηθεί η επιβάρυνση με ακτινοβολία.	IIb	B	89.8
3. Ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία (> 3 μήνες) με χαρακτηριστικά φλεγμονώδους άλγους (έναρξη συμπτωμάτων σε ηλικία <45 έτη, νυκτερινό άλγος, πρωινή δυσκαμψία και βελτίωση με την άσκηση) πρέπει να παραπέμπονται σε ρευματολόγο για περαιτέρω διερεύνηση.	IV	D	77.6
<b>Παρακολούθηση</b>			
4. Χρήσιμες παράμετροι για την παρακολούθηση της ενεργότητας της ΑΣ είναι: Ο δείκτης BASDAI, το συνολικό άλγος, νυκτερινό άλγος, σφαιρική εκτίμηση του ασθενούς, TKE ή/και CRP, λειτουργική ικανότητα (BASFI, εργασιακή ικανότητα), εξωαρθρικές εκδηλώσεις, περιφερική αρθρίτιδα. Η χρήση της MRI των ιερολαγονίων ή/και της σπονδυλικής στήλης μπορεί να εφαρμοστεί επιλεκτικά.	IV	D	72
5. Χρήσιμες παράμετροι για την παρακολούθηση της βαρύτητας της ΑΣ είναι: Εκτίμηση με απλές ακτινογραφίες των δομικών βλαβών, εκτίμηση της κινητικότητας (π.χ. BASMI), εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας (BASFI), προσβολή ισχίου, εξωαρθρικές εκδηλώσεις.	IV	D	84
6. Οι δείκτες δυσμενούς πρόγνωσης μπορεί να χρησιμοποιηθούν: Η παρουσία δομικών αλλοιώσεων της σπονδυλικής στήλης στην αρχική εκτίμηση, η προσβολή ισχίου, έναρξη νόσου σε νεαρή ηλικία, παρατεταμένη αύξηση εργαστηριακών δεικτών φλεγμονής, παρατεταμένη υψηλή ενεργότητα της νόσου.	IV	D	90.9
<b>Θεραπεία</b>			
7. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να δικαιολογούν τη θεραπευτική χορήγηση των διφωσφονικών στην ΑΣ. Ωστόσο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης.	Ib	B, D	92.9
8. Τα ΜΣΑΦ μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της ενθεσίτιδας σε ασθενείς με ΑΣ. Επιλεκτικά, τοπική έγχυση στεροειδών ίσως είναι θεραπεία εκλογής σε ορισμένες περιπτώσεις.	Ib	A, D	97.7
9. Τα ΜΣΑΦ είναι η αρχική θεραπεία για τον έλεγχο του άλγους και τη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας στην ΑΣ. Τα ΜΣΑΦ πρέπει να χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων με βάση την ενεργότητα της νόσου. Δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ ΜΣΑΦ βραχείας ή παρατεταμένης διάρκειας δράσης, όπως και μεταξύ μη εκλεκτικών ή Cox-2 εκλεκτικών αναστολέων.	Ib	B	88.1
10. Ασθενείς με παρατεταμένα ενεργά νόσο ίσως χρήζουν συνεχούς χορήγησης ΜΣΑΦ, αλλά αυτή μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβλήματα. Σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου για γαστρεντερικά συμβλήματα πρέπει να συνεκταμάται η χρήση εκλεκτικού Cox-2 αναστολέα ή ο συνδυασμός μη εκλεκτικού ΜΣΑΦ με γαστροπροστασία.	Ib	B	88.1
11. Τα ΜΣΑΦ είναι αποτελεσματικά για τον έλεγχο της αξονικής νόσου, της περιφερικής αρθρίτιδας και της ενθεσίτιδας αν και ο έλεγχος των συμπτωμάτων του αξονικού σκελετού είναι σημαντικότερος.	Ib	A	86
12. Περιορισμένα είναι τα δεδομένα που συσχετίζουν τη χρήση των ΜΣΑΦ με την πρώτη εκδήλωση ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου εντέρου (ΙΦΕΝ) ή με έξαρση προϋπάρχουσας νόσου. Ασθενείς με γνωστή ΙΦΕΝ που λαμβάνουν ΜΣΑΦ πρέπει να παρακολουθούνται στενά από κοινού με γαστρεντερολόγο.	IIa	C	88.4

**Πίνακας 2**

Ελληνικές συστάσεις για την αντιμετώπιση της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας της 3Ε

Σύσταση	Επίπεδο ένδειξης	Διαβάθμιση σύστασης	Διάγνωση
1. Η διαγνωστική ικανότητα των απεικονιστικών μεθόδων - ιδιαίτερα της MRI - υπερέρχει του HLA-B27.	Ia	A	100
2. Σε ασθενείς με αντιδραστική αρθρίτιδα δεν υπάρχουν τεκμηριωμένοι προγνωστικοί παράγοντες για τη μικρή πιθανότητα εξέλιξης σε ΑΣ.	IV	D	100
<b>Παρακολούθηση</b>			
3. Για την εκτίμηση και παρακολούθηση των εξωαρθρικών εκδηλώσεων της ΑΣ συνιστάται κατευθυνόμενος διαγνωστικός έλεγχος επί τη βάση των κλινικών ενδείξεων.	IV	D	95
<b>Θεραπεία</b>			
4. Τα μυοχαλαρωτικά δεν έχουν θέση στην θεραπεία της ΑΣ. Τα αντικαταθλιπτικά βοηθούν σε εξατομικευμένες περιπτώσεις, κυρίως στη βελτίωση ύπνου και πιθανόν στη δραστηριότητα του νοσήματος όπως αυτή αποτιμάται με το δείκτη BASDAI. Τα απλά αναλγητικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν συμπληρωματικά για την αντιμετώπιση του πόνου.	IV IIa	D B	94
5. Η σουλφασαζίνη και η MTX δεν είναι αποτελεσματικά στην ενθεσίτιδα. Η SSZ και ίσως η MTX έχουν περιορισμένη δράση μόνο στην περιφερική αρθρίτιδα	Ia	A	92
6. Η επαγγελματική απασχόληση των ασθενών με ΑΣ σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να επηρεάσει την θεραπευτική στρατηγική.	IV	D	83

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Pl Sidiropoulos et al., Rheumatology 2007 (Accepted)
2. A Raptopoulou al., Clin Exp Rheumatol 2007 (Submitted)

\* Επιστημονική επιτροπή της Ελληνικής ομάδας «3Ε»:

Σ. Ασλανίδης, Δ. Βασιλόπουλος, Α. Δρόσος, Δ. Μπούμπας, Φ. Καράσσα, Δ. Καρράς, Κ. Μποκιά, Δ. Πικάζης, Α. Ραποπούλου, Π. Σιάκκα, Π. Σιδηρόπουλος





---

# Διάλεξη

---

Παρασκευή, 14 Δεκεμβρίου 2007

ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

## Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΟΣΤΕΟΚΥΤΤΑΡΟΥ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ

### Γρηγόριος Σκαραντάβος

Ρευματολόγος, Αν. Διευθυντής Μονάδα Μεταβολισμού των Οστών, Α' Ορθοπαιδική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, «Αττικόν» Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο

Τα οστεοκύτταρα, παρ' ότι είναι τα περισσότερα σε αριθμό οστικά κύτταρα, παραμένουν τα λιγότερο γνωστά και χαρακτηριζόμενα οστικά κύτταρα. Στο παρελθόν επικρατούσε η υπόθεση ότι τα οστεοκύτταρα επάγουν την οστική απορρόφηση μέσω παραγωγής πρωτεολυτικών ενζύμων ή/και την οστική παραγωγή μέσω των πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας.

Μιά πιο σύγχρονη θεώρηση, αξιολογώντας το πυκνό δίκτυο των μεταξύ τους συνάψεων, προσδιορίζει σαν κύριο έργο τους την αντίληψη, μετάφραση και μετάδοση των μηχανικών ερεθισμάτων. Τα μηχανικά ερεθίσματα μέσω μικροπαραμορφώσεων των οστών, παραλαμβάνονται από τα οστεοκύτταρα, τα οποία τα μετατρέπουν σε χημικά ερεθίσματα και συνθέτουν την οστική απάντηση.

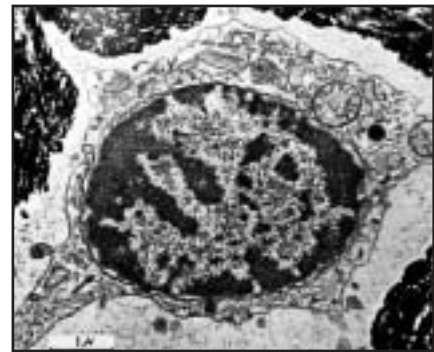
Σε κάθε στιγμή της ζωής μία έως εκατομμύρια περιοχές του οστού ανακατασκευάζονται. Αυτή η διαδικασία διαρκεί 6-9 μήνες και καταλήγει στην αντικατάσταση, σε κάθε ανακατασκευαζόμενη περιοχή, ενός μικρού όγκου οστού (περίπου 0,025 mm<sup>3</sup>). Σε υγιείς ενήλικες ο σκελετός ανακατασκευάζεται εξ αρχής κάθε 10ετία περίπου. Η διαδικασία της ανακατασκευής επιτελείται από εξειδικευμένα κύτταρα, πάντως οι κανόνες, οι στόχοι και οι περιορισμοί της δεν είναι πλήρως γνωστοί, παρ' ότι έχει αποτελέσει το αντικείμενο έρευνας πολλών βιολόγων για τουλάχιστον 5 δεκαετίες. Η άγνοια αντανακλά πιθανώς το κενό γνώσεων για το οστόν και ειδικότερα για τα οστεοκύτταρα, την πολυπληθέστερη και μακροβιότερη κυτταρική σειρά του οστού.

Τα οστεοκύτταρα είναι πρώην οστεοβλάστες θαμμένοι σε κοιλόλπτες στο ώριμο οστόν, αντίθετα με τους οστεοβλάστες τους οστεοκλάστες που βρίσκονται στις οστικές επιφάνειες. Κάθε οστεοκύτταρο έχει κατά μέσο όρο 50 κυπαροπλασματικές δενδριτικές αποφυάδες, που θυμίζουν νευρικά κύτταρα. Οι αποφυάδες διατρέχουν το οστόν μέσα σε λεπτά κανάλια και συνδέονται μεταξύ τους (οστεοκύτταρο - οστεοκύτταρο) αλλά και με τα υπόλοιπα οστικά κύτταρα (οστεοβλάστες, οστεοκλάστες, αγγειακά κύτταρα, επιθηλιακά οστικά κύτταρα). Σχηματίζουν λοιπόν ένα ευρύτατο δίκτυο μεταφοράς μηνυμάτων που προφανώς αφορά την λειτουργία του οστού.

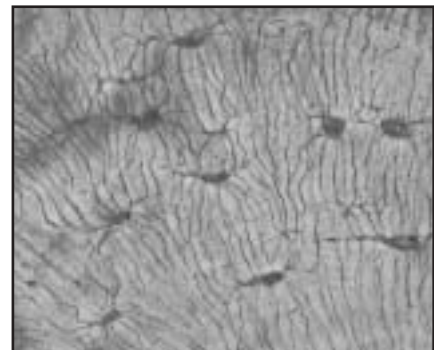
Ο σκελετός προσαρμόζεται (ρυθμίζει την αντοχή του) απαντώντας στα μέγιστα μηχανικά ερεθίσματα που δέχεται. Αυτό αναγνωρίσθηκα κατ' αρχάς από τον Wolff (1892) και ολοκληρώθηκε σαν άποψη από τον H. Frost. Το οστόν προσαρμόζεται στα φορτία αλλάζοντας τη μάζα του, το σχήμα του ή την μικροαρχιτεκτονική του και, η προσαρμογή αυτή είναι ανάλογη του μεγέθους του strain.<sup>1</sup> Φυσιολογικά strains οδηγούν σε διατήρηση της μάζας -σχήματος -αρχιτεκτονικής (αντοχής), ενώ μεγαλύτερα ή μικρότερα strains οδηγούν σε αλλαγή πρός τη μιά ή την άλλη κατεύθυνση. Οι κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί που διέπουν αυτά τα φαινόμενα παραμένουν ασαφείς, φαίνεται όμως ότι το πυκνό δίκτυο των οστεοκυττάρων που κάθε σημείο του οστού και η μοναδική δυνατότητα αυτών των κυττάρων να σχηματίζουν ένα λειτουργικό συγκύτιο, που επεκτείνεται από την επιμεταλωμένη θεμέλιο ουσία μέχρι τα κύτταρα της επιφανείας, τον μυελό και τα αγγεία, αποτελεί τον ιδανικό υποψήφιο για αυτό το ρόλο, της υποδοχής και ερμηνείας των μηχανικών ερεθισμάτων (μετατροπής του μηχανικού ερεθίσματος σε χημικό). Πρόσφατα σοβαρές ερευνητικές εργασίες επενδύουν στην άποψη ότι η απόπτωση των οστεοκυττάρων είναι ο κύριος παράγοντας της μηχανικής αποτυχίας των οστών.

Η απόπτωση των οστεοκυττάρων και η διαταραχή της ακαιρεότητας του δενδριτικού δικτύου στο οστόν λειτουργεί με δραματικότερο στο μηχανισμό ερμηνείας και διασποράς των ερεθισμάτων με συνέπεια την αδυναμία του οστού να προσαρμόζεται και να αυτοεπιδιορθώνεται στις 3 διαστάσεις. Πειραματικές αποδείξεις για αυτό έχουν υπάρξει σε πειραματικό επίπεδο σε ζώα όπου η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών ή η στέρση ανδρογόνων ή οιστρογόνων προκάλεσε μείωση των ζώντων οστεοκυττάρων και μείωση της αντοχής των οστών.

Οστεοκύτταρο



Δίκτυο Οστεοκυττάρων και δενδριτών

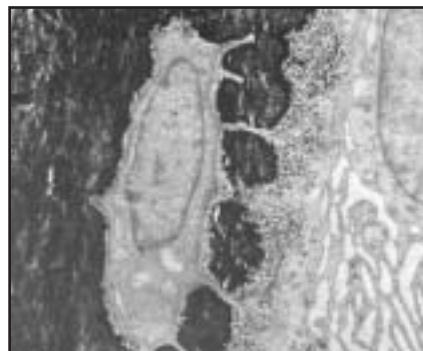


Επαφή Οστεοκυττάρου - Οστεοκυττάρου



Τα τελευταία χρόνια έχουν συγκεντρωθεί σημαντικός αριθμός εργασιών που συνδέουν τη βιωσιμότητα των οστεοκυττάρων με την ένταση των μηχανικών ερεθισμάτων. Οι μελέτες του B. Noble και συνεργατών έχουν αποδείξει ότι φυσιολογικά επίπεδα φορτίου ασκούμενα στο οστούν in vivo μειώνουν τον αριθμό των αποπτωτικών οστεοκυττάρων. Αντίθετα αποφόρτιση του οστού δημιουργεί υποξυκά οστεοκύτταρα, ενώ το φαινόμενο αυτό αντιστρέφεται με την εκ νέου εφαρμογή φορτίου.

Επαφή Οστεοκυττάρου - Οστεοκλάστη



Το κείμενο αυτό αποτελεί απλή αναφορά σε ένα σύγχρονο τεράστιο θέμα, με φιλοδοξία να προτρέψει τον ενδιαφερόμενο αναγνώστη να αναζητήσει.

<sup>1</sup> Είναι πιθανόν ότι το οστούν προσαρμόζει περισσότερο από τα αναφερθέντα, όπως τη δομή του κολλαγόνου, το μέγεθος των κρυστάλλων τον βαθμό και την κατανομή της επιμετάλλωσης κ.α., τα οποία όμως αποτελούν ακόμη ερευνητικά αντικείμενα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stavros C. Manolagas:Choreography from the Tomb: An Emerging Role of Dying Osteocytes in the Purposeful, and Perhaps Not So Purposeful, Targeting of Bone Remodeling. BoneKEy-Osteovision. 2006 January;3(1):5-14
2. Giolanta Kogianni, PhD, and Brendon S. Noble, PhD: The Biology of Osteocytes
3. Mann, V, Huber, C, Kogianni, G, Jones, D, Noble, BQ The influence of mechanical stimulation on osteocyte apoptosis and bone viability in human trabecular bone. Journal of musculoskeletal & neuronal interactions 2006 vol. 6 (4) pp. 408-17
4. Ego Seeman, M.D., M.B., B.S., and Pierre D. Delmas, M.D., Ph.D. Bone Quality - The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility. N Engl J Med 2006;354:2250-61. mine bone strength: its material composition and its structural design.

## Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ DEXA ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

**Αλέξιος Ηλιόπουλος**

Ρευματολόγος, Διευθυντής Ρευματολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Ν.Ι.Μ.Τ.Σ.

Η εξάπλωση της χρήσης της DEXA (dual-energy x-ray absorptiometry) στα τέλη της δεκαετίας του 1980 άλλαξε τα δεδομένα στο χώρο των μεταβολικών νοσημάτων των οστών. Για πρώτη φορά ήταν δυνατόν να διαγνωστεί με ακρίβεια η οστεοπόρωση, αλλά και να μπορούν να αξιολογηθούν σε ερευνητικό επίπεδο οι τότε νέες θεραπείες, όπως η καλσιτονίνη και τα διφωσφονικά. Είναι πιθανό ότι χωρίς την DEXA, η ανάπτυξη των πρώτων αυτών φαρμάκων και η ευρεία κλινική χρήση τους θα είχε καθυστερήσει αρκετά, αφού οι μελέτες φαρμάκων με πρωτεύοντα στόχο τα κατάγματα είναι μακροχρόνιες, δαπανηρές, λίγες σε αριθμό, και μπορούν να διεξαχθούν μόνο με την υποστήριξη μεγάλων φαρμακευτικών εταιρειών. Μετά τα πρώτα έτη συζητήσεων, η δημοσίευση το 1994 των ορίων του T-score για την οστεοπενία και την οστεοπόρωση από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ), δημιούργησε επιστημονικές σταθερές για τη χρήση της DEXA διεθνώς, τόσο σε ερευνητικό όσο και κλινικό επίπεδο.<sup>1</sup>

### Ο Ρόλος της DEXA στη κλινική πράξη

Σήμερα στην κλινική πράξη οι μετρήσεις της οστικής πυκνότητας με τη DEXA έχουν κυρίαρχο ρόλο στην αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος και στις θεραπευτικές αποφάσεις. Η ΠΟΥ όρισε το T-score -2.5 σαν όριο της οστεοπόρωσης στο ισχίο, στην ΟΜΣΣ και το αντιβράχιο, ο ρόλος της μέτρησης του οποίου περιορίστηκε πολύ τα επόμενα έτη (Πίνακας 1). Στην κλινική πράξη έχει αναγνωριστεί ο ρόλος της μέτρησης της οστικής πυκνότητας του ισχίου σαν πλέον αξιόπιστη περιοχή για την πρόβλεψη του κινδύνου κατάγματος και της σπονδυλικής στήλης για την παρακολούθηση και επαναξιολόγηση της θεραπείας.<sup>2</sup> Το T-score υπολογίζεται από τη διαφορά της οστικής πυκνότητας (BMD) του ασθενούς και της μέσης οστικής πυκνότητας σε υγιή νεαρά άτομα αντιστοίχου φύλου και εθνικής ομάδας, και εκφράζει τη διαφορά από τα νεαρά άτομα σε σταθερές αποκλίσεις (SD).

Σημαντικά πλεονεκτήματα της DEXA είναι μεταξύ άλλων ο μικρός χρόνος εξέτασης, η χαμηλή ακτινοβολία και η υψηλή ακρίβεια και επαναληψιμότητα της μέτρησης (Πίνακας 2).<sup>3</sup> Σαν αποτέλεσμα, όλες οι άλλες διαθέσιμες μέθοδοι για την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας όπως η ποσοτική αξονική τομογραφία στην ΟΜΣΣ και το ισχίο, η DEXA στο αντιβράχιο, την πτέρνα ή την άκρη χείρα καθώς και το ποσοτικό υπερηχογράφημα δεν είναι σε θέση να την ανταγωνιστούν. Επί πλέον, η πτωχή αντιστοιχία των ευρημάτων μεταξύ τους και κυρίως με τη DEXA, έχει περιορίσει σημαντικά τη χρήση τους στην κλινική πράξη, καθώς επίσης και το γεγονός ότι ποτέ δεν κατέστη δυνατόν να καθιερωθούν για αυτές τις μεθόδους διεθνώς σαφή φυσιολογικά και παθολογικά επίπεδα τιμών, όπως στην περίπτωση της DEXA.<sup>4</sup>

### DEXA και κίνδυνος κατάγματος

Κάθε διαγνωστική μέθοδος έχει κλινική αξία στην οστεοπόρωση ανάλογη με την ευαισθησία και την ειδικότητά της στην πρόβλεψη του κινδύνου κατάγματος. Με δεδομένο ότι τα οστεοπορωτικά κατάγματα παριστούν σήμερα ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσια υγείας για άτομα μεγαλύτερα των 50 ετών, η εξελισσόμενη γήρανση του πληθυσμού προβλέπεται να το επιτείνει περισσότερο τα επόμενα έτη. Μεταξύ των οστεοπορωτικών καταγμάτων, τα κατάγματα του ισχίου είναι τα σημαντικότερα, λόγω της υψηλής τους θνητότητας που φθάνει το 20%, και της λειτουργικής έκπτωσης που καταλείπουν στην πλειονότητα των ασθενών. Επομένως είναι απαραίτητη η αναγνώριση των ασθενών που ευρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ώστε να τους χορηγηθεί αντιοστεοπορωτική αγωγή.

Η αξία της DEXA στην πρόβλεψη των καταγμάτων αναγνωρίστηκε πρώιμα μετά την εξάπλωση της χρήσης της. Μεταξύ των κυριότερων μελετών που την καθιέρωσαν στην κλινική πράξη, είναι η Μελέτη Οστεοπορωτικών Καταγμάτων που διεξήχθη στις ΗΠΑ προ 15ετίας και διήρκεσε για περισσότερα από 10έτη. Στη μελέτη, μια ομάδα 9704 γυναικών με αρχικές μετρήσεις οστικής πυκνότητας σε ισχίο, ΟΜΣΣ, πτέρνα και αντιβράχιο, παρακολούθηθηκαν για επίπτωση καταγμάτων για 20 έτη περίπου και αποδείχτηκε η υψηλή στατιστική αξιοπιστία των τιμών της DEXA για επακόλουθο κίνδυνο κατάγματος.<sup>5</sup> Από όλες τις θέσεις μέτρησης της οστικής πυκνότητας, φαίνεται ότι η μέτρηση του ισχίου δίνει την πλέον αξιόπιστη εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος. Σε μια πρόσφατη μεταανάλυση 12 σημαντικών μελετών από διαφορετικές χώρες, επιβεβαιώνεται η προγνωστική αξία της μέτρησης της οστικής πυκνότητας στο ισχίο για κίνδυνο επακόλουθου κατάγματος καταρχήν στο ισχίο, αλλά και κάθε οστεοπορωτικού κατάγματος σε άνδρες και γυναίκες. Η αρχική χαμηλή τιμή της BMD στο ισχίο και η ηλικία, αποδείχθηκαν ο πλέον αξιόπιστος παράγοντας κινδύνου σε συνολικό αριθμό 39.000 γυναικών που συμμετείχαν σε ελεγχόμενες τυχαίοποιημένες μελέτες.<sup>2</sup> Σε μια άλλη πρόσφατη δημοσίευση που επιβεβαιώνει περαιτέρω τα ευρήματα αυτά, η αρχική χαμηλή BMD στον αυχένα του μπριαίου, η απώλεια οστικής μάζας στον αυχένα του μπριαίου κατά τα έτη παρακολούθησης των ασθενών και η μεγάλη ηλικία, καλύπτουν το 90% των παραγόντων κινδύνου για κάταγμα του ισχίου.<sup>6</sup>

Σε μια άλλη μελέτη που δημοσιεύθηκε πριν λίγους μήνες,<sup>7</sup> σχεδιάστηκε η χρήση του συνδυασμού κλινικών παραγόντων κινδύνου όπως η ηλικία, οι συχνές πτώσεις, η χαμηλή μάζα σώματος, η βάδιση με βοηθήματα, ώστε να παρακαμφθεί η DEXA στην πρόγνωση 10ετούς κινδύνου οστεοπορωτικού κατάγματος. Παρά την διαπιστούμενη αξία των κλινικών παραγόντων, είναι σαφές ότι η αρχικά χαμηλή BMD μετρούμενη με DEXA παραμένει σημαντικός προγνωστικός παράγων. Από την άλλη πλευρά, η χρήση μόνο χαρακτηριστικών κλινικών παραγόντων κινδύνου, όπως η χρήση βοηθημάτων βάδισης σε μικρόσωμα άτομα μεγάλης ηλικίας, θα αναγνωρίσει πιθανώς μόνο την υποομάδα του πληθυσμού με το μεγαλύτερο κίνδυνο, αφήνοντας χωρίς θεραπεία μεγάλο αριθμό ασθενών.

Ένα σημαντικό κλινικό ερώτημα για το οποίο δεν υπάρχει διεθνής ομοφωνία είναι σε ποιες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε ποιους άνδρες θα γίνεται DEXA. Η επικρατούσα άποψη είναι καταρχήν σε όλες τις γυναίκες άνω των 65 ετών και άνδρες άνω των 70 ετών, αφού μετά την ηλικία αυτή αυξάνει κατά πολύ ο κίνδυνος κατάγματος. Για γυναίκες νεότερης ηλικίας έχει επικρατήσει η άποψη για τη διενέργεια DEXA σε άτομα που εμφανίζουν έστω και ένα παράγοντα κινδύνου για οστεοπόρωση είτε έχουν παρουσιάσει κάποιο κάταγμα αυξημένης ευθραυστότητας, είτε ευρίσκονται σε αντιοστεοπορωτική αγωγή η οποία θα μπορούσε να μεταβληθεί από μια νέα μέτρηση.

### Μειονεκτήματα της DEXA

Η μέτρηση της BMD από μόνη της δεν εξασφαλίζει ακριβή πρόγνωση της οστικής αντοχής αφού δεν αντικατοπτρίζει βασικά στοιχεία της ποιότητας του οστού, όπως σχήμα, μέγεθος και ακεραιότητα των ινών του κολλαγόνου, πάχος και συνδεσιμότητα των οστικών δοκίδων, καθώς και ρυθμό οστικής ανακατασκευής. Ειδικά ο ρυθμός οστικής ανακατασκευής, που κλινικά μπορεί να αξιολογηθεί μόνο από τους βιοχημικούς οστικούς δείκτες, θεωρείται σημαντικός παράγων οστικής ευθραυστότητας. Η οστική υγεία συνολικά δεν μπορεί να εκτιμηθεί μόνο από την οστική πυκνότητα χωρίς συνεκτίμηση της ποιότητας του οστού και μόνον ο συνδυασμός τους μπορεί να αντιστοιχίσει την οστική αντοχή.<sup>8</sup>

Η ατελής εκτίμηση της κατάστασης του κινδύνου κατάγματος μόνο από τη DEXA γίνεται φανερό στη μείωση του κινδύνου κατάγματος από τα αντι-οστεοκλαστικά φάρμακα. Η μετρούμενη αύξηση κατά 1-4% της οστικής πυκνότητας μετά από αγωγή με φάρμακα όπως η ραλοξιφένη, η καλοπινίνη και η ριζεδρονάτη, μπορεί να εξηγήσει μόνο μικρό ποσοστό της προκαλούμενης από τα φάρμακα αυτής μείωσης του κινδύνου καταγμάτων. Ειδικά για τα διφωσφονικά η πρώιμη μείωση του κινδύνου κατάγματος επιτυγχάνεται μέσω σταθεροποίησης ενός μόνο από τα χαρακτηριστικά της οστικής ποιότητας, του μειωμένου αριθμού των ενεργοποιημένων μονάδων οστικής ανακατασκευής.<sup>9</sup>

Ειδική μνεία στη χρήση της DEXA στην κλινική πράξη θα πρέπει να γίνει για την περίπτωση του ρανελικού στροντίου. Προηγηθείσα αγωγή με το αξιόλογο αυτό φάρμακο έστω για 6 μήνες, επηρεάζει τα επίπεδα της DEXA για πολλά έτη, δείχνοντάς τα ψευδώς μεγαλύτερα από τα πραγματικά.<sup>10</sup>

Τέλος, το μεγαλύτερο πρόβλημα στην κλινική αξιοπιστία της DEXA είναι συνυφασμένο με την αρχή λειτουργίας της. Μεγάλο ποσοστό των ασθενών με οστεοπόρωση έχουν σκολίωση ή οστεόφυτα στην σπονδυλική στήλη, τα οποία όπως διαπιστώνεται στην κλινική πράξη οδηγούν σε τελείως αναξιόπιστες μετρήσεις στην ΟΜΣΣ. Ασβεστώσεις στην περιοχική ή προχωρημένη αθηρωμάτωση της κοιλιακής αορτής επίσης επηρεάζουν τις τιμές της DEXA. Μια προηγηθείσα απλή ακτινογραφία ή μελέτη του γραφήματος που συνοδεύει την DEXA, θα περιορίσουν εξαιρετικά τα κλινικά λάθη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι υποχρεωτική η μέτρηση της οστικής πυκνότητας και στο ισχίο, παρότι δεν καλύπτονται δύο μετρήσεις από τα ασφαλιστικά ταμεία. Σημαντική εξέλιξη της DEXA τα τελευταία έτη αποτελεί η δυνατότητα των νεότερης γενεάς συσκευών να αναγνωρίζουν τα σπονδυλικά κατάγματα με υψηλή αξιοπιστία, αυξάνοντας έτσι τις διαγνωστικές δυνατότητές της στην αναγνώριση της οστεοπόρωσης και επακόλουθα σε χορήγηση πλήρους θεραπείας, σε περιπτώσεις όπου καταγράφεται σχεδόν φυσιολογικό T-score ή οστεοπενία.<sup>11</sup> Σε μια συνολική αμφισβήτηση της DEXA που δημοσιεύθηκε πρόσφατα αναλύονται σε μεγάλη έκταση τα μειονεκτήματά της και χαρακτηρίζεται λανθασμένη μέθοδος για την εκτίμηση της πραγματικής οστικής πυκνότητας, λόγω του επηρεασμού των αποτελεσμάτων από τη δίοδο της δέσμης της μέσω μη σταθερών μαλακών ιστών. Ωστόσο, δεν προτείνεται κάποια άλλη εναλλακτική μέθοδος.<sup>12</sup>

Ένα άλλο σημαντικό πρόβλημα στην κλινική πράξη είναι οι διαφορετικές τιμές οστικής πυκνότητας που δίνονται από μηχανήματα διαφόρων εταιρειών, έτσι ώστε να απαιτούνται αλγόριθμοι μετατροπής των τιμών. Από την άλλη πλευρά, μηχανήματα νεότερης γενεάς έχουν διαφορά στις τιμές από τα προηγούμενα, ακόμη και αν προέρχονται από τον ίδιο κατασκευαστή.<sup>13</sup> Επιπλέον, είναι πιθανόν κάποιες συσκευές BMD να μην έχουν την ίδια ακρίβεια επαναληψιμότητας όσο άλλες σε βάθος τετραετίας, ένα βασικό στοιχείο για την επανεκτίμηση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων φαρμάκων και της αναπροσαρμογής της θεραπείας στην κλινική πράξη.<sup>14</sup>

Παρά τα παρατεθέντα μειονεκτήματα η DEXA παραμένει σήμερα το κύριο διαγνωστικό εργαλείο στη διάγνωση και θεραπεία της οστεοπόρωσης, επειδή είναι εύκολα αποκτήσιμη και σχετικά φθηνή. Η συσχέτιση της κλιμάκωσης των τιμών της μείωσης του T-score με αντίστοιχο κίνδυνο κατάγματος παραμένει ισχυρή, όπως έδειξε πρόσφατη μελέτη από τη Δανία, όπου εκτιμάται ο κίνδυνος κατάγματος βάσει της αρχικής τιμής DEXA και επακόλουθης δεκαετούς παρακολούθησης των ασθενών. Η παρατηρηθείσα επίπτωση καταγμάτων ήταν μεγαλύτερη της αναμενόμενης από τον αλγόριθμο του Kanis, που έχει αναγνωριστεί σαν το κλασσικό μοντέλο κινδύνου κατάγμα-

τος βάσει του T-score.<sup>15</sup> Η συνεκτίμηση του προσδιοριζόμενου με τη DEXA απόλυτου κινδύνου οστεοπορωτικού κατάγματος με άλλες παραμέτρους, όπως σχεδιάζει η ΠΟΥ, θα περιορίσει πολλά από τα εγγενή μειονεκτήματά της, αλλά σε κάθε περίπτωση θα παραμείνει ο σημαντικός της ρόλος για πολλά έτη ακόμη.

**Πίνακας 1**

Καθορισμός των επιπέδων οστεοπόρωσης και οστεοπενίας από την Π.Ο.Υ για τις λευκές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Ορολογία	Τιμή T-score
Φυσιολογικό	T ≥ -1
Οστεοπενία	-1 > T > -2.5
Οστεοπόρωση	T ≤ -2.5
Εγκατεστημένη οστεοπόρωση	T ≤ -2.5 με την παρουσία οστεοπορωτικού κατάγματος

**Πίνακας 2**

Πλεονεκτήματα της DEXA του ισχίου και της ΟΜΣΣ<sup>3</sup>

• Ομοφωνία στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων με το T-score της Π.Ο.Υ.
• Αποδεδειγμένη ικανότητα στην πρόβλεψη του κινδύνου κατάγματος
• Βάση για το νέο αλγόριθμο της ΠΟΥ στην πρόβλεψη του κινδύνου κατάγματος
• Επιλογή αντικαταγματικής αγωγής
• Αποδεκτή ακρίβεια και επαναληψιμότητα
• Παρακολούθηση αντικαταγματικής αγωγής
• Σταθερή ρύθμιση της συσκευής
• Αποτελεσματικές μέθοδοι ελέγχου της συσκευής
• Βραχύς χρόνος μέτρησης
• Ταχεία τακτοποίηση των ασθενών
• Χαμηλή δόση ακτινοβολίας
• Διαθεσιμότητα αξιόπιστου εύρους τιμών

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: technical report series 843. Geneva: WHO, 1994.
- Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:1185-94.
- Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J* 2007;83:509-517.
- Lu Y, Genant HK, Shepherd J, et al. Classification of osteoporosis based on bone mineral densities. *J Bone Miner Res* 2001;16:901-10.
- Stone KL, Seeley DG, Lui L-Y, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 2003;18:1947-54.
- Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Femoral Neck Bone Loss Predicts Fracture Risk Independent of Baseline BMD. *J Bone Miner Res* 2005;20:1195-1201.
- Kung AWC, Lee KK, Ho AYY, Tang G, and Luk KDK. Ten-Year Risk of Osteoporotic Fractures in Postmenopausal Chinese Women According to Clinical Risk Factors and BMD T-Scores: A Prospective Study. *J Bone Miner Res* 2007;22: 1080-1087.
- McCormick RK. Osteoporosis: Integrating Biomarkers and Other Diagnostic Correlates into the Management of Bone Fragility. *Altern Med Rev* 2007;12:113-145.
- Seeman E, Delmas PD. Bone quality – the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Eng J Med* 2006; 354:2250-2261.
- Blake GM and Fogelman I. Theoretical Model for the Interpretation of BMD Scans in Patients Stopping Strontium Ranelate Treatment. *J Bone Miner Res* 2006; 21:1417-1424.
- Lewiecki EM and Laster AJ. Clinical Review: Clinical Applications of Vertebral Fracture Assessment by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4215- 4222.
- Bolotin HH. DXA in vivo BMD methodology: An erroneous and misleading research and clinical gauge of bone mineral status, bone fragility, and bone remodelling. *Bone* 2007; 41: 138-154.
- Frost SA, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Discordance of longitudinal changes in bone density between densitometers. *Bone* 2007; 41: 690-697.
- Hangartner TN. A study of the long-term precision of dual-energy X-ray absorptiometry bone densitometers and implications for the validity of the least-significant-change calculation. *Osteoporos Int* 2007; 18:513-523.
- Abrahamsen B, Vestergaard P, Bärenholdt BRO, Jensen JEB, Nielsen SP, et al. Ten-Year Absolute Risk of Osteoporotic Fractures According to BMD T Score at Menopause: The Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 796-800.

## ΜΕΛΜΟΝΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ

### Σπύρος Ασλανίδης

Αναπληρωτής Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ. Νοσοκομείο «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Θεσσαλονίκη

### Αθηνά Πυρπασπούλου

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ. Νοσοκομείο «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Θεσσαλονίκη

**Λέξεις κλειδιά:** οστεοπόρωση, νέες θεραπείες, RANKL, OPG, Wnt, λεπτίνη, προσταγλανδίνες, SERMs, denosumab, καθεψίνη K, mTOR; Src

Οι πρόοδοι των τελευταίων χρόνων στον τομέα της αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης οδήγησαν στη ανάπτυξη νέων θεραπευτικών παραγόντων που στοχεύουν τόσο στην αντικαταβολική, όσο και στην αναβολική δράση στο οστό. Παράλληλα, η κατανόηση σε βάθος της βιολογίας των κεντρικών παραγόντων ρύθμισης του οστικού μεταβολισμού οδηγεί σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την πάθηση αυτή.<sup>1</sup>

Ο ανθρώπινος σκελετός αποτελεί ένα προσεκτικά κατασκευασμένο αλλά και εξαιρετικά ευμετάβλητο και ελαφρύ δίκτυο υποστήριξης σπονδυλωτού οργανισμού.<sup>2</sup> Έτσι έχει τη δυνατότητα να αλλάζει με τον καιρό, από την πρώιμη φάση ανάπτυξης έως την ενηλικίωση και τελικά φθάνει σε μια κατάσταση δυναμικής παύσης που ακολουθείται από φθίνουσα πορεία κατά τη γήρανση. Η ικανότητά μας να κατανοούμε τις οδούς της ενδοκρινούς, παρακρινούς και αυτοκρινούς ρύθμισης που μετέχουν στην καθημερινή «συντήρηση» καθώς και την ανάπτυξη και τη φθορά του σκελετού ανοίγει πολλές οδούς παρεμβάσεων για την σταθεροποίηση της κορυφαίας οστικής μάζας ή αποκατάστασης του σκελετού μετά από νόσηση ή γήρανση.<sup>1</sup>

Επειδή ο σχηματισμός και η απορρόφηση του οστού συνδέονται στενά, η θεραπευτική αντιμετώπιση πρέπει να στοχεύει και στα δύο στοιχεία της εξίσωσης.

### ΝΕΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

#### 1. Αναβολικοί παράγοντες

##### Αρχέγονα κύτταρα (stem cells)

Διαφορετικές και αποκλίνουσες οδοί μετάδοσης σήματος οδηγούν στην τελική διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών αρχέγονων κυτάρων και η κατανόηση των οδών μετάδοσης σήματος στα πρώιμα στάδια μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη ροή πρόδρομων οστεοβλαστών στις μονάδες οστικής παραγωγής.<sup>3</sup> Η οδός Wnt εμπλέκεται και στην πρώιμη φάση, αλλά και τη ρύθμιση των ώριμων οστικών κυττάρων. Στο μυελό των οστών η μετάδοση σήματος μέσω Wnt είναι καίρια για την οστεοβλαστογένεση, μερικής μέσω καταστολής της έκφρασης PPARγ και της ακόλουθης λιποκυταρογένεσης. Έτσι, παρεμβάσεις που στοχεύουν στην οδό μετάδοσης Wnt στον αδιαφοροποίητο πληθυσμό των αρχεγόνων κυττάρων μπορεί να αποτελέσει νέο θεραπευτικό στόχο για την παραγωγή νέων οστεοβλαστών

##### Οστεοπροτεγερίνη/RANKL/Denosumab

Τα τελευταία χρόνια, η ανακάλυψη του συνδέτη του ενεργοποιητή του πυρηνικού παράγοντα κΒ (NFκB ligand, RANKL), του υποδοχέα του στα προγονικά κύτταρα των οστεοκλαστών (RANK) και της οστεοπροτεγερίνης (OPG), η οποία αποτελεί και τον παραπλανθητικό υποδοχέα αποτελεί μιά από τις κεντρικές εξελίξεις για την κατανόηση της βιολογίας των οστεοκλαστών και την διαδικασία της οστικής απορρόφησης.<sup>4</sup> Εκτός από τη διαμεμβρανική μορφή, ο RANKL απαντάται σε βιολογικά ενεργό διαλυτή μορφή που προέρχεται από τους οστεοβλάστες ή εκκρίνεται από τα T λεμφοκύτταρα. Με τη σύνδεσή με τον υποδοχέα RANK, εγείνται η διαφοροποίηση, ενεργοποίηση και αυξημένη επιβίωση των οστεοκλαστών<sup>5</sup> μέσω της TRAF-6, που μεταφέρει σήματα μέσω αλληλουχιών μετάδοσης που περιλαμβάνουν τον NFκB και τις MAP κινάσες. Η OPG παρεμποδίζει τη σύνδεση του RANKL στον υποδοχέα.

Η OPG έχει πολύ μικρή ημιπερίοδο ζωής, κάτι που ξεπεράστηκε μερικώς με την σύντηξή της με Fc τμήμα ανοσοσφαιρίνης και έτσι χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές μελέτες, που έδειξαν σημαντική μείωση της απέκκρισης του N-τελοπεπτιδίου στα ούρα, καθώς και επακόλουθης μείωσης της οστεοειδικής αλκαλικής φωσφατάσης. Για διάφορους όμως λόγους που σχετίζονται με τη χαμηλή ημιπερίοδο ζωής και το ότι δεν είναι ειδική για το RANKL, αλλά αντιδρά και με άλλους TNF, η OPG δεν χρησιμοποιήθηκε περαιτέρω για μελέτες σε ανθρώπους. Χρησιμοποιήθηκε όμως το denosumab (AMG 162), που είναι ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2 που έχει υψηλή συγγένεια με τον ανθρώπινο RANKL, και παρεμποδίζει τη σύνδεση RANKL/RANK προκαλώντας ειδική σύνδεση, ενώ έχει και πολύ μεγαλύτερη ημιπερίοδο ζωής.<sup>6</sup>

##### Οδοί Wnt

Όπως προαναφέρθηκε, η οδός μετάδοσης σήματος Wnt/b-catenin έχει αποδειχθεί ότι παίζει μείζονα ρόλο στη διαφοροποι-

ψη, ανάπτυξη και απόπτωση των οστικών κυττάρων. Καθώς αποτελεί σημαντικό παράγοντα της διαδικασίας ρύθμισης της οστικής μάζας, ελέγχεται στενά από αρκετά μεγάλο αριθμό ρυθμιστικών πρωτεϊνών. Μεταλλάξεις μπορεί να οδηγήσουν σε ανωμαλίες στη ρύθμιση καθώς και σε οστικές παθήσεις.<sup>7</sup> Η οδός αυτή τα τελευταία χρόνια έχει γίνει αντικείμενο εντατικών μελετών και φαίνεται ότι ένας από τους στόχους του συστήματος αυτού στους διαφοροποιημένους οστεοβλάστες είναι η OPG, έτσι ώστε η εστιασμένη μετάδοση σήματος να έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της οστεοκλαστογένεσης. Τότε το τελικό αποτέλεσμα θα ήταν αυξημένη οστική μάζα.<sup>8</sup> Η κατανόηση του ρόλου της οδού Wnt στη ρύθμιση του οστικού μεταβολισμού υπόσχεται πολλά για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών για την αντιμετώπιση διαφόρων παθήσεων όπως η οστεοπόρωση. Καθώς είναι εμφανές ότι πολλά στοιχεία της οδού αυτής αποτελούν σημαντικούς στόχους για την ανάπτυξη αναβολικών παραγόντων, φαίνεται να υπάρχει έδαφος επιλεκτικής θεραπευτικής στόχευσης, παρόλο που παραμένουν επιφυλάξεις για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακευτικής τροποποίησης της οδού.<sup>7</sup>

### Υπεροικογένεια πυρηνικής ορμόνης (Nuclear Hormone Superfamily)

Η πρόοδος στην κατανόηση των φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων έχει οδηγήσει στην κατανόηση του ρόλου των πυρηνικών ορμονικών υποδοχέων (NR) στην ρύθμιση του οστικού μεταβολισμού. Ετσι φαίνεται ότι οι NR μπορεί να παίζουν σημαντικό ρολό στην βιολογία των οστεοβλαστών,<sup>9</sup> αποτελώντας πιθανό θεραπευτικό στόχο για αναβολική θεραπευτική δράση στο οστό.

### GPCR

Η δράση της παραθορμόνης (PTH) ασκείται μέσω υποδοχέων G πρωτεΐνης (G-protein-coupled receptors), δράση που μειώνεται ταχέως από την κίνηση GRK. Ετσι μια πιθανή θεραπευτική προσέγγιση θα ήταν συνδυασμός PTH με ειδικό αναστολέα της δράσης της GRK, ώστε να επιτραπεί η πλήρης εκδήλωση της αναβολικής δράσης της PTH.<sup>10</sup>

### Προσταγλανδίνες

Η επίδραση των προσταγλανδινών και κυρίως της PGE2 στο σχημασμό του οστού είναι γνωστή. Φαίνεται όμως ότι οι τοπικά παραγόμενες προσταγλανδίνες, όπως η PGD2, έχουν αναβολική δράση, μέσω υποδοχέων της υπεροικογένειας GPCR και καταστολής της παραγωγής είτε RANKL είτε OPG. Καθώς η επαγωγή PGD2 από πολλές κυταροκίνες και ορμόνες, συμπεριλαμβανομένης της PTH, παράγει ένα ισχυρό χημειοτακτικό σήμα για τους οστεοβλάστες, φάρμακα με στόχο την τοπική τροποποίηση παραγωγής PGD2, θα μπορούσαν να έχουν σημαντική επίδραση στο σχημασμό οστού.<sup>1</sup>

## 2. Πιθανοί αντικαταβολικοί παράγοντες

### Αναστολείς της καθεψίνης K

Η cathepsin K είναι κυστεϊνική πρωτεϊνάση που εκφράζεται επιλεκτικά στους οστεοκλάστες και διασπά βασικά συστατικά της θεμέλιας ουσίας του οστού, συμπεριλαμβανομένου και του κολλαγόνου τύπου I.<sup>11</sup> Μεταλλάξεις που την απενεργοποιούν στον άνθρωπο οδηγούν στη σπάνια σκελετική διαταραχή πυκνοδυσόστωση. Πολλά μικρά μόρια αναπτύχθηκαν για την αναστολή της, η απόδειξη όμως της δραστηριότητάς τους στα πειραματόζωα είναι δύσκολη, λόγω διαφορετικότητας των μορίων.<sup>11</sup> Ο SB 331750 αποτελεί ισχυρό αναστολέα της καθεψίνης που έχει τροποποιηθεί και είναι ενεργός από το στόμα. Περισσότερες μελέτες θα βελτιώσουν την αποτελεσματικότητα των αναστολέων αυτών ώστε να αναπτυχθούν κλινικά θεραπευτικοί παράγοντες

### Αναστολείς της V-ATPάσης

Οι V-ATPάσες είναι αντλίες πρωτονίου που εκφράζονται στη θυσοσανωτή περιοχή των οστεοκλαστών και προκαλούν οξέωση στο υγρό περιβάλλον του απορροφητικού βοθρίου, ενώ με αναστολή τους με ολιγονουκλεοτίδια αναστέλλει την οστική απορρόφηση *in vitro*. Δεν είναι γνωστό αν υπάρχει ισομορφή ειδική των οστεοκλαστών, οποιοσδήποτε όμως αναστολέας της V-ATPάσης θα πρέπει να έχει ειδικότητα για τους οστεοκλάστες, καθώς π.χ. η Bafilomycin A1, που αναστέλλει και τις 3 V-ATPάσες, προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες όταν δοθεί σε ζώα.<sup>11</sup> Μελέτες με διάφορους αναστολείς (SB 242784, FR167356) δεν έχουν καταλήξει σε παράγοντα ικανοποιητική αποτελεσματικότητα χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες. Έτσι η έρευνα για αποτελεσματικό, ειδικό για τους οστεοκλάστες αναστολέα της V-ATPάσης συνεχίζεται.

### Αναστολείς της mammalian target of rapamycin (mTOR)

Η mTOR είναι πρωτεϊνική κίνηση σερίνης/θρεονίνης, μέλος της οικογένειας των κινασών φωσφοϊνοσιτόλης (phosphoinositol kinase-related kinase, PIKK) και συμμετέχει στην ρύθμιση της κυτταρικής αύξησης μέσω έναρξης της γονιδιακής μετεγγραφής που επέρχεται ως ανταπόκριση σε αμινοξέα, αυξητικούς παράγοντες και μιτογόνα. Η rapamycin αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών του αρθρικού υμένα σε ασθενείς με RA και επάγει την απόπτωση των οστεοκλαστών *in vitro*. Καθώς όμως η rapamycin έχει αναφερθεί ότι ενεργοποιεί την διαφοροποίηση των μακροφάγων σε οστεοκλάστες,<sup>12</sup> περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες ώστε να βεβαιωθεί ότι η rapamycin είναι αποτελεσματικός αντικαταβολικός παράγοντας *in vivo*.



**Αναστολείς της SRC τυροσινικής κινάσης**

Η Src, μια πρωτεϊνική τυροσινική κινάση, ενεργοποιείται στους οστεοκλάστες μετά από σύνδεση με ιντεγκρίνη, όταν τα κύτταρα προσκολλώνται για την έναρξη της απορρόφησης (το 40 απο αντικαταβολικά) και μεσολαβεί στην αναδιοργάνωση του κυτταροσκελετού και τη δημιουργία της θυσανωτικής περιοχής. Επίσης, η Src ενεργοποιείται σε απάντηση της αλληλεπίδρασης RANKL/RANK στους οστεοκλάστες, ενώ φαίνεται να μεσολαβεί στην επιβίωση των οστεοκλαστών σε απάντηση στο RANKL in vitro. Πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η δραστηριότητά της μπορεί να είναι απαραίτητη για τη οστική απορρόφηση, τα αποτελέσματα όμως παραμένουν αμφιλεγόμενα. Περισσότερες μελέτες χρειάζονται για τον προσδιορισμό του ρόλου της Src στην ικανότητα των οστεοκλαστών για οστική απορρόφηση, ώστε να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο.<sup>11</sup>

**ΝΕΩΤΕΡΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ****Ασβεστομιμητικά (Calcimimetics)**

Η τροποποίηση του CaR (υποδοχέα ενεργοποιούμενο από ασβέστιο, calcium activated receptor) στα κύτταρα των παραθυρεοειδών οδηγεί σε έλεγχο τόσο της υπερπλασίας τους όσο και των συνακόλουθων οστικών λύσεων στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας. Έτσι, η καθημερινή χορήγηση από το στόμα ενεργών συστατικών που να διαφοροποιούν τη δραστηριότητα του CaR στο παραθυρεοειδές κύτταρο, θα μπορούσε να επιφέρει το ίδιο αποτέλεσμα με τη διαλείπουσα χορήγηση παραθορμόνης.<sup>1</sup>

**Λεπτίνη**

Η πρόσφατη και αμφιλεγόμενη ανακάλυψη ότι η λεπτίνη ρυθμίζει και την οστική απορρόφηση μέσω μηχανισμού του ΚΝΣ,<sup>13</sup> έχει ανοίξει το δρόμο για τη διερεύνηση πως η λεπτίνη ή παρόμοιες ουσίες μπορεί να έχουν κλινικό αποτέλεσμα, καθώς η μετάδοση σημάτων μέσω του συμπαθητικού νευρικού συστήματος φαίνεται να είναι σημαντική και μπορεί να έχει θετική επίδραση στο σχηματισμό οστού.

**Εκλεκτικοί τροποποιητές υποδοχέων οιστρογόνων-SERM**

Η ανάπτυξη των SERMs οδήγησε στην εκτεταμένη χρήση τους για την αντιμετώπιση της απώλειας οστικής μάζας, καθώς έχουν ανευρεθεί υποδοχείς οιστρογόνων α (ERα) στους οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες, κάνοντας έτσι τους SERMs αντικαταβολικούς παράγοντες για το οστόν. Νέα «γενιά» SERMs πιθανόν να εκφράζει δράσεις ειδικές για συγκεκριμένους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των οστών.<sup>14</sup> Οι πυρηνικοί ορμονικοί υποδοχείς, όπως οι ER, απαντούν στους συνδέτες τους με προσαρμογή που οδηγεί σε συγκέντρωση συσπαστικών. Έτσι, η θεραπευτική ανάπτυξη μπορεί να χρειαστεί να εσπασθεί σε παράγωγα που προκαλούν αλλαγή της δομής του υποδοχέα σε συγκεκριμένους ιστούς.

**ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ**

Η γονιδιακή θεραπεία έχει από καιρό δηλωθεί σαν σημαντική και νέα θεραπευτική προσέγγιση, η οποία θα αποκαταστήσει την απώλεια λειτουργικότητας και θα διορθώσει όλα τα αποτελέσματα των φυσικών μεταλλάξεων, κάτι που δεν έχει βέβαια πραγματοποιηθεί. Ωστόσο παραμένουν ελκυστικές πιθανότητες, όπως σε μελέτες αλλομοσχευμάτων για επανόρθωση οστικών βλαβών σε ζώα.<sup>15</sup> Με τη χρήση παραγόντων που διεγείρουν την αγγείωση και την οστική ανακατασκευή, μπορεί να σχηματισθεί νέο οστόν, ενώ η χρήση παραγόντων όπως ο RANKL, μπορεί να εκκινήσουν τη διαδικασία οστικής ανακατασκευής έτσι που ο RANKL να εμφανίζεται να δρα αντικαταβολικά.<sup>1</sup> Τέλος, η πιθανότητα συστατικά που τροποποιούν τη δράση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) των ιστών να έχουν θετική επίδραση στην οστική μάζα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, παρουσιάζεται σαν μια ακόμη, μη παραδοσιακή, θεραπευτική προσέγγιση.<sup>1</sup>

**ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ**

Η βασική έρευνα αποτελεί σημαντικό πεδίο ανάπτυξης μέσω της οποίας για την αποκατάσταση της οστικής μάζας. Ειδικότερα, οι στοχευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την επίτευξη αναβολικών δράσεων στο οστόν αντιπροσωπεύουν μια σημαντική πρόοδο η οποία και εφαρμόστηκε κλινικά. Επιπλέον έρευνα, η οποία θα διευκρινίσει πλήρως τις οδούς μετάδοσης σήματος που ρυθμίζουν τη γένεση, λειτουργία και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ οστεοβλαστών και οστεοκλαστών, θα βοηθήσει στον προσδιορισμό επιπρόσθετων στόχων για την ανάπτυξη νέων και βελτιωμένων θεραπευτικών παραγόντων. Το επιθυμητό αποτέλεσμα παραμένει η αναστροφή των καταστροφικών αποτελεσμάτων που επέρχονται στο οστόν εξαιτίας της οστικής απώλειας είτε λόγω νοσημάτων είτε λόγω γήρανσης.

---

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

---

1. Margolis RN, Wimalawansa S J. Novel Targets and Therapeutics for Bone Loss. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006, 1068: 402–409
2. Martin TJ, Sims NA. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. *Trends Mol. Med.* 2005, 11: 76–81
3. Eghbali-Fatourehchi, GZ, Lamsam J, Fraser D, et al. Circulating osteoblast lineage cells in humans. *N. Engl. J. Med.* 352: 1959–1966
4. Tanaka S, Nakamura K, Takahasi N et al. Role of RANKL in physiological and pathological bone resorption and therapeutics targeting the RANKL–RANK signaling system. *Immunol Rev* 2005, 208:30–49
5. Epstein S, Zaidi M. Biological properties and mechanism of action of ibandronate: application to the treatment of osteoporosis. *Bone* 2005, 37:433–440
6. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single-dose placebo controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004, 19:1059–1066
7. Maricic M. New and emerging treatments for osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2007, 19:364–369
8. Holmen SL, Zylstra CR, Mukherjee A, et al. Essential role of B-catenin in postnatal bone acquisition. *J Biol Chem* 2005, 280: 21162–21168
9. Bonnelye E, Aubin JE. Review: estrogen receptor-related receptor alpha: a mediator of estrogen response in bone. *J Biol Chem* 2005, 280: 3104–3111
10. Gallant MA, Samadfam R, Hackett JA, et al. Production of prostaglandin D2 by human osteoblasts and modulation of osteoprotegerin, RANKL, and cellular migration by DP and CRTH2 receptors. *J. Bone Miner.Res* 2005, 20: 672–681
11. Brendan BF, Lianping X, Zhenqinag Y, et al. Future Anti-Catabolic Therapeutic Targets in Bone Disease. *Ann N Y Acad Sci* 2006, 1068: 447–457
12. Shui C, Riggs BL, Khosla S. The immunosuppressant rapamycin, alone or with transforming growth factor-beta, enhances osteoclast differentiation of RAW264.7 monocyte-macrophage cells in the presence of RANK-ligand. *Calcif. Tissue Int* 2002, 71: 437–446
13. McDonnell DP. The molecular pharmacology of estrogen receptor modulators: implications for the treatment of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005, 11: 871–877
14. Ito HA, Miller CP, Lyttle CR. Remodeling of cortical bone allografts mediated by adherent rAAV-RANKL and VEGF gene therapy. *Nat Med* 2005, 11: 291–297
15. Boyce BF, Xing L, Shakespeare W, et al. Regulation of bone remodeling and emerging breakthrough drugs for osteoporosis and osteolytic bone metastases. *Kidney Int* 2003, 85 [Suppl.] S2–S5

---

# Διάλεξη

---

Παρασκευή, 14 Δεκεμβρίου 2007

ΕΙΔΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΡΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

## ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

### Πέτρος Π. Σφηκάκης

Ρευματολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ρευματολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Λαϊκό Νοσοκομείο

Η αρτηριακή πνευμονική υπέρταση (ΑΠΥ) αναπτύσσεται σε ικανό αριθμό ασθενών με επίκτητα νοσήματα του Συνδετικού ιστού, αν και συνήθως η διάγνωση της γίνεται σε προχωρημένα στάδια. Σε πρώιμο στάδιο η ΑΠΥ είναι ασυμπτωματική παρά τις αιμοδυναμικές μεταβολές. Η καθυστέρηση της διάγνωσης οφείλεται α) στην ανεπαρκή γνώση της νόσου, β) στα μη-ειδικά συμπτώματα, και γ) στη σύγχυση με άλλες καταστάσεις.<sup>1</sup> Σημαντικός είναι λοιπόν ο προληπτικός έλεγχος με υπερηχοκαρδιογραφία που αποτελεί το κλειδί για την έγκαιρη διάγνωση. Η οριστική διάγνωση τίθεται με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό, ως δε ΑΠΥ ορίζεται η αύξηση της μέσης πίεσης στην πνευμονική αρτηρία (mPAP) άνω των 25 mmHg σε ηρεμία, ή άνω των 30 mmHg στην άσκηση, με φυσιολογική πίεση ενσφύσεως πνευμονικών τριχοειδών (PCWP < 15 mmHg). Σε ασθενείς με Συστηματική Σκληροδερμία οι οποίοι παράλληλα υποβλήθηκαν σε υπερηχοκαρδιογραφία και δεξιό καρδιακό καθετηριασμό, 97 % όσων είχαν υπερηχοκαρδιογραφικά αύξηση της συστολικής πίεσης στην πνευμονική αρτηρία άνω των 45 mmHg, είχαν ΑΠΥ και στον καθετηριασμό.<sup>2</sup>

Ανάλογα με την σοβαρότητα των συμπτωμάτων (αναπνευστική δυσχέρεια και αίσθημα βάρους στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα) η ΑΠΥ κατατάσσεται στα εξής 4 λειτουργικά στάδια: Στάδιο I (Ήπια ΑΠΥ), όπου δεν υπάρχει κανένας περιορισμός και η συνήθης δραστηριότητα είναι άνευ συμπτωμάτων Στάδιο II (Ήπια ΑΠΥ) όπου υπάρχει ελαφρός περιορισμός, δηλαδή η ανάπαυση είναι χωρίς συμπτώματα, αλλά στην συνήθη δραστηριότητα υπάρχουν συμπτώματα. Στάδιο III (Μέτρια ΑΠΥ) όπου υπάρχει περιορισμός, δηλαδή εαν και η ανάπαυση είναι χωρίς συμπτώματα, ακόμη και σε μικρότερη της συνήθους δραστηριότητα υπάρχουν συμπτώματα. Στάδιο IV (Βαρειά ΑΠΥ), όπου υπάρχει σημαντικός περιορισμός με συμπτώματα και κατά την ανάπαυση. Οι πλειοψηφία των ασθενών με νοσήματα του Συνδετικού ιστού και ΑΠΥ σταδίου IV καταλήγουν εντός διετίας.<sup>3</sup>

Η ΑΠΥ στα νοσήματα του Συνδετικού ιστού δυνατόν να είναι πρωτοπαθής (isolated), ή να οφείλεται σε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (ΑΚΛ), η/και σε διάμεση πνευμονική ίνωση (δευτεροπαθής).<sup>4</sup> Αν και μεταξύ των διαφόρων επιδημιολογικών μελετών ποικίλλουν, τα ποσοστά των ασθενών που παρουσιάζουν ΑΠΥ έχουν περίπου ως εξής:

• Ρευματοειδής Αρθρίτις	> 5 %
• Οροαρνητικές Σπονδ/πάθειες	< 5 %
• Δερματομυοσίτις-Πολυμυοσίτις	10 %
• Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος	< 10 %
• Σύνδρομο Sjogren's (πρωτοπαθής)	< 10 %
• Μικτή νόσος Σ.Ι.	>15 %
• Συστηματική Σκληροδερμία	
– Διάχυτη	> 25 %
– Περιορισμένη (σ. CREST)	> 35 %

Επιπρόσθετες δυσκολίες στη διάγνωση της ΑΠΥ στα νοσήματα αυτά επιφέρουν 2 κυρίως παράγοντες που εμποδίζουν την σωστή εκτίμηση της σχετικής συμπτωματολογίας: τα μυοσκελετικά προβλήματα που ουτως ή άλλως οδηγούν σε μειωμένη κινητικότητα των ασθενών, καθώς και η πνευμονική ίνωση που δυνατόν να συνυπάρχει.

Η αντιμετώπιση της ΑΠΥ αποτελεί ένα από τα δυσκολότερα προβλήματα στους ασθενείς με νοσήματα του Συνδετικού ιστού, κυρίως δε σε ασθενείς με Συστηματική Σκληροδερμία οι οποίοι και εμφανίζουν την μεγαλύτερη νοσηρότητα.<sup>4,5</sup> Η χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοειδών ή/και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σαν θεραπεία της ΑΠΥ per se δεν ενδείκνυται, αν και η αντιμετώπιση ενδεχόμενης πνευμονικής ίνωσης που συνυπάρχει επιβάλλεται. Τα φάρμακα που κατείχαν έως πρόσφατα την πρωταρχική θέση στην αντιμετώπιση της ΑΠΥ ήταν τα αγγειοδιασταλτικά και κυρίως οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου όπως η νιφεδιπίνη,<sup>5</sup> η οποία αναμφίβολα ελαττώνει τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, και μάλιστα η δράση της είναι σημαντικά ισχυρότερη σε σύγκριση με την καптоρίλη, σε ασθενείς που δεν έχουν όμως ακόμη σοβαρή πνευμονική υπέρταση.<sup>6</sup> Τα φάρμακα αυτά αντεδεικνύονται σε ασθενείς με δεξιό καρδιακό ανεπάρκεια.

Η οξυγονοθεραπεία και τα διουρητικά σε ασθενείς με υποξυγοναιμία, η/και ελαττωμένο κλάσμα εξωθίσεως της αριστεράς κοιλίας, αντίστοιχα, είναι απαραίτητα σε προχωρημένα στάδια. Επίσης, οι ασθενείς με σοβαρή ΑΠΥ με ή χωρίς, θρομβοκυττάρωση χρή-

ζουν συνεχούς αντιπηκτικής θεραπείας.

Νεώτερα φάρμακα, και μάλιστα σε συνδυασμένη χορήγηση (ΠΙΝΑΚΑΣ) έχουν τα τελευταία χρόνια βελτιώσει σημαντικά την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΑΠΥ λειτουργικού σταδίου III και IV, και έχουν ουσιαστικά αλλάξει την πρόγνωση των ασθενών.<sup>5</sup> Η παρεντερική χορήγηση ή η εισπνεόμενη χορήγηση αναλόγων της προστακυκλίνης χρησιμοποιείται ήδη με επιτυχία.<sup>7</sup> Θεαματική υποχώρηση της ΑΠΥ παρατηρείται επίσης με την από του στόματος χορήγηση του, πρώτου από την τάξη των φαρμάκων αυτών, αγωνιστή του υποδοχέα της ενδοθηλίνης bosenta.<sup>8,9</sup> Η χορήγηση bosentan ειδικά στην Συστηματική Σκληροδερμία βελτιώνει σημαντικά την απόσταση βόδισης των ασθενών, επιβραδύνει την κλινική επιδείνωση και ενδεχομένως βελτιώνει την πρόγνωση των ασθενών μακροπρόθεσμα.<sup>10-12</sup> Τα ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας αυτής σε ΑΠΥ στα πλαίσια Συστηματικής Σκληροδερμίας ίσως συνδέονται σε συνολικότερη βελτίωση της λειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου.<sup>13</sup> Αν και μακρότερος χρόνος παρακολούθησης είναι απαραίτητος, πιθανώς το bosentan θα αποτελέσει την θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με νοσήματα του Συνδετικού ιστού και ΑΠΥ.<sup>5</sup>

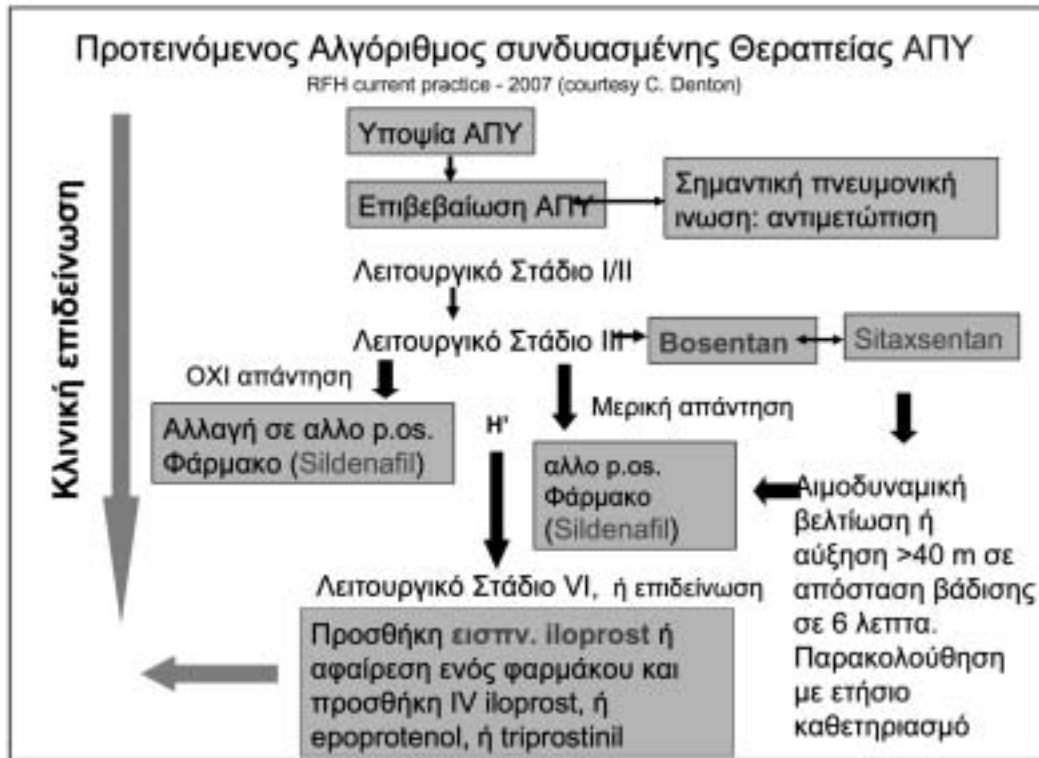
Ακόμη, γίνονται μελέτες για τη χορήγηση σιντεναφίλης η οποία προκαλεί αγγειοδιαστολή και βελτιώνει τα αέρια αίματος σε ασθενείς με βαριά πνευμονική ίνωση και δευτεροπαθή υπέρταση.<sup>14</sup> Η μεταμόσχευση πνεύμονα αποτελεί την τελική λύση για αυτούς τους ασθενείς, αλλά η σχετική εμπειρία είναι ακόμη μικρή.<sup>15</sup>

Συμπερασματικά, η έγκαιρη διάγνωση της ΑΠΥ σε ασθενείς με νοσήματα του Συνδετικού ιστού είναι κρίσιμη, η δε χορήγηση των νέων φαρμάκων είναι επιβεβλημένη και θα πρέπει προς το παρόν να γίνεται βάσει θεραπευτικού αλγορίθμου (ΠΙΝΑΚΑΣ). Αν και περισσότερα στοιχεία από την χρήση των νεωτέρων φαρμάκων αναμένονται, η αισιοδοξία για την καλύτερη έκβαση των ασθενών με ΑΠΥ είναι πλέον σήμερα δικαιολογημένη.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wigley FM, Lima JA, Mayes M et al. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum* 2005;52:2125-32
2. Mukerjee D, St George D, Knight C et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004;43:461-6
3. Kawut SM, Taichman DD et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003;123:344-50
4. Denton CP, Black CM, Abraham DJ. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:134-44
5. Charles C, Clements P, Furst DE. Systemic sclerosis: Hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet* 2006;367:1683-91
6. Sfikakis PP, Kyriakidis M, Vergos K, et al. Cardiopulmonary hemodynamics in Systemic Sclerosis and response to nifedipine and captopril. *Am J Med* 1991; 90: 539-46
7. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322-9
8. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2001; 358:1119-23.
9. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346:896-903.
10. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1336-40
11. Girgis RE, Mathai SC, Krishnan JA, Wigley FM, Hassoun PM. Long-term outcome of bosentan treatment in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1626-31
12. Joglekar A, Tsai FS, McCloskey DA, Wilson JE, Seibold JR, Riley DJ. Bosentan in pulmonary hypertension secondary to scleroderma. *J Rheumatol* 2006;33:61-8
13. Sfikakis PP, Papamichael C, Stamatelopoulos KS, et al. Improvement of vascular endothelial function by the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1985-91
14. Garg N, Sharma MK, Sinha N. Role of oral sildenafil in severe pulmonary arterial hypertension: clinical efficacy and dose response relationship. *Int J Cardiol* 2007;120:306-13
15. Schachna L, Medsger TA Jr, Dauber JH et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:3954-61

Πίνακας



## Ο ΠΝΕΥΜΩΝ ΣΤΑ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

**Γεώργιος Η. Τζελέπης**

Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών Τμήμα Παθολογικής Φυσιολογίας

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα νοσήματα του συνδετικού ιστού περιλαμβάνουν μια ανομοιογενή ομάδα φλεγμονωδών νοσημάτων αυτοανόσου αιτιολογίας στα οποία η προσβολή του αναπνευστικού είναι ιδιαίτερα συχνή και να αφορά ένα ή περισσότερα τμήματα όπως το πνευμονικό παρέγχυμα, τον υπεζωκότα, το αγγειακό σύστημα, τους αεραγωγούς ή τους αναπνευστικούς μύες (Πίνακας 1). Η συχνότητα προσβολής, κλινική βαρύτητα, πρόγνωση, και θεραπεία διαφέρουν ανάλογα με την υποκείμενη νόσο και το τμήμα του αναπνευστικού συστήματος που προσβάλλεται. Από όλες τις επιπλοκές του αναπνευστικού συστήματος, ιδιαίτερη κλινική σημασία έχουν οι διάμεσες πνευμονοπάθειες και η πνευμονική υπέρταση. Σκοπός της σύντομης ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει τις τελευταίες εξελίξεις που αφορούν την προσβολή πνευμόνων στα νοσήματα του συνδετικού ιστού και ιδίως ότι αφορά τις διάμεσες πνευμονοπάθειες και την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.

### ΔΙΑΜΕΣΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Οι διάμεσες πνευμονοπάθειες αποτελούν ένα σημαντικό θεραπευτικό πρόβλημα κυρίως στο σκληρόδερμα, την πολυμυοσίτιδα/δερματομυοσίτιδα (ΠΜ/ΔΜ), τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τη μικτή νόσο του συνδετικού ιστού (ΜΝΣΙ), και ολιγότερο συχνά στο σύνδρομο Sjögren, και τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ). Ο συχνότερος τύπος διάμεσης πνευμονοπάθειας είναι η μη ειδική διάμεση πνευμονία (non-specific interstitial pneumonia, NSIP), ιδιαίτερα στο σκληρόδερμα και την ΠΜ/ΔΜ, επηρεάζοντας σε μεγάλο βαθμό τη νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών αυτών. Ακολουθούν κατά συχνότητα εμφάνισης ο τύπος της συνήθους διάμεσης πνευμονίας (usual interstitial pneumonia, UIP) στη σκληροδερμία, στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στην ΠΜ/ΔΜ, η λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονοπάθεια στο σύνδρομο Sjögren και πιο σπάνια στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η εκτεταμένη βλάβη των κυψελίδων κυρίως στον ΣΕΛ και στην ΠΜ/ΔΜ και σπανιότερα η αποφολιδωτική διάμεση πνευμονοπάθεια.

Στη σκληροδερμία, η πνευμονική ίνωση ανευρίσκεται σε ένα ποσοστό 80% των ασθενών. Ιστολογικά, υπερτερεί ο τύπος της μη-ειδικής διάμεσης πνευμονίας (NSIP), ενώ σε ένα μικρότερο ποσοστό απαντάται η συνήθης διάμεση πνευμονία (UIP). Κλινικά, ο τύπος της μη ειδικής διάμεσης πνευμονίας έχει πιο μακρά πορεία και σχετικά μικρότερη επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας.

Στις φλεγμονώδεις μυοπάθειες, οι πνευμονικές εκδηλώσεις απαντώνται περίπου στο 45% των ασθενών και αποτελούν την πιο συχνή αιτία θανάτου. Συνήθως πρόκειται για διάχυτη πνευμονοπάθεια, ως και στο 32% των ασθενών. Η εικόνα που παρουσιάζει είναι όμοια με αυτή της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης. Συχνά μπορεί να εμφανιστεί ραγδαία, ταχέως εξελισσόμενη οξεία πνευμονίτιδα με διάχυτη κυψελιδική καταστροφή. Επίσης είναι δυνατό να υπάρξει και εικόνα αποφρακτικής βρογχιολίτιδας με οργανωμένη πνευμονία (BOOP). Σε μία σειρά 70 ασθενών που υποβλήθηκαν σε βιοψία πνεύμονα το 82% των ασθενών είχαν εικόνα μη ειδικής διάμεσης πνευμονοπάθειας. Ανοσολογικές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας αντισωμάτων έναντι της συνθετάσης του αμινοακυλ-τρανσφερ-ριβονουκλεϊκού οξέος, των φλεγμονωδών μυοπαθειών και της διάμεσης πνευμονοπάθειας. Από αυτά τα αντισώματα, τα Jo-1 είναι τα πιο συχνά και εμφανίζονται στο 50 ως 100% των περιστατικών φλεγμονώδους μυοπάθειας και διάμεσης πνευμονοπάθειας, σε αντίθεση με λιγότερο από 5% των ασθενών χωρίς πνευμονοπάθεια.

Η υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία θώρακος είναι μία πολύ ευαίσθητη μέθοδος για τη διάγνωση παρεγχυματικής προσβολής των πνευμόνων σε ασθενείς με σκληρόδερμα ή ΠΜ/ΔΜ. Τα συνήθη ευρήματα είναι εκείνα της 'θολής υάλου' σε περιοχές ενεργού κυψελιδικής και προοδευτικής περιοριστικής νόσου. Η καλύτερη όμως μέθοδος πρώιμης διάγνωσης της προσβολής των πνευμόνων και παρακολούθησης της αναπνευστικής λειτουργίας, ιδία των ασθενών με σκληρόδερμα, είναι οι μετρήσεις της αναπνευστικής λειτουργίας.

Μελέτες της τελευταίας δεκαετίας έδειξαν ότι η θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη είναι δυνατό να βελτιώσει ή τουλάχιστον να σταθεροποιήσει την πνευμονική λειτουργία σε ασθενείς με σκληρόδερμα και πνευμονική ίνωση. Η βελτίωση αφορά κυρίως την δυναμικά εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα (FVC) και κατά δεύτερο λόγο τη διάχυση πνευμόνων (DLCO). Στην πρόσφατη πολυκεντρική τυχαίοποιημένη μελέτη, η από του στόματος χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης για διάστημα ενός έτους συνοδεύτηκε από μικρή βελτίωση της FVC, μείωση της δύσπνοιας, και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με σκληρόδερμα και πνευμονική ίνωση. Στην πλειονότητα των μελετών η ενδοφλέβια χορήγηση της κυκλοφωσφαμίδης είχε λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με την από του στόματος χορήγηση, ενώ από την άλλη μεριά η διακοπή της θεραπείας με κυκλοφωσφαμίδη, σχεδόν πάντα, συνοδεύεται από επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Σε αναδρομικές μελέτες επίσης βρέθηκε ότι η θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη από του στόματος βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών με σκληρόδερμα και διάμεση πνευμονοπάθεια.

Η ιδανική θεραπεία των διαμέσων πνευμονοπαθειών στην ΠΜ/ΔΜ είναι άγνωστη, από τη στιγμή που δεν υπάρχουν δεδομένα από μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες. Από τα μέχρι τώρα δεδομένα η πρώτη γραμμή θεραπείας είναι τα κορτικοστεροειδή, όπως και στη μυοσίτιδα χωρίς διάμεση πνευμονοπάθεια. Αρχικά συστήνεται η χορήγηση πρεδνιζολόνης σε δοσολογία 0,75-1 mg/kg/μέρα για 6 ως 8 εβδομάδες και στη συνέχεια σταδιακή μείωση.

Επειδή η χορήγηση κορτικοστεροειδών συνοδεύεται από πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες, προτείνεται η χορήγηση και άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων. Τα πλέον συχνά ανοσοκατασταλτικά είναι η κυκλοφωσφαμίδη, η κυκλοσπορίνη Α, η αζαθειοπρίνη, και η μεθορεξάτη. Υψηλές δόσεις μεθυλ-πρεδνιζολόνης σε συνδυασμό με ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη επίσης χορηγείται σε ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη διάμεση πνευμονοπάθεια. Γενικά, το ποσοστό ασθενών που απαντά στην θεραπεία είναι σχετικά μικρό ενώ πιστεύεται ότι το ποσοστό αυξάνει όταν η θεραπεία χορηγείται πρώιμα, πριν δηλαδή την εγκατάσταση μη αναστρέψιμων βλαβών. Η πορεία των ασθενών θα πρέπει να εκτιμάται συχνά με τη χρήση αξονικής τομογραφίας και των δοκιμασιών πνευμονικής λειτουργίας. Δεν είναι πλήρως γνωστή η ολική διάρκεια χορήγησης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στους ασθενείς αυτούς. Συνήθως, η διάρκεια της θεραπείας καθορίζεται από το μέγεθος της ανταπόκρισης και την ύπαρξη τοξικών επιπλοκών. Γενικά, εάν αρχικά χρησιμοποιηθεί κυκλοφωσφαμίδη σαν θεραπεία εφόδου, αυτή θα πρέπει να αντικαθίσταται με ένα λιγότερο τοξικό φάρμακο όπως αζαθειοπρίνη.

**ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ**

Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) είναι μια σοβαρή και συχνά θανατηφόρος επιπλοκή των νοσημάτων του συνδετικού ιστού. Χαρακτηρίζεται από αύξηση της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας άνω των 25 mmHg στην ηρεμία ή άνω των 30 mmHg σε άσκηση, σε συνδυασμό με φυσιολογική πίεση ενοσφίνωσης και φυσιολογική ή ελαττωμένη καρδιακή παροχή. Η ΠΑΥ είναι δυνατόν να συνυπάρχει με διάμεση πνευμονοπάθεια ή να αποτελεί τη μόνη πνευμονική επιπλοκή. Από τα νοσήματα του συνδετικού ιστού, η σκληροδερμία, η μικτή νόσος του συνδετικού ιστού και ο ΣΕΛ κυρίως συνοδεύονται από ΠΑΥ. Στην σκληροδερμία, ο επιπολασμός της ΠΑΥ, με βάση αιμοδυναμικές μελέτες, είναι περίπου 12-15%, ενώ στη μικτή νόσο του συνδετικού ιστού ανέρχεται περίπου σε 20-30% και στον ΣΕΛ σε ποσοστό 5-15%. Σπάνια, η ΠΑΥ είναι δυνατόν να υπάρχει σαν επιπλοκή στην ρευματοειδή αρθρίτιδα, την ΠΜ/ΔΜ ή το πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren.

Η ΠΑΥ είναι μια σημαντική αιτία θανάτου στα νοσήματα του συνδετικού ιστού. Στο σκληρόδερμα για παράδειγμα η τριετής επιβίωση μετά τη διάγνωση είναι χειρότερη από αυτήν της ιδιοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης που υπολογίζεται περίπου στο 48%.

Η παθογένεια της ΠΑΥ παραμένει άγνωστος. Από ιστολογικής απόψεως, υπάρχουν ευρήματα ίδια με αυτά της ιδιοπαθούς ΠΑΥ, όπως υπερτροφία-υπερπλασία όλων των αγγειακών χιτώνων. Πλεξοειδείς βλάβες, που σχηματίζονται από πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων ως και αύξηση του αριθμού των λείων μυικών ινών είναι δυνατόν να συνυπάρχουν. Τα ευρήματα αυτά είναι σύμφωνα με την άποψη ότι η ΠΑΥ είναι μια πάθηση στην οποία σημαντικό ρόλο παίζει ο πολλαπλασιασμός των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η πρόσφατη συσχέτιση του μεταλλάξεων του BMPR-2, ενός μορίου της υπερκοινογένειας TGF το οποίο εμπλέκεται στον πολλαπλασιασμό και απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, με την οικογενή ΠΑΥ ενισχύει την άποψη αυτή. Σε ασθενείς με νοσήματα συνδετικού ιστού, η φλεγμονή, μέσω επαγωγής κυταροκινών και αυξητικών παραγόντων, και οι μικροθρομβώσεις στα πνευμονικά αγγεία είναι πιθανόν παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης.

Από διαγνωστικής απόψεως, η υπερηχοκαρδιογραφία είναι μια χρήσιμη εξέταση σε ασθενείς με υποψία ΠΑΥ και πρέπει να γίνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα (κάθε 12 μήνες) σε ασθενείς με σκληρόδερμα, ή μικτή νόσο του συνδετικού ιστού.

Στην πλειονότητα των ασθενών με ΠΑΥ ή θεραπεία βασίζεται στη χρήση αναλόγων προστακυκλίνης, ανταγωνιστών ενδοθηλίνης ή ανταγωνιστών της φωσφοδιεσταράσης-5. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων και της ικανότητας για άσκηση σε ασθενείς που έλαβαν ένα ή περισσότερα από τα παραπάνω φάρμακα.

**Πίνακας 1**

Τύπος προσβολής αναπνευστικού συστήματος στα νοσήματα συνδετικού ιστού

Τύπος προσβολής	ΡΑ	ΣΕΛ	ΠΜ/ΔΜ	ΣΣ	Σκλ	ΜΝΣΙ
Πλευρίτιδα	++	+++	+	+	+	+
Διάμεση πνευμ/θεια	++	+	+++	++	+++	++
Πνευμονική υπέρταση	+	++	+	-	+++	++
Αεραγωγοί	++	-	+	++	-	-
Κυψ. αιμορραγία	-	++	-	-	-	+

ΡΑ=ρευματοειδής αρθρίτιδα, ΣΕΛ=συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ΠΜ/ΔΜ=πολυμυοσίτιδα/δερματομυοσίτιδα, ΣΣ=σύνδρομο Sjogren's, Σκλ=σκληρόδερμα, ΜΝΣΙ=μικτή νόσος συνδετικού ιστού, +++=μεγαλύτερη συχνότητα, +=μικρότερη συχνότητα, (-)=σπάνια πνευμονική προσβολή



---

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

---

1. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. *Allergy*. 2005;60:715-34
2. Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* (in press).
3. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med*. 2005;118:2-10.
4. Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Ziakas PD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Tzelepis GE. Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Rheum*. 2006; 15:598-602.
5. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:1583-1590.
6. Fathi M., Lundberg I. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Cur Opin in Rheumat*, 2005,17:701-706.
7. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al: Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: 1182-85.
8. White B, Moore WC, Wigley FM et al. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med*. 2000;132:947-954.
9. Kameda H., Nagasawa H., Ogawa H., et al. Combination therapy with corticosteroids, Cyclosporin A and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2005;32:1719-26.
10. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2655-66.
11. Marie I, Hachulla E, Chérin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2002; 47:614-22.
12. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351:1655-65.
13. Hoyer MM. Pulmonary hypertension in collagen vascular disease. *Eur Respir J*. 2002;19:571-6.
14. Avouac J, Wipff J, Kahan A, Allanore Y Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2007 [Epub ahead of print].
15. Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2006;130:182-9.

## ΗΠΑΡ - ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ

### Δημήτριος Βασιλόπουλος

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας - Ρευματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών Ιπποκράτειο ΓΝΑ

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ήπαρ αποτελεί ένα συχνό όργανο στόχο των συστηματικών ρευματικών παθήσεων<sup>1,2</sup> ενώ διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας αποτελούν συχνές παρενέργειες της χορήγησης αντιρευματικών φαρμάκων.<sup>3,4</sup> Επιπρόσθετα, σε αρκετές περιπτώσεις μια σειρά από ηπατικές παθήσεις (ιογενείς, αυτοάνοσες, μεταβολικές, γενετικές, νεοπλασματικές, αγγειακές) μπορεί να συνυπάρχουν με τις ρευματικές παθήσεις. Η διαφορική διάγνωση της ηπατικής δυσλειτουργίας από τον ρευματολόγο είναι κριτική για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή της.

Στο κεφάλαιο αυτό θα ανασκοπηθούν οι πιο συχνές ρευματικές παθήσεις που εκδηλώνονται με ηπατική προσβολή, οι ηπατικές παθήσεις που συσχετίζονται με ρευματικές νόσους καθώς και τα αντιρευματικά φάρμακα που προκαλούν ηπατική βλάβη (Πίνακας 1).

#### A. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Οι ρευματικές παθήσεις που συχνότερα συνοδεύονται από ηπατική συμμετοχή είναι ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος (ΣΕΛ), το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ), η νόσος του Still και οι συστηματικές αγγειίτιδες (Πίνακας 1). Συχνά ηπατικές παθήσεις όπως η πρωτοπαθής χολική κίρρωση (ΠΧΚ) ή η αυτοάνοση ηπατίτιδα συνυπάρχουν με συστηματικές ρευματικές παθήσεις όπως το σύνδρομο Sjögren και ο ΣΕΛ.

##### 1. Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος

Διαταραχή των ηπατικών βιοχημικών εξετάσεων παρατηρείται στο 25 - 50 % των ασθενών με ΣΕΛ κατά τη διάρκεια της ζωής τους.<sup>5</sup> Στη πλειοψηφία τους (~ 2/3 των περιπτώσεων), η αύξηση των ηπατικών ενζύμων (ηπατοκυτταρικών ή/και χολοστατικών) οφείλεται στην χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή (Πίνακας 2).

Σπανιότερα, η αύξηση των ηπατικών ενζύμων συμβαδίζει με την ενεργότητα της νόσου και οφείλεται στην παρουσία ηπατικής φλεγμονής που σχετίζεται άμεσα με τον ΣΕΛ (lupoid hepatitis).<sup>6</sup> Η συχνότητά της στον γενικό πληθυσμό των ασθενών με ΣΕΛ δεν έχει επαρκώς μελετηθεί αλλά έχει υπολογισθεί ότι είναι περίπου 3%.<sup>6</sup> Η νόσος χαρακτηρίζεται από ήπια αύξηση των αμινοτρανσφερασών (AST/ALT, <10x) και ιστολογικά από μια ήπια λοβώδη φλεγμονή που σπάνια εξελίσσεται σε κίρρωση. Η πάθηση αυτή πρέπει να διακρίνεται από την αυτοάνοση ηπατίτιδα με την οποία έχουν θετικές κοινές ορολογικές δοκιμασίες (αντιπυρηνικά αντισώματα-ANA, αντισώματα έναντι λειών μυικών ινών-SMA, υπεργαμμασφαιριναιμία).<sup>7</sup> Η αυτοάνοση ηπατίτιδα είναι μια σοβαρή, προοδευτικά επιδεινούμενη ηπατική νόσος, που χωρίς άμεση θεραπευτική αγωγή οδηγεί σε κίρρωση και αυξημένη θνησιμότητα.<sup>7</sup> Η διάκριση των δύο παθήσεων βασίζεται κυρίως στην ιστολογική εξέταση του ήπατος, η οποία σε ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα, εμφανίζει τη χαρακτηριστική εικόνα της πυλαίας φλεγμονής, με συνυπάρχουσα διαβρωτική νέκρωση (piecemeal necrosis) και διήθηση από λεμφοκύτταρα και πλάσματοκύτταρα.<sup>8</sup> Σε ορισμένες μελέτες, έχει βρεθεί αυξημένη συχνότητα των αντισωμάτων έναντι της ριβονουκλεοπρωτεΐνης Ρ (anti-ribosomal P) σε ασθενείς με ηπατίτιδα σχετιζόμενη με ΣΕΛ ενώ ανευρίσκονται σπάνια σε ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα.<sup>8</sup> Η ειδικότητα των αντι-ribosomal P αντισωμάτων για την ηπατίτιδα σχετιζόμενη με ΣΕΛ δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, μια και είναι γνωστό ότι τα αντισώματα αυτά ανευρίσκονται περίπου στο 10-20% των ασθενών με ΣΕΛ και συσχετίζονται με προσβολή του ΚΝΣ, πρόωπη έναρξη και ενεργότητα της νόσου.<sup>8</sup>

Σπανιότερες μορφές ηπατικής προσβολής σε ασθενείς με ΣΕΛ, περιλαμβάνουν θρομβωτικές παθήσεις των ηπατικών φλεβών (σύνδρομο Budd-Chiari, κυρίως σε ασθενείς με δευτεροπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο) ή των μικρότερων ενδοηπατικών φλεβιδίων (φλεβοσποφρακτική νόσος του ήπατος) και την εστιακή οζώδη υπερπλασία.<sup>5</sup>

##### 2. Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Η προσβολή του ήπατος σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές) κυρίως εκδηλώνεται με τη μορφή του συνδρόμου Budd-Chiari.<sup>9</sup> Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από θρόμβωση των ηπατικών φλεβών ή/και της ενδοηπατικής μοίρας της κάτω κοίλης φλέβας. Η θρόμβωση των ηπατικών φλεβών σε αυτή την ομάδα των ασθενών έχει συνήθως υποξεία κλινική έναρξη και αποτελεί τη πρώτη εκδήλωση της νόσου (65%).<sup>9</sup> Κλινικά εκδηλώνεται με άλγος του δεξιού υποχονδρίου με συνοδό κοιλιακή διάταση ενώ αντικειμενικά διαπιστώνεται ηπατομεγαλία, ασκίτης και ίκτερος.<sup>9</sup> Εργαστηριακά συχνή είναι η παρουσία θρομβοπενίας (60%) ενώ η διάγνωση τίθεται απεικονιστικά με υπερηχογράφημα Doppler και μαγνητική ή επεμβατική αγγειογραφία των ηπατικών φλεβών. Η νόσος μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη οξείας ηπατικής ανεπάρκειας ή προοδευτικά εγκαθιστούμενης κίρρωσης. Η ταχεία διάγνωση του συνδρόμου και η άμεση έναρξη αντιπηκτικής αγωγής συνοδεύεται από ευνοϊκή εξέλιξη.

### 3. Ρευματοειδής αρθρίτιδα - Νόσος Still

Αν και αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων παρατηρούνται στο 18-50% των ασθενών με ΡΑ, η ίδια η πάθηση σπάνια ενοχοποιείται για αυτές τις διαταραχές (~ 6%).<sup>1</sup> Συνήθως ανιχνεύεται αύξηση των χολοστατικών ενζύμων όπως η αλκαλική φωσφατάση (ALP) και η γGT ενώ η ιστολογική εξέταση του ήπατος δείχνει συνήθως ήπιες μη ειδικές αλλοιώσεις (αντιδραστική ηπατίτιδα, λιπώδη διήθηση). Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, αποδίδονται στη χορήγηση των αντιρευματικών φαρμάκων ή σε συνυπάρχουσες ηπατικές παθήσεις (μεταβολικές, ιογενείς, λιπώδη διήθηση).

Η νόσος του Still των ενηλίκων χαρακτηρίζεται από ηπατοκυτταρική βλάβη (↑ AST/ALT) στο 75% των περιπτώσεων ενώ ηπατομεγαλία παρατηρείται στο 40% των ασθενών.<sup>10</sup> Η αύξηση αυτή των ηπατικών ενζύμων περιλαμβάνεται στα ελάσσονα κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου που έχουν προταθεί από τους Yamaguchi και συν. Η ιστολογική εξέταση του ήπατος δεν παρέχει παθογνωμονικά ευρήματα για τη διάγνωση της νόσου του Still και δεν προτείνεται σαν διαγνωστικό μέσο. Συνήθως παρατηρείται πυλαία διήθηση από μονοκύτταρα και σπανιότερα ηπατική νέκρωση. Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί περιπτώσεις μαζικής ηπατικής νέκρωσης και ηπατικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με νόσο του Still με αυξημένη θνησιμότητα.<sup>11</sup> Η έγκαιρη διάγνωση της νόσου και η έναρξη της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής κρίνονται επιτακτικές για τη πρόληψη παρόμοιων επιπλοκών.

### 4. Αγγειίτιδες

Η ηπατική προσβολή σε ασθενείς με αγγειίτιδες είναι σπάνια. Οι αγγειίτιδες που συχνότερα εμφανίζουν διαταραχές της ηπατικής βιοχημείας περιλαμβάνουν την γιγαντοκυτταρική αγγειίτιδα, τη νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet, την οζώδη πολυαρτηρίτιδα και την κρουσφαιριναιμική αγγειίτιδα.

#### α. Γιγαντοκυτταρική αγγειίτιδα

Η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα συνοδεύεται από αύξηση των χολοστατικών ενζύμων (ALP/γGT) στο 20-35% των περιπτώσεων.<sup>12</sup> Σε μια πρόσφατη μελέτη των Gonzalez-Gay και συν. η αύξηση της ALP εμφανιζόταν πιο συχνά σε άτομα με συστηματικές εκδηλώσεις, πυρετό, θρομβοκυττάρωση, αναιμία, υπολευκωματιναιμία και αυξημένες τιμές ΤΚΕ, ενδεικτικές μιας έντονης συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης.<sup>12</sup> Η βιοψία του ήπατος δείχνει μη ειδικές αλλοιώσεις, κοκκιώματα, διήθηση από λεμφοκύτταρα ή σπανιότερα ηπατοκυτταρική νέκρωση.<sup>13</sup> Συνήθως οι αυξήσεις αυτές των ηπατικών ενζύμων είναι παροδικές και υποχωρούν με την έναρξη της αγωγής με κορτικοειδή.

#### β. Νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet

Η συνήθης μορφή προσβολής του ήπατος σε ασθενείς με νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet είναι αυτή του συνδρόμου Budd-Chiari που συχνά συνοδεύεται και από θρόμβωση της πυλαίας ή/και της κάτω κοίλης φλέβας. Σε μεγάλες σειρές ασθενών με τη νόσο, η συχνότητα της εμφάνισης του συνδρόμου Budd-Chiari κυμαίνεται μεταξύ 1-3%.<sup>14,15</sup> Οι θρομβώσεις αυτές εμφανίζονται συχνότερα σε άνδρες και έχουν κακή πρόγνωση.

#### γ. Οζώδης πολυαρτηρίτιδα

Η οζώδης πολυαρτηρίτιδα είναι η συχνότερη μορφή αγγειίτιδας που προσβάλλει το γαστρεντερικό σύστημα, κυρίως με τη μορφή της αγγειίτιδας των μεσεντερικών αρτηριών που οδηγεί σε ισχαιμία και νέκρωση του εντέρου καθώς και στη ρήξη αγγειακών ανευρυσμάτων.<sup>16,17</sup> Προσβολή του γαστρεντερικού έχει αναφερθεί στο 50% των ασθενών με οζώδη πολυαρτηρίτιδα και συνοδεύεται από κακή πρόγνωση.<sup>16</sup> Η ηπατική προσβολή κυρίως με τη μορφή θρόμβωσης ή ανευρυσμάτων της ηπατικής αρτηρίας που οδηγούν στη δημιουργία ηπατικών εμφράκτων, αιμορραγία από ρήξη των ανευρυσματικών αγγείων και ηπατική ανεπάρκεια έχουν περιγραφεί σπάνια σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>18</sup> Η διάγνωση της αγγειακής προσβολής τίθεται με απεικόνιση του ήπατος (υπερηχογράφημα, CT, MRI του ήπατος) και των ηπατικών αρτηριών (μαγνητική, επεμβατική αγγειογραφία).<sup>19</sup> Η έγκαιρη έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής βοηθά στη πρόληψη των θανατηφόρων επιπλοκών της νόσου.

Σε λιγότερο από 10% των ασθενών με οζώδη πολυαρτηρίτιδα ανευρίσκεται υποκείμενη HBV λοίμωξη, που μπορεί να ευθύνεται για άνοδο των αμινοτρανσφερασών σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>17</sup> Η ανίχνευση του HBsAg βοηθά στην άμεση διάγνωση της HBV λοίμωξης.

#### δ. Κρουσφαιριναιμική αγγειίτιδα

Οι διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας που εμφανίζονται σε αυτή τη νόσο, οφείλονται σχεδόν αποκλειστικά στην υποκείμενη χρόνια ηπατίτιδα C.<sup>20</sup>

### B. ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΗΠΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Σε αρκετές περιπτώσεις ρευματικών παθήσεων που εμφανίζουν διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, η ηπατική προσβολή δεν οφείλεται στην υποκείμενη ρευματική νόσο, αλλά αποτελεί εκδήλωση μιας πρωτοπαθούς αυτοάνοσης ηπατοπάθειας που σχετίζεται με την ρευματική νόσο. Οι αυτοάνοσες ηπατοπάθειες που συσχετίζονται με ρευματικές νόσους είναι κυρίως η ΠΧΚ και σπανιότερα η αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΣΕΛ, σύνδρομο Sjögren).<sup>12</sup>

Η ΠΧΚ είναι μια χρόνια αυτοάνοση ηπατοπάθεια που προσβάλλει κυρίως γυναίκες και χαρακτηρίζεται από αύξηση των χολοστατικών ενζύμων (ALP/γGT), χαρακτηριστικές αλλοιώσεις στη βιοψία ήπατος (πυλαία φλεγμονή, βλάβη των ενδοηπατικών χοληφόρων) και παρουσία των αντιμυοχονδριακών αντισωμάτων (AMA, 95%).<sup>21</sup> Η ΠΧΚ έχει περιγραφεί σε ασθενείς με σύνδρομο Sjögren (3-8%),<sup>22,23</sup> συστηματική σκληροδερμία (κυρίως στη περιορισμένη μορφή, 8%)<sup>24</sup> και σπάνια σε μυοσίτιδες.<sup>1</sup> Κατά τον αρχικό διαγνωστικό έλεγχο ασθενών με τις παραπάνω ρευματικές παθήσεις, η παρουσία των AMA πρέπει να ερευνηθεί και αποτελεί μια εξέταση με αυξημένη ειδικότητα για τη διάγνωση υποκείμενης ΠΧΚ.

**Γ. ΑΝΤΙΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΗΠΑΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ**

Η ηπατοτοξικότητα αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου από φάρμακα και απόσυρσης φαρμάκων μετά τη κυκλοφορία τους.<sup>3</sup> Η συχνότητα της φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας είναι συνήθως μικρή (1:10,000-1:100,000) και δεν μπορεί να εκτιμηθεί κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με μικρό αριθμό ασθενών. Η ηπατοτοξική δράση των φαρμάκων διακρίνεται σε αυτή που προκαλεί “ηπατική βλάβη” (liver injury) και ορίζεται ως αύξηση της ALT > 3 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ULN) ή της ALP > 2x ULN και σε αυτή που προκαλεί : “ηπατική δυσλειτουργία” (impaired liver function) και ορίζεται ως αύξηση της ολικής και συνδεδεμένης χολερυθρίνης > 2x ULN.<sup>3</sup> Εργαστηριακά, η βλάβη διακρίνεται σε ηπατοκυτταρική (↑ALT > 3x ULN), χολοστατική (↑ALP > 2x ULN) και μικτή (↑ALT και ALP). Η χειρότερη πρόγνωση είναι αυτή της ηπατοκυτταρικής βλάβης με συνοδό ίκτερο (θνητότητα: 10-50%).<sup>3</sup>

Μια σειρά από αντιρευματικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη, έχουν δυνητική ηπατοτοξική δράση.<sup>4</sup> Στον Πίνακα 2 απεικονίζονται τα φάρμακα αυτά καθώς και η μορφή της ηπατοτοξικής βλάβης που προκαλούν.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας είναι συχνή στην καθημερινή ρευματολογική πράξη. Ο κλινικός ιατρός πρέπει ακολουθώντας τους κανόνες της σωστής κλινικής πράξης, να αποκλείσει υποκείμενες παθήσεις του ήπατος (ιογενείς, μεταβολικές, γενετικές), αυτοάνοσες ηπατοπάθειες που πιθανόν συσχετίζονται με την υποκείμενη ρευματική νόσο (ΠΧΚ, αυτοάνοση ηπατίτιδα), ηπατοτοξικότητα που σχετίζεται με λήψη αντιρευματικών φαρμάκων και τελικά, τη πιο σπάνια πιθανότητα, της ηπατικής βλάβης που σχετίζεται με την ίδια την ρευματική νόσο.

**Πίνακας 1**

ΜΟΡΦΕΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΒΟΛΗΣ ΣΤΙΣ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ		
Ρευματική νόσος	Ηπατική βλάβη σχετιζόμενη με τη ρευματική νόσο	Συσχετιζόμενη ηπατοπάθεια
ΣΕΛ	Ηπατίτιδα του ΣΕΛ (lupoid hepatitis) Σύνδρομο Budd-Chiari Φλεβοοφρακτική νόσος (Venooclusive disease-VOD) Εστιακή οζώδης υπερπλασία (Nodular regenerative hyperplasia)	Αυτοάνοση ηπατίτιδα (σπάνια)
Αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο	Σύνδρομο Budd-Chiari/θρόμβωση πυλαίας φλέβας	
Νόσος του Still	Ηπατοκυτταρική βλάβη (75%-Ηπατική ανεπάρκεια (σπάνια)	
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Χολοστατική βλάβη (σπάνια, ~6%)	
Σύνδρομο Sjögren		Πρωτοπαθής χολική κίρρωση (3-8%) Αυτοάνοση ηπατίτιδα (1%)
Συστηματική σκληροδερμία		Πρωτοπαθής χολική κίρρωση (8%)
Αγγειίτιδες		
- Ν. Αδαμαντιάδη-Behcet	Σύνδρομο Budd-Chiari/θρόμβωση πυλαίας φλέβας (1-3%)	
- Γιγαντοκυτταρική αρθρίτιδα	Χολοστατική συνδρομή (20-35%)	
- Οζώδης πολυαρθρίτιδα	θρόμβωση ηπατικών αρτηριών-Ηπατικά έμφρακτα	HBV λοίμωξη (<10%)
- Κρυσφαιριναιμική αγγειίτιδα		Χρόνια ηπατίτιδα C (90%)

Πίνακας 2

ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΝΤΙΡΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ		
Φάρμακο	Τύπος ηπατικής βλάβης	Σχόλια
NSAIDS	Ηπατοκυπαρική Χολοστασική Μικτή	Ήπια ↑ AST/ALT: 1-15%: Σοβαρή ηπατική βλάβη: < 0.1%
Αζαθειοπρίνη	Χολοστασική	Σπάνια (<0.1%)
Μεθοτρεξάτη	Ανάπτυξη ηπατικής ίνωσης	↑ AST/ALT: PA=7.5%, Ψωριασική αρθρίτιδα=14.5% Σοβαρή ίνωση/κίρρωση: Σπάνια (0.3-0.8%) Παράγοντες κινδύνου: ↑ BMI, μη συγχωρήγηση φυλλικού PA= ~ 5% (↑ >3x ALT)
Λεφλουονιμίδη	Ηπατοκυπαρική	Σπάνια
Κυκλοσπορίνη	Χολοστασική	Σπάνια
Σουλφασαλαζίνη	Ηπατοκυπαρική	Συνήθως στα πλαίσια συνδρόμου υπερευαισθησίας
Αλλοπουρινόλη	Ηπατοκυπαρική Χολοστασική Κοκκιματώδης	Συνήθως σε ηλικιωμένα άτομα με υποκείμενη νεφρική ανεπάρκεια/χρήση διουρητικών
Κορτικοειδή	Ηπατοκυπαρική	Σπάνια, με τη μορφή λιπώδους διήθησης (fatty liver)
Αντι-TNFα παράγοντες	Ηπατοκυπαρική	Σπάνια (συννότερη με ινφλιξimάμη?)

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004;63: 123-129.
- Youssef WI and Tavill AS. Connective tissue diseases and the liver. *J Clin Gastroenterol* 2002;35: 345-349.
- Navarro VJ and Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354: 731-739.
- Vassilopoulos D, Camisa C, Strauss RM. Selected drug complications and treatment conflicts in the presence of coexistent diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25: 745-777.
- Van Hoek B. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* 1996;48: 244-253.
- Kaw R, Gota C, Bennett A et al. Lupus-related hepatitis: complication of lupus or autoimmune association? Case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2006;51: 813-818.
- Manns MP and Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology* 2006;43: S132-S144.
- Tzioufas AG, Tzortzakis NG, Panou-Pomonis E et al. The clinical relevance of antibodies to ribosomal-P common epitope in two targeted systemic lupus erythematosus populations: a large cohort of consecutive patients and patients with active central nervous system disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59: 99-104.
- Espinosa G, Font J, Garcia-Pagan JC et al. Budd-Chiari syndrome secondary to antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001;80: 345-354.
- Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70: 118-136.
- Ott SJ, Baron A, Berghaus T et al. Liver failure in adult Still's disease during corticosteroid treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15: 87-90.
- Gonzalez-Gay MA, Lopez-Diaz MJ, Barros S et al. Giant cell arteritis: laboratory tests at the time of diagnosis in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84: 277-290.
- Bailey M, Chapin W, Licht H et al. The effects of vasculitis on the gastrointestinal tract and liver. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27: 747-782
- Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M et al. Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behcet's disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92: 858-862.
- Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003;82: 60-76.
- Levine SM, Hellmann DB, Stone JH. Gastrointestinal involvement in polyarteritis nodosa (1986-2000): presentation and outcomes in 24 patients. *Am J Med* 2002;112: 386-391.
- Stone JH. Polyarteritis nodosa. *JAMA* 2002;288: 1632-1639.
- Empen K, Jung MC, Engelhardt D et al. Successful treatment of acute liver failure due to polyarteritis nodosa. *Am J Med* 2002;113: 349-351.
- Holzknacht N, Gauger J, Helmberger T et al. Cross-sectional imaging findings in a case of polyarteritis nodosa with a ruptured hepatic artery aneurysm. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169: 1317-1319.
- Vassilopoulos D and Calabrese LH. Extrahepatic immunological complications of hepatitis C virus infection. *AIDS* 2005;19 Suppl 3: S123-S127.
- Kaplan MM and Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353: 1261-1273.
- Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1994;33: 745-748.
- Ramos-Casals M, Sanchez-Tapias JM, Pares A et al. Characterization and differentiation of autoimmune versus viral liver involvement in patients with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2006;33: 1593-1599.
- Zurgil N, Bakimer R, Moutsopoulos HM et al. Antimitochondrial (pyruvate dehydrogenase) autoantibodies in autoimmune rheumatic diseases. *J Clin Immunol* 1992;12: 201-209.



---

# Διάλεξη

---

Σάββατο, 15 Δεκεμβρίου 2007

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΕ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

## ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΗΣ ΑΥΧΕΝΙΚΗΣ ΜΟΙΡΑΣ ΤΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΣΤΗΛΗΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΟΡΟΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΣΠΟΝΔΥΛΟΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ

**Αναστασία Κ. Ζήκου**

Ακτινολόγος, Εργαστήριο Κλινικής Ακτινολογίας και Απεικόνισης Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ρόλος της απεικόνισης στην ανάδειξη των φλεγμονωδών αλλοιώσεων της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ) σε ασθενείς με οροαρνητικές σπονδυλοαρθρίτιδες και με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι σημαντικός. Τα όψιμα στάδια αυτών των αλλοιώσεων αναδεικνύονται σαφώς με τις κλασικές ακτινογραφίες. Η υπολογιστική τομογραφία δεν έχει ειδικό ρόλο στην απεικονιστική προσέγγιση των ασθενών διότι βοηθά στην εκτίμηση των όψιμων διαβρωτικών ή οστεοσκληρυντικών αλλοιώσεων της ΣΣ τις οποίες απεικονίζει εξ ίσου καλά η απλή ακτινογραφία. Η μαγνητική τομογραφία (ΜΤ) έχει ευαισθησία στην ανάδειξη των πρώιμων αλλοιώσεων γεγονός που έχει βελτιώσει τη διαγνωστική προσέγγιση των εξεταζομένων την τελευταία δεκαετία.

### 2. ΟΡΟΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΣΠΟΝΔΥΛΟΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ

Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ) αποτελεί πρότυπο των οροαρνητικών σπονδυλοαρθρίτιδων με γνωστά όψιμα απεικονιστικά ευρήματα όπως ο τετραγωνισμός των σπονδυλικών σωμάτων, η παραγωγή συνδεσμοφύτων, η αποπύκνωση των συνδέσμων, η αγκύλωση των αποφυσιακών αρθρώσεων και η ενθεσίτιδα. Η ΑΣ έχει χαρακτηριστικά απεικονιστικά ευρήματα αλλά όχι απαραίτητα παθολογικά γιατί παρόμοια εικόνα μπορούμε να δούμε στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Αντίθετα τα απεικονιστικά ευρήματα που συναντούμε στην ψωριασική αρθρίτιδα και στο σύνδρομο Reiter είναι ασύμμετρα με ενδιάμεσες φυσιολογικές περιοχές στην ΣΣ. Οι οροαρνητικές σπονδυλοαρθρίτιδες και συγκεκριμένα η ΑΣ έχουν τυπικά ευρήματα στην ΜΤ της ΣΣ στα πρώιμα στάδια της νόσου. Τα πρώιμα απεικονιστικά ευρήματα περιλαμβάνουν: σπονδυλίτιδα (Romanus lesion), σπονδυλοδισκίτιδα (Anderson lesion), αρθρίτιδα των αποφυσιακών αρθρώσεων, αρθρίτιδα των πλευροσπονδυλικών αρθρώσεων, κατάγματα της ΣΣ (non-inflammatory type of Anderson lesion) και ενθεσίτιδα (Εικόνες 1-3). Η αναγνώριση των πρώιμων απεικονιστικών ευρημάτων και διαφορική τους διάγνωση από εκφυλιστικές ή άλλες φλεγμονώδεις διαταραχές είναι σημαντική για την πρώιμη και πιο επιθετική θεραπευτική αντιμετώπιση.<sup>1-5</sup>

### 3. ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η κύρια θέση προσβολής της ΣΣ στη ΡΑ είναι η αυχενική μοίρα της ΣΣ (ΑΜΣΣ). Περισσότερο από το 48% των ασθενών με ΡΑ παρουσιάζουν φλεγμονώδεις αλλοιώσεις της ΑΜΣΣ. Οι τυπικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν στο επίπεδο Α1-Α2: εξάρθρωμα ατλαντοαξονικής άρθρωσης, διαβρώσεις οδοντοειδούς απόφυσης και rannus. Οι αλλοιώσεις στο κατώτερο τμήμα της ΑΜΣΣ περιλαμβάνουν: καταστροφή-αγκύλωση των αποφυσιακών αρθρώσεων και υπεξαρθήματα των σπονδυλικών σωμάτων (stepladder phenomenon). Οι απλές ακτινογραφίες είναι χρήσιμες στην απεικόνιση του εξαρθήματος της ατλαντοαξονικής άρθρωσης, των διαβρώσεων της οδοντοειδούς απόφυσης και των υπεξαρθημάτων των σπονδυλικών σωμάτων. Η ΜΤ επιτρέπει την ανάδειξη της κατάστασης του rannus (αγγειοβριθής, λιγότερο αγγειοβριθής, ινώδης) και τη σχέση του με ζωτικές δομές όπως ο νωπιαίος μυελός (Εικόνες 4-6). Η αναγνώριση των ανωτέρω απεικονιστικών ευρημάτων είναι σημαντική για την καλή θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών.<sup>6-12</sup>

Τα απεικονιστικά ευρήματα προσβολής της ΣΣ σε ασθενείς με ΡΑ και με οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες χρειάζεται να διαφοροδιαγνωσθούν από την εκφυλιστική νόσο της ΣΣ, την σπηκτική σπονδυλοδισκίτιδα, την νόσο του Scheuermann και την διάχυτη ιδιοπαθή σκελετική υπερόστωση.<sup>5</sup>

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ROMANUS R., YDEN S.: Destructive and ossifying spondylitic changes in rheumatoid ankylosing spondylitis. Acta. Orthop. Scand. 22: 89-99, 1952.
2. ANDERSSON O.: Rontgenbildern vid spondylarthritis ankylopetica. Nord. Med. Tidsskr. 14: 2000-2003, 1937.
3. DIHLMANN W., DELLING G.: Disco-vertebral destructive lesions (so called Andersson lesions) associated with ankylosing spondylitis. Skeletal. Radiol. 3: 10-15, 1978.
4. KABASAKAL Y., GARRETT S.L., CALIN A.: The epidemiology of spondylodiscitis in ankylosing spondylitis: a controlled study. Br. J. Rheumatol. 35: 660-663, 1996.
5. HERMANN K.G., BOLLOW M.: Magnetic resonance imaging of the axial skeleton in rheumatoid disease. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 18: 881-907, 2004.
6. CONLON P.W., ISDALE I.C., ROSE B.S.: Rheumatoid arthritis of the cervical spine. An analysis of 333 cases. Ann. Rheum. Dis. 25: 120-126, 1996.
7. REIJNIERSE M., BREEDVELD F.C., KROON H.M., et al.: Are magnetic resonance flexion views useful in evaluating the cervical spine of patients with rheumatoid



arthritis. Skeletal. Radiol. 29: 85-89, 2000.

8. STISKAL M.A., NEUHOLD A., SZOLAR D.H., et al.: Rheumatoid arthritis of the craniocervical region by MR imaging: detection and characterization. Am. J. Roentgenol. 165: 585-592, 1995.

9. CASTRO S., VERSTAETE K., MIELANTS H., et al.: Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis: a clinical, neurological and radiological evaluation. Clin. Exp. Rheumatol. 12: 369-374, 1994.

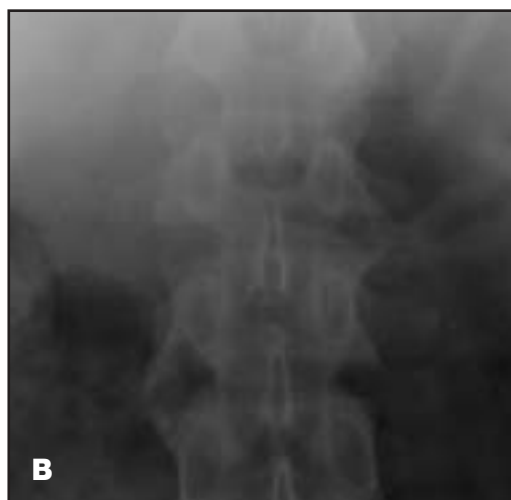
10. REIJNIERSE M., BLOEM J.L., DIJIKMANS B.A., et al.: The cervical spine in rheumatoid arthritis : relationship between neurological signs and morphology of MR imaging and radiographs. Skeletal. Radiol. 25: 113-118, 1996.

11. ZIKOU A.K., ALAMANOS Y., ARGYROPOULOU M.I., TSIFETAKI N., TSAMPOULAS C., VOULGARI P.V., EFREMIDIS S.C., DROSOS A.A.: Radiological cervical spine involvement in patients with rheumatoid arthritis: a cross sectional study. J. Rheumatol. 32: 801-806, 2005.

12. ZIKOU A.K., ARGYROPOULOU M.I., ALAMANOS Y., TSIFETAKI N., TSAMPOULAS C., VOULGARI P.V., EFREMIDIS S.C., DROSOS A.A.: Magnetic resonance imaging findings of the cervical spine in patients with rheumatoid arthritis, A cross sectional study. Clin. Exp. Rheumatol. 23: 665-670, 2005.

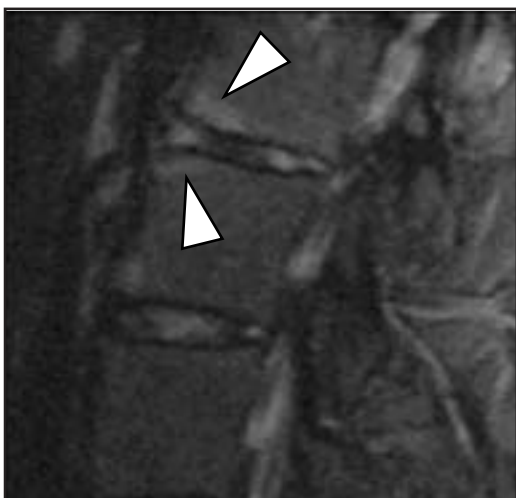
**Εικόνα 1**

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (Α) τετραγωνισμός των σπονδυλικών σωμάτων και αποπύκνωση των συνδέσμων σε κατά μέτωπο ακτινογραφία ΣΣ. Ψωριασική αρθροπάθεια (Β) συνδεσμοφύτα ασύμμετρα με ενδιάμεσες φυσιολογικές περιοχές στην ΣΣ σε κατά μέτωπο ακτινογραφία



**Εικόνα 2**

Σπονδυλίτιδα (Romanus lesion) σε ΜΤ της ΣΣ (κεφαλές βελών)



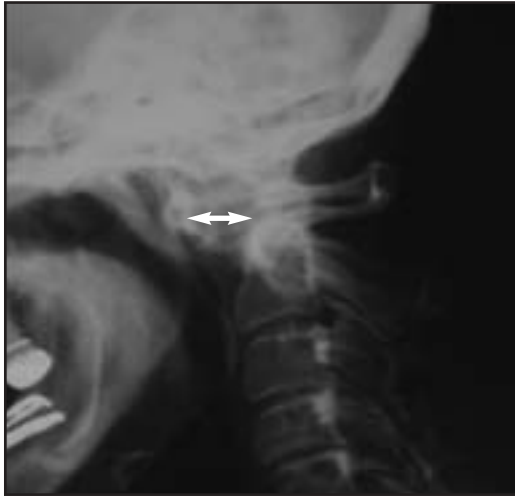
**Εικόνα 3**

Σπονδυλοδισκίτιδα (Anderson lesion) σε ΜΤ της ΣΣ (βέλος)



**Εικόνα 4**

Εξάρθρωμα ατλαντοαξονικής άρθρωσης σε πλάγια ακτινογραφία ΑΜΣΣ (βέλος)



**Εικόνα 5**

Διαβρώσεις οδοντοειδούς απόφυσης (βέλος), rapinus (μικρά βέλη) και πίεση νωτιαίου μυελού σε ΜΤ (κεφαλές βελών) της ΑΜΣΣ



**Εικόνα 6**

Εξάρθρωμα ατλαντοαξονικής άρθρωσης (βέλος) και υπεξαρθρήματα των σπονδυλικών σωμάτων (stepladder phenomenon) (κεφαλές βελών) σε ΜΤ της ΑΜΣΣ



## ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΠΟΝΟΥ ΣΤΟ ΙΣΧΙΟ

**Στέφανος Λάχανης**

Ακτινολόγος, Διευθυντής Μαγνητικού Τομογράφου 401 Γ.Σ.Ν.Α

---

Δεν παραλάβαμε εργασία.

## ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΑΚΡΑΣ ΧΕΙΡΑΣ ΣΕ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

### Ολυμπία Παπακωνσταντίνου

Λέκτορας Ακτινολογίας, Β' Πανεπιστημιακό Εργαστήριο Ακτινολογίας Αττικού Νοσοκομείου

Ο ρόλος της απεικόνισης στην διαγνωστική προσέγγιση των αρθροπαθειών είναι θεμελιώδης και συνίσταται στην δυνατότητα ειδικής διάγνωσης, στην αξιολόγηση της έκτασης και της σοβαρότητας της αρθροπάθειας καθώς και στην εκτίμηση της πορείας της νόσου. Η απλή ακτινογραφία (Α/Α) της άκρας χείρας εξακολουθεί να είναι η κύρια απεικονιστική τεχνική στην καθημερινή κλινική πράξη, για την αρχική διάγνωση και διαφοροδιάγνωση των ρευματικών παθήσεων, αφού χαρακτηρίζεται από μεγάλη χωρική διακριτική ικανότητα για τις αλλοιώσεις των οστών του καρπού, των μετακαρπίων και των φαλάγγων των δακτύλων, ενώ, ταυτόχρονα, αποτελεί μια εύχρηστη, οικονομική και διαθέσιμη μέθοδο. Τα τελευταία χρόνια, έχουν προστεθεί στο διαγνωστικό οπλοστάσιο η Μαγνητική Τομογραφία και η Υπερηχοτομογραφία (ΥΧ) που έχουν εφαρμοστεί για την πρώιμη διάγνωση και τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας φαρμακευτικών σκευασμάτων σε κλινικές μελέτες. Ταυτόχρονα, η ΥΧ είναι σήμερα η μέθοδος εκλογής για την μελέτη επιφανειακών συνδέσμων και τενόντων και των περιφερικών νεύρων. Στην συνέχεια, θα εστιάσουμε, στην σημειολογία των αρθροπαθειών στην Α/Α άκρας χείρας.

Οι ακτινογραφίες της άκρας χείρας πρέπει να περιλαμβάνουν, οπωσδήποτε δύο λήψεις: την οπισθοπρόσθια (ΟΠ) και την Norgaard λήψη. Η ΟΠ λήψη είναι κατάλληλη για την εκτίμηση οστεοπενίας και οιδήματος μαλακών μορίων. Από την άλλη, η Norgaard λήψη απεικονίζει ευκρινέστερα τις πρώιμες διαβρώσεις στην κερκιδική επιφάνεια των εγγύς φαλάγγων, στο πυραμοειδές και πισοειδές οστό του καρπού, ενώ μπορεί να αναδείξει τα ανατάξιμα υπεξαρθρήματα των δακτύλων. Η διαγνωστική προσέγγιση με την Α/Α περιλαμβάνει αφενός εκτίμηση της κατανομής και αφετέρου περιγραφή του είδους των αλλοιώσεων σε κάθε άρθρωση.

### 1) ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ

#### Α) Οίδημα μαλακών μορίων

1. Συμμετρικό οίδημα γύρω από την πάσχουσα άρθρωση: σύννηθες σε όλους τους τύπους ρευματοπαθειών, πιο συχνό στην ρευματοειδή αρθρίτιδα.
2. Ασύμμετρο οίδημα γύρω από την πάσχουσα άρθρωση: μπορεί να μην είναι αληθές οίδημα αλλά να ωφείλεται σε οστεόφυτα ή/και υπεξαρθρήματα. Χαρακτηριστικά, συμβαίνει στην οστεοαρθρίτιδα και την διαβρωτική αρθρίτιδα γύρω από τις άνω φαλαγγικές αρθρώσεις (οζία Heberden) η τις εγγύς φαλαγγικές αρθρώσεις (οζία Bouchard).
3. Διακριτή διόγκωση μαλακών μορίων κοντά ή λίγο πιο μακριά από την άρθρωση: Σύννηθως προκαλείται από εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού οξέως.
4. Διάχυτο οίδημα ενός ολόκληρου δακτύλου (σαν λουκάνικο): χαρακτηριστικό της ψωριασικής αρθρίτιδας.

#### Β) Οστική πυκνότητα

Η εκτίμηση της οστικής πυκνότητας γίνεται στην διάφυση του 2<sup>ου</sup> ή 3<sup>ου</sup> μετακαρπίου: Φυσιολογικά, το άρθροισμα του πάχους του φλοιού από την κερκιδική και την ωλένια επιφάνεια, πρέπει να είναι ίσο με το μισό του συνολικού πάχους του οστού, ενώ όταν υπάρχει οστεοπόρωση το παραπάνω άρθροισμα είναι λιγότερο από το μισό του συνολικού πάχους του οστού.

1. Φυσιολογική οστική πυκνότητα: όλες οι αρθροπάθειες πλην της ρευματοειδούς.
2. Διάχυτη οστεοπόρωση: σε προχωρημένο στάδιο ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Από την άλλη με την πάροδο της ηλικίας μπορεί να συνυπάρχει και στις άλλες αρθροπάθειες χωρίς όμως να είναι πρωτοπαθές γνώρισμά τους.
3. Παραρθρική οστεοπόρωση: μη ειδικό εύρημα σε πολλές αρθροπάθειες αλλά και σε άλλες καταστάσεις όπως στην μετατραυματική οστεοπόρωση.

#### Γ) Στένωση του μεσάρθριου διαστήματος

1. Διατήρηση του μεσάρθριου διαστήματος: μπορεί να συμβεί στην ουρική αρθρίτιδα με σχηματισμό παραρθρικών τόφων εφόσον δεν υπάρχει προσβολή του υαλοειδούς χόνδρου.
2. Ομότιμη στένωση: σε όλες τις ρευματοπάθειες πλην της εκφυλιστικής.
3. Ανομότιμη στένωση: είναι τυπική της οστεοαρθρίτιδας και διαβρωτικής οστεοαρθρίτιδας.

#### Δ) Διαβρώσεις

1. Διαβρώσεις με μη σκληρυντικά όρια, που ακτινολογικά φαίνονται σαν ασαφοποίηση της λευκής γραμμής του φλοιού στο κερκιδικό χείλος των κεφαλών των μετακαρπίων ή των βάσεων των εγγύς φαλάγγων. Σταδιακά επηρεάζεται ολόκληρη η άρθρωση.

2. Διαβρώσεις με σκληρυντικά όρια, ένδειξη ύφεσης της αρθροπάθειας ή αργής πορείας.
3. Εντόπιση διαβρώσεων: στα αρχικά στάδια της διαβρωτικής οστεοαρθρίτιδας απεικονίζονται κεντρικά ενώ στις υπόλοιπες ρευματικές παθήσεις αρχίζουν περιφερικά.

#### Ε) Αποιτανώσεις

1. Αποιτανώσεις σε υαλοειδή χόνδρο ή ινοχόνδρο, στα πλαίσια εναπόθεσης πυροφωσφορικού ασβεστίου (CPPD), πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς σε έδαφος αιμοχρωμάτωσης ή υπερπαραθυρεοειδισμού.
2. Σπικτικές έντονες αποιτανώσεις κρυστάλλων υδροξυαπατίτη που συμβαίνει χαρακτηριστικά στους τένοντες του στροφικού πετάλου του ώμου, στον μέσο και ελάσσον γλουτιαίο τένοντα που καταφύονται στον μείζονα τροχαντήρα και, σπανιότερα σε τένοντες του καρπού και του αγκώνα. Δευτεροπαθής εναπόθεση υδροξυαπατίτη μπορεί να συμβεί στην δερματομυοσίτιδα, σκληρόδερμα και νεφρική οστεοδυστροφία.
3. Αποιτανώσεις σε έδαφος τόφου ουρικής αρθρίτιδας.

#### ΣΤ) Παραγωγή οστού

1. Με «χνουδωτή» μορφή, αρχικά, κατά μήκος της διάφυσης ή στην μετάφυση κοντά σε μια εστία διάβρωσης.
2. Στις προσφύσεις τενόντων και συνδέσμων (ενθεσοπάθεια) είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα των σπονδυλοαρθροπαθειών.
3. Αγκύλωση: αναπτύσσεται σε καταστάσεις ταχείας καταστροφής του αρθρικού χόνδρου. Στην ρευματοειδή αρθρίτιδα περιορίζεται στον καρπό, ενώ στις σπονδυλοαρθροπάθειες επεκτείνεται και στις φαλαγγικές αρθρώσεις. Δεν παρατηρείται στις κρυσταλοπάθειες.
4. Υπερπλαστικές αλλοιώσεις: με μορφή σκλήρυνσης του υποχόνδριου οστού και οστεόφυτα, χαρακτηριστικά της οστεοαρθροπάθειας (αγκίστρωτα οστεόφυτα μετακαρπίων παρατηρούνται στην CPPD και αιμοχρωμάτωση). Στην ουρική αρθρίτιδα σχηματίζεται υπερθεν του τόφου, αγκιστροειδής μορφολογία του υπερκείμενου φλοιού (overhanging edges) που οφείλεται σε αντίδραση στην χρόνια εξελισσόμενη οστική διάβρωση.

### II) ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ

#### A) ΑΚΡΑ

1. Εγκύς και άπω φαλαγγικές: οστεοαρθρίτιδα, διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα.
2. Μετακαρποφαλαγγικές, εγκύς φαλαγγικές: ρευματοειδής αρθρίτις (χωρίς τις άπω φαλαγγικές), ψωριασική αρθρίτιδα (με συμμετοχή των άπω φαλαγγικών).

#### B) ΚΑΡΠΟΣ

Τα διαμερίσματα του καρπού είναι: κερκιδοκαρπικό, μεσοκαρπικό, κοινό καρπομετακάρπιο, 1<sup>ο</sup> καρπομετακάρπιο.

1. Οι ρευματοπάθειες προσβάλλουν όλα τα διαμερίσματα, προκαλώντας διαβρώσεις και στένωση των αντίστοιχων μεσαρθρίων διασθημάτων.
2. Η οστεοαρθρίτιδα προσβάλλει το 1<sup>ο</sup> καρπομετακάρπιο και την άρθρωση σκαφοειδούς- πυραμοειδούς. Αν υπάρχουν οστεοαρθρικές αλλοιώσεις σε άλλα διαμερίσματα τότε η οστεοαρθρίτιδα είναι δευτεροπαθής μετατραυματική ή από εναπόθεση CPPD.

#### A/A ακρας χείρας: Σημεία/ κλειδιά στην απεικονιστική διάγνωση των ρευματικών παθήσεων

<p><b>Ρευματοειδής αρθρίτιδα</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Τέσσερα πρώιμα σημεία: οίδημα μαλακών μορίων, περιαρθρική οστεοπόρωση, στένωση μεσάρθριου διαστήματος, επιχειλίες διαβρώσεις</li> <li>• Πρώιμες αλλοιώσεις στην 2<sup>η</sup> 3<sup>η</sup> μετακαρποφαλαγγική, 3<sup>η</sup> εγκυς φαλαγγική</li> <li>• Όχι έντονες διαβρώσεις στις άπω φαλαγγικές</li> <li>• Όλα τα διαμερίσματα καρπού</li> <li>• Πρώιμες αλλοιώσεις ωλένης</li> <li>• Αμφοτερόπλευρη συμμετρική</li> </ul>	<p><b>Οστεοαρθρίτιδα (OA)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Εγκύς και άπω φαλαγγικές: στένωση μεσαρθριου διαστήματος, οστεόφυτα</li> <li>• Μετακαρποφαλαγγικές στένωση μεσάρθριου διαστήματος. Αν οστεόφυτα στις μετακαρποφαλαγγικές: σκεφτείτε άλλη διάγνωση (CPPD, αιμοχρωμάτωση)</li> </ul> <p><b>Διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Κεντρικές διαβρώσεις + οστεόφυτα</li> <li>• Όχι επιχειλίες διαβρώσεις</li> </ul>
--	---

**CPPD**

- Μοιάζει με OA, αλλά εγκύς και απώ φαλαγγικές μπορεί να είναι φυσιολογικές
- 2η, 3η μετακαρποφαλαγγικές κυρίως
- αν πολύ μεγάλα οστεόφυτα σκεφτείτε αιμοχρωμάτωση
- στενωπή κερκιδοκαρπικής
- καταστροφή πυραμοειδοδοκαιοειδούς
- σκαφομηννοειδής διαχωρισμός
- αποπιτανώσεις γύρω από ωλένη

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Resnick DL. Diagnosis of Bone and Joint Disorders, 3rd edition. Philadelphia, WB Saunders Co., 1995
2. Brower AC. Arthritis in black and white. 2nd edition. Philadelphia, WB Saunders Co., 1997
3. Vestergaard A, Norregaard J, Terslev L. Ultrasonography, magnetic resonance imaging, radiography and clinical assessment of inflammatory and destructive changes in fingers and toes of patients with psoriatic arthritis. Arthritis Res Ther 2007; 9: 119
4. Andrysiak R, Ciechomska A, Kr\_licki A. MRI evaluation of pathological changes taking place in the hand in patients with rheumatoid arthritis. Eur Radiol 2002; 12: 1203-10.
5. Scheel AK, Hermann KG, Ohrndorf S. Prospective 7 year follow-up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. Ann Rheum Dis 2006; 65:595-600.

---

# Διάλεξη

Σάββατο, 15 Δεκεμβρίου 2007

ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΠΑΘΕΙΩΝ

## ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΑΔΕΝΑ

**Βαρβάρα Βιδαλάκη - Κόλλια**

Αναπληρώτρια Διευθύντρια, Ρευματολόγος, Π.Γ.Ν.Α. Γενικό Κρατικό Αθηνών «Γεώργιος Γεννηματάς»

Ο θυρεοειδής αδένας παράγει δύο ορμόνες, **την θυροξίνη ή τετρα-ιωδοθυρονίνη (T4) και την τρι-ιωδοθυρονίνη (T3)**. Οι θυρεοειδικές ορμόνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση του μεταβολισμού, και την σωματική ανάπτυξη. Η λειτουργία του θυρεοειδή εμφανίζει διαταραχές που λαμβάνουν την μορφή της υπο-λειτουργίας (**υποθυρεοειδισμός**) ή της υπερ-λειτουργίας (**υπερθυρεοειδισμός**).

### ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ

Υποθυρεοειδισμός είναι η κλινική κατάσταση που οφείλεται στην ανεπάρκεια των θυρεοειδικών ορμονών T3 και T4. Διακρίνεται σε **πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό**, στον οποίο η βλάβη αφορά τον ίδιο τον αδέν (95% των περιπτώσεων) και σε **δευτεροπαθή**, στον οποίο η βλάβη εστιάζεται εκτός του θυρεοειδή αδέν (υποθάλαμο ή υπόφυση).

### ΜΥΪΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Χαρακτηριστικό στον κρετινισμό είναι η διάχυτη μυϊκή υπερτροφία, η οποία συνοδεύεται από μυϊκή αδυναμία, κύρια των εγγύς μυών. Η CPK και άλλα μυϊκά ένζυμα μπορεί να είναι αυξημένα. Στον υποθυρεοειδισμό των ενηλίκων, η προσβολή των μυών είναι συχνή. Σε μια σειρά ασθενών, πάνω από 40% είχαν νευρομυϊκά συμπτώματα κατά την στιγμή της διάγνωσης.<sup>1</sup> Μπορεί να εμφανισθούν, μυαλγίες, δυσκαμψία των μυών, ήπια μυϊκή αδυναμία που επιτείνεται με την άσκηση και κράμπες. Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν μια προοδευτική αδυναμία των μυών της ωμικής και πυελικής ζώνης, συμμετρικού τύπου, που θυμίζει την εικόνα της ρευματικής **πολυμυαλγίας**. Το ΗΜΓ στους μισούς περίπου από αυτούς τους ασθενείς είναι φυσιολογικό, ενίοτε μπορεί να έχουμε ευρήματα μυοπαθητικού τύπου, με πολυφασικά χαμηλού εύρους δυναμικά και σπάνια αυξημένη insertional δραστηριότητα. Ενίοτε η υποθυρεοειδική μυοπάθεια, μπορεί να είναι βαριά, να συνοδεύεται από σημαντική αύξηση των μυϊκών ενζύμων και να μοιάζει κλινικά με την **πολυμυοσίτιδα**. Η καθυστέρηση χάλασης των μυών κατά την έκλυση των τενοντίων αντανάκλασεων, η έλλειψη ινιδικών δυναμικών στο ΗΜΓ παράλληλα με την παρουσία φυσιολογικών κινητικών μονάδων, καθώς και η απουσία φλεγμονωδών αλλοιώσεων στην βιοψία του μυός, βοηθά στην διαφορική διάγνωση. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις **ραβδομύλωσης**, με υπερβολική αύξηση της CPK. Ασθενείς με σοβαρού βαθμού και μακράς διάρκειας υποθυρεοειδισμό, μπορεί να εμφανίσουν διάχυτη μυϊκή υπερτροφία που συνοδεύεται από μυϊκή αδυναμία, επώδυνες κράμπες και αύξηση των μυϊκών ενζύμων (**Hoffmann's syndrome**). Η **αύξηση της CPK**, είναι συχνό εύρημα (57-90% των ασθενών). Μπορεί να προηγείται αρκετά χρόνια της κλινικής έκφρασης του υποθυρεοειδισμού. Δεν συσχετίζεται με την βαρύτητα της κλινικής εικόνας, και συνήθως είναι ήπια, (λιγότερο από 10 φορές μεγαλύτερη της φυσιολογικής τιμής). Συνιστάται σε κάθε ασθενή με αυξημένη CPK, να ελέγχεται η ύπαρξη υποθυρεοειδισμού. Ο προσδιορισμός της TSH αποτελεί τον πιο ευαίσθητο δείκτη ελέγχου. Η **θεραπεία** της υποθυρεοειδικής μυοπάθειας επιτυγχάνεται με την θεραπεία υποκατάστασης, η CPK, υποχωρεί γρήγορα, μέσα σε λίγες βδομάδες και πριν την ομαλοποίηση της TSH, ενώ τα κλινικά συμπτώματα, και κυρίως η μυϊκή αδυναμία, καθυστερούν αρκετούς μήνες να υποχωρήσουν.

### ΟΣΤΑ ΚΑΙ ΑΡΘΡΩΣΕΙΣ

Στον υποθυρεοειδισμό, ο κύκλος οστικής ανακατασκευής έχει μεγαλύτερη διάρκεια (700 ημέρες), το εύρος του φλοιού είναι μεγαλύτερο και **υπάρχει αύξηση της οστικής πυκνότητας**. Άρα σε άτομα με υποθυρεοειδισμό που θεραπεύονται με χορήγηση T4 και η TSH διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα, δεν θα περίμενε κανείς να υπάρχει οστική απώλεια. Από βραχυπρόθεσμες μελέτες προκύπτει όμως σύγχυση, γιατί φαίνεται ότι γυναίκες με υποθυρεοειδισμό που θεραπεύονται με T4 για 6-12 μήνες, εμφανίζουν μείωση οστικής μάζας.<sup>2</sup> Φαίνεται ότι κατά την αρχική φάση θεραπείας με T4, υπάρχει αυξημένος ρυθμός οστικής ανακατασκευής και οστικής απορρόφησης, ο οποίος ακολουθείται από επάνοδο στην ευθυρεοειδική κατάσταση. Σε αυτή την αρχική φάση της αυξημένης οστικής απορρόφησης, η οποία συνεχίζεται για δύο χρόνια μετά την έναρξη θεραπείας με T4, ο κίνδυνος κατάγματος είναι αυξημένος.

**Αρθροπάθεια** αμφοτερόπλευρη που αφορά κύρια τα γόνατα και λιγότερο συχνά τους καρπούς και τις ποδοκνημικές. Συνήθως είναι ήπια και διαφεύγει της προσοχής. Το αρθρικό υγρό δεν είναι φλεγμονώδες (κύτταρα < 1000/mm<sup>3</sup>), έχει δε υψηλό ιξώδες λόγω της μεγάλης περιεκτικότητας σε υαλουρονικό οξύ. Έχουν περιγραφεί λίγες περιπτώσεις καταστροφικής αρθροπάθειας των Ε.Φ.Φ. των άκρων χειρών. Συνήθως η αρθρίτιδα του υποθυρεοειδισμού υποχωρεί με την χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης.

**Υπερουρικήαιμία** και ενίοτε **ουρική κρίση** (λόγω μείωσης της σπειραματικής διήθησης).



**Χονδρασβέτωση** Έχουν περιγραφεί ορισμένα περιστατικά.

### ΝΕΥΡΙΚΟ

Μπορεί να προσβληθεί το ΚΝΣ και το ΠΝΣ. Ενίοτε η προσβολή του νευρικού συστήματος, μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση του υποθυρεοειδισμού.

**Καρπιαίο σύνδρομο:** Οφείλεται σε άθροιση βλεννοπολυσακχαριτών, στο περινεύριο και ενδονεύριο του μέσου νεύρου καθώς και στους τένοντες και στα τένοντια έλυτρα, με αποτέλεσμα πίεση του μέσου νεύρου. Η συχνότητα του είναι 25-38% σε πρωτοεμφανιζόμενο υποθυρεοειδισμό,<sup>1</sup> μπορεί δε να προηγείται των άλλων συμπτωμάτων, ενώ 1,3-10,3% των ασθενών με καρπιαίο σύνδρομο, πάσχουν από υποθυρεοειδισμό.<sup>3</sup> Συνιστάται σε ασθενείς με καρπιαίο σύνδρομο, να ελέγχεται η πιθανότητα υποθυρεοειδισμού, με προσδιορισμό της TSH. Συνήθως είναι αμφοτερόπλευρο και δεν φαίνεται να συσχετίζεται με την βαρύτητα του υποθυρεοειδισμού. Τα συμπτώματα δεν διαφέρουν από εκείνα του καρπιαίου άλλης αιτιολογίας, υποχωρούν δε με την θεραπεία υποκατάστασης. Η καθυστέρηση διάγνωσης και έναρξης θεραπείας συσχετίζεται με χειρότερη ανταπόκριση στην ορμονική θεραπεία. Οι νάρθηκες καρπού ή η τοπική έγχυση κορτικοειδών μπορεί να αποτελέσουν συμπληρωματικές θεραπείες στην αρχή. Η χειρουργική αντιμετώπιση είναι προτιμότερο να αποφεύγεται.

Σπανιότερα μπορεί να εμφανισθεί και **ταρσαίο σύνδρομο**.

**Περιφερική νευροπάθεια:** Η συχνότητα εμφάνισης πολυνευροπάθειας, σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό, δεν είναι ακριβώς γνωστή. Αναφέρονται αισθητικές διαταραχές σε ποσοστό 29-64% των ασθενών, ενώ κλινικά σημεία πολυνευροπάθειας σε 25-42%, θετικά δε ευρήματα στην νευροφυσιολογική μελέτη, σε ποσοστό 17-72%.<sup>14</sup> Η πιο συχνή κλινική εκδήλωση είναι η **αισθητικού τύπου συμμετρική νευροπάθεια των άκρων δίκην «γαντιού-κάλτσας»** (αίσθημα καύσους, αιμωδίας ή και πλήρης απώλεια αισθητικότητας), με προσβολή αρχικά και εντονότερα των άκρων ποδών και αργότερα των άκρων χειρών. Συνήθως εμφανίζεται παράλληλα με την έναρξη του υποθυρεοειδισμού, ενώ μπορεί να προηγείται ακόμη και αρκετά χρόνια της διάγνωσης. Μείωση ή και εξάλειψη των τενόντιων αντανάκλασεων υπάρχει, ενώ χαρακτηριστικό εύρημα της υποθυρεοειδικής νευροπάθειας είναι η καθυστέρηση χάλασης των μυών κατά την έκλυση των αντανάκλαστικών. Σε βαριές περιπτώσεις, μπορεί να εμφανισθεί αδυναμία ή και ατροφία των άκρων. Δεν υπάρχουν ειδικά ευρήματα στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη. Συνήθως υποδηλώνουν μικτή πολυνευροπάθεια αξονικού και απομυελινωτικού τύπου. Τα συμπτώματα υποχωρούν με την θεραπεία του υποθυρεοειδισμού, σε άλλοτε άλλο χρόνο.

Σε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto's, έχουν περιγραφεί περιπτώσεις Guillain-Barre, χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικού τύπου πολυνευροπάθειας, καθώς και αυτοάνοσου πολυεστιακής κινητικής πολυνευροπάθειας. Μάλλον πρόκειται για συνύπαρξη αυτοάνοσων νοσημάτων. Εδώ η θεραπεία είναι η χορήγηση ανοσοκαταστολής.

### ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ

**Υπερθυρεοειδισμός** σημαίνει αύξηση της σύνθεσης και έκκρισης των θυρεοειδικών ορμονών από τον θυρεοειδή αδέν, ενώ **θυρεοτοξίκωση** καλείται η κλινική κατάσταση που προκαλείται από την επίδραση στους ιστούς υπερβολικής ποσότητας θυρεοειδικών ορμονών.

Θυρεοτοξίκωση μπορεί να προκληθεί από δύο διαφορετικούς μηχανισμούς:

- 1) Εξ αρχής αυξημένη σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών από τον ίδιο τον αδέν. (θυρεοτοξίκωση με υπερθυρεοειδισμό και υψηλή πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου).
- 2) Παρουσία στην κυκλοφορία, υπερβολικής ποσότητας θυρεοειδικών ορμονών που προέρχονται είτε από τον ίδιο τον αδέν, είτε εκτός του αδέν (θυρεοτοξίκωση χωρίς υπερθυρεοειδισμό ή με χαμηλή πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου).

### ΟΣΤΑ

Η βλαπτική επίδραση του υπερθυρεοειδισμού στα οστά είναι γνωστή από παλαιά (von Recklinghausen το 1891). Ο υπερθυρεοειδισμός χαρακτηρίζεται από **ταχύ ρυθμό οστικής ανακατασκευής** (αύξηση τόσο της οστικής απορρόφησης όσο και της οστικής παραγωγής, με κυριαρχία όμως της οστικής απορρόφησης) με αποτέλεσμα, χαμηλή οστική πυκνότητα, οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Οι αλλαγές αυτές αφορούν κύρια το φλοιώδες οστό. Στον υπερθυρεοειδισμό, ο κύκλος οστικής ανακατασκευής που φυσιολογικά διαρκεί 200 ημέρες, μειώνεται στο μισό, και κάθε κύκλος συνοδεύεται από απώλεια 9,6% μεταλλωμένου οστού. Η αυξημένη οστική απορρόφηση οδηγεί σε διαταραχή του μεταβολισμού του ασβεστίου, με αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου, υπερασβεστιουρία και σπάνια υπερασβεστιαιμία. Κατά την θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού εκτός από τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν ικανές ποσότητες ασβεστίου και βιταμίνης D. Οι **βιοχημικοί οστικοί δείκτες** είναι επηρεασμένοι. Αυξάνονται αλκαλική φωσφατάση, οστεοκαλσίνη και οστεοπροτογερίνη (αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα), και παραμένουν αυξημένοι για αρκετούς μήνες μετά την θεραπεία. Αυξημένη είναι επίσης η αποβολή από τα ούρα των δεικτών οστικής απορρόφησης όπως υδροξυπρολίνη, πυριδινολίνη, τελοπεπίδια κολλαγόνου τύπου I.

Όσον αφορά στην **οστική πυκνότητα**, στις περισσότερες μελέτες σε υπερθυρεοειδικούς ασθενείς, η μείωση της οστικής πυκνότητας κυμαίνεται από 10-20%. Οι αλλαγές στην οστική πυκνότητα δεν είναι σίγουρο ότι υποστρέφουν με την θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού. Οι διάφορες μελέτες δείχνουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η οστική απώλεια ήταν αντιστρεπτή μετά τα τρία πρώτα χρόνια θεραπείας,<sup>5</sup> ενώ σε άλλες η αποκατάσταση δεν ήταν πλήρης.<sup>6,7</sup> Φαίνεται ότι η ύπαρξη συμπτωματικού υπερθυρεοειδισμού στο ιστορικό ενός ασθενούς, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για κάταγμα ισχίου σε μεγαλύτερη ηλικία.<sup>8</sup>

Ο **υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός** (φυσιολογικές τιμές FT3 και FT4, αλλά χαμηλή TSH <0,5μU/ml), είτε πρόκειται για ενδογενή ή εξωγενή τύπο, έχει αρνητική επίδραση στα οστά (ταχύ ρυθμό οστικής ανακατασκευής-αυξημένη οστική απορρόφηση-χαμηλή οστική πυκνότητα), σπάνια όμως προκαλεί συμπτωματική οστική νόσο. Δεν είναι σίγουρο, εάν αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Οι περισσότερες μελέτες έδειξαν ότι, σε μετ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ακόμη και μικρές κατασταλτικές δόσεις T4, προκαλούν οστική απώλεια. Υπάρχουν όμως και εργασίες, που αμφισβητούν τη κλινική σημασία πολύ μικρών μειώσεων οστικής μάζας.<sup>9,10</sup> Υπάρχουν ορισμένα μέτρα για την πρόληψη της οστικής απώλειας σε υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό: Τιτλοποίηση της κατασταλτικής θεραπείας, ώστε να διατηρούμε μέτρια χαμηλή την TSH (μεταξύ 0,1-0,5 mU/l).

Συμπλήρωμα με ασβέστιο. Θεραπεία με φάρμακα που αναστέλλουν την οστική απορρόφηση (διφωσφονικά, καλσιτονίνη, οιστρογόνα), παράλληλα με την χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών.

Στον υπερθυρεοειδισμό, **τα ακτινολογικά ευρήματα** της οστικής απώλειας, μπορεί να αφορούν όχι μόνο την Σ.Σ. (αμφίκοιλη παραμόρφωση, κατάγματα), αλλά και την λεκάνη, το κρανίο και τα οστά των χεριών και ποδιών. Στο κρανίο, εστιακή αραίωση ιδίως στην μετωπιαία περιοχή, μπορεί να μοιάζει με την εικόνα του πολλαπλού μυελώματος. Κυστικές βλάβες μπορεί να δούμε στα μακρά οστά (κλείδα και πλευρές). Στα χέρια και στα πόδια μπορεί να δούμε, οστική αραίωση των φαλάγγων και των μετακαρπίων-μεταταρσίων, με επιμήκεις γραμμώσεις (striation) εντός του φλοιού (ενδοφλοιώδεις διαβρώσεις). Σήμερα λόγω της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας του υπερθυρεοειδισμού, δραματικές ακτινολογικές εικόνες, δεν βλέπουμε συχνά.

Παλαιότερες μελέτες αποδείκνυαν τον κίνδυνο συμπτωματικής οστικής νόσου, σε άτομα με υπερθυρεοειδισμό και χαμηλή οστική μάζα. Σε μία μελέτη 187 ασθενών, 15 (8%) είχαν συμπτώματα. Όλες ήταν γυναίκες και το 80% >50 ετών. Τα 3/4 είχαν υπερθυρεοειδισμό λιγότερο από χρόνο. Τα 2/3 είχαν κάταγμα ή σοβαρό οστικό πόνο. Στην ακτινογραφία είχαν οστεοπόρωση και συχνά σπονδυλικά κατάγματα.<sup>11</sup>

**Θυρεοειδική ακροπάθεια:** Εμφανίζεται σε 0,5-1% των ασθενών με υπερθυρεοειδισμό, πρόκειται δε για σπάνια εκδήλωση. Κάθε ηλικία μπορεί να προσβληθεί, άντρες και γυναίκες με ίδια συχνότητα. Εμφανίζεται αρκετά χρόνια μετά την έναρξη του υπερθυρεοειδισμού, μπορεί όμως να αποτελεί και αρχική εκδήλωση της νόσου. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία συμμετρικής ή ασύμμετρης διόγκωσης των μαλακών ιστών των δακτύλων των άνω και κάτω άκρων, πλκτροδακτυλία, εξώφθαλμο, και προκνημιαίο μυξοίδημα. Ακτινολογικά υπάρχει περισοτική αντίδραση (δαντελωτή) στις διαφύσεις των μετακαρπίων, των μεταταρσίων και της εγγύς και μέσης φάλαγγας των δακτύλων άνω και κάτω άκρων, (κερκιδική πλευρά). Στο σπινθηρογράφημα, υπάρχει αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στις προσβεβλημένες περιοχές. Ιστολογικά υπάρχει διήθηση των ιστών από μυξοιδηματώδες υλικό και περισοτική ίνωση, με σχηματισμό νέου οστού. Διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει από υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια λόγω νεοπλασμάτων του θώρακα (η περισοτική αντίδραση αφορά κύρια την κνήμη-μυριαίο-κερκίδα-ωλένη και σπάνια τα δάκτυλα των χεριών και ποδιών), από παχυδερμοπερίσπτωση (προσβάλλονται όχι μόνο οι διαφύσεις αλλά και οι επιφύσεις και μεταφύσεις), από φλεβική στάση, υπερβιταμίνωση Α, μεγαλακρία, λευχαιμική ακροπάθεια.

**Προκνημιαίο μυξοίδημα** μπορεί να εμφανισθεί στην νόσο του Graves'. Η πιο συχνή θέση είναι στην πρόσθια επιφάνεια των κνημών, όπου εμφανίζεται υπέρχρωση του δέρματος, με όψη «φλοιού πορτοκαλιού». Οφείλεται σε διήθηση του δέρματος από βλενοπολυσακχαρίτες.

## ΜΥΪΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

**Μυοπάθεια:** Μυϊκή αδυναμία και μυαλγίες με ή χωρίς μυϊκή ατροφία, εμφανίζονται σε 60-80% των ασθενών με μη θεραπευμένο υπερθυρεοειδισμό, συχνότερα σε άτομα ηλικίας >40 ετών, σπάνια αποτελούν κυρίαρχο σύμπτωμα. Διακρίνουμε την οξεία (πιο σοβαρή) και την χρόνια θυρεοτοξική μυοπάθεια (πιο συχνή). Χαρακτηρίζονται από αδυναμία των εγγύς μυών κύρια και λιγότερο συχνά των άπω, σπάνια συνυπάρχει και ατροφία. Σπάνια προσβάλλονται και οι οφθαλμικοί και αναπνευστικοί μύες. Τα τεχνία αντανακλαστικά είναι φυσιολογικά ή αυξημένα. Η CPK είναι συνήθως φυσιολογική, το ΗΜΓ μπορεί να είναι φυσιολογικό ή να εμφανίζει μυοπαθητικού τύπου αλλοιώσεις (αυξημένα δυναμικά, πολυφασικά χαμηλού εύρους). Η βιοψία μύος δεν είναι απαραίτητη. Εάν γίνει, είναι φυσιολογική ή έχει μη ειδικά ευρήματα.

**Θυρεοτοξική περιοδική παράλυση:** Είναι παρόμοια με την κληρονομική υποκαλιαιμική περιοδική παράλυση. Αφορά συχνότερα άνδρες Ασιάτες, ηλικίας 20-40 ετών. Εκδηλώνεται με ξαφνικές κρίσεις γενικευμένης αδυναμίας κύρια των εγγύς μυών των κά-

τω και σπανιότερα των άνω άκρων. Οι κρίσεις συνοδεύονται από υποκαλιαιμία και κατάργηση των αντανακλαστικών, ποικίλλουν δε σε συχνότητα και διάρκεια. Εκλυτικοί παράγοντες είναι έντονη άσκηση, υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων και έντονο stress.

Αναφέρεται συσχέτιση μεταξύ **μυασθένειας Gravis** και υπερθυροειδισμού (κύρια με την νόσο του Graves'). Μάλλον πρόκειται για συνύπαρξη δύο αυτοανόσων νόσων.

### ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

**Περιφερική νευροπάθεια:** Στον υπερθυροειδισμό μπορεί να εμφανισθεί αισθητικού τύπου πολυνευροπάθεια. Είναι συνήθως συμμετρική, αφορά τα άκρα. Υποχωρεί με την θεραπεία του υπερθυροειδισμού.

**Καρπιαίο σύνδρομο:** Δεν είναι συχνό στον υπερθυροειδισμό (5-7% των ασθενών με θυρεοτοξίκωση). Υποχωρεί με την θεραπεία του υπερθυροειδισμού.

### ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΑΔΕΝΑ ΚΑΙ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

Φαίνεται ότι οι παθήσεις του συνδετικού ιστού και οι παθήσεις του θυρεοειδή αδένου, εμφανίζονται συχνά στον ίδιο ασθενή, η συνύπαρξη όμως αυτή δεν φαίνεται να επηρεάζει την κλινική έκφραση ή την κλινική πορεία της κάθε μίας εκ των δύο παθήσεων, είναι δε άγνωστο εάν υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση. Ποιο συγκεκριμένα η συχνότητα της θυρεοειδικής νόσου **σε ασθενείς με ΣΕΛ** είναι 3-8%, (συντότερα κλινικός ή υποκλινικός υποθυροειδισμός και λιγότερο συχνά υπερθυροειδισμός).<sup>12</sup> Από τους ασθενείς με ΣΕΛ, 15-20% έχουν αντιθυροειδικά αντισώματα (anti-TPO συχνότερα), ποσοστό ελαφρώς υψηλότερο από αυτό σε φυσιολογικά άτομα ίδιας ηλικίας.<sup>12,13,14</sup> Σε μια προοπτική μελέτη 91 **ασθενών με PA** 30% είχαν ένδειξη κλινικής ή υποκλινικής θυρεοειδικής νόσου. Η συχνότητα αντιθυροειδικών αντισωμάτων είναι και εδώ αυξημένη. Η συχνότητα της θυρεοειδικής νόσου στο **σύνδρομο Sjogren**, ποικίλει στις διάφορες εργασίες από 10-70%. Η ίνωση του αδένου στο **σκληρόδερμα**, μπορεί να προκαλέσει υποθυροειδισμό. Σε μία μελέτη 77 ασθενών με σκληρόδερμα, 10% είχαν κλινικό ή υποκλινικό υποθυροειδισμό.<sup>15</sup> Είναι άλλωστε γνωστό, ότι τόσο τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία των παθήσεων του Σ.Ι. όσο και οι παθήσεις αυτές, μπορεί να επηρεάσουν την λειτουργία του θυρεοειδή αδένου. Γνωρίζουμε ότι τα κορτικοειδή εμποδίζουν την έκκριση της TSH, οι παθήσεις του Σ.Ι όπως και κάθε χρόνια νόσος, μειώνουν την συγκέντρωση της TSH και των θυρεοειδικών ορμονών, τα Μ.Σ.Α.Φ μειώνουν την συγκέντρωση των θυρεοειδικών ορμονών (παρεμβαίνουν στην δέσμευση των ορμονών με τις πρωτεΐνες που τις μεταφέρουν).

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Duyff, RF, Van den, Bosch J, Laman, DM, et al. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:750.
- Ribot, C, Tremolieres, F, Pouilles, JM, Louvet, JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol* 1990; 33:143.
- Van Dijk, MA, Retsma, JB, Fischer, JC, Sanders, GT. Indications for requesting laboratory tests for concurrent diseases in patients with carpal tunnel syndrome: a systematic review. *Clin Chem* 2003; 49:1437.
- Laycock, MA, Pascuzzi, RM. The neuromuscular effects of hypothyroidism. *Semin Neurol* 1991; 11:288.
- Karga, H, Papapetrou, PD, Korakovouni, A, et al. Bone mineral density in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61:466.
- Krolner, B, Jorgensen, JV, Nielsen, SP. Spinal bone mineral content in myxoedema and thyrotoxicosis. Effects of thyroid hormone(s) and antithyroid treatment. *Clin Endocrinol* 1983; 18:439.
- Diamond, T, Vine, J, Smart, R, Butler, P. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder. *Ann Intern Med* 1994; 120:8.
- Wejda, B, Hintze, G, Katschinski, B, et al. Hip fractures and the thyroid: a case control study. *J Intern Med* 1995; 237:241.
- Lehmke, J, Bogner, U, Felsenberg, D, et al. Determination of bone mineral density by qualitative computed tomography and single photon absorptiometry in subclinical hyperthyroidism: a risk of early osteopaenia in post-menopausal women. *Clin Endocrinol* 1992; 36:511.
- Kung, AW, Lorentz, T, Tam, SCF. Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in post-menopausal women. *Clin Endocrinol* 1993; 39:535.
- Meunier, PJ, S-Bianchi, GG, Edouard, CM, et al. Bony manifestations of thyrotoxicosis. *Orthop Clin North Am* 1972; 3:745.
- Kausman, D, Isenberg, DA. Thyroid autoimmunity in systemic lupus erythematosus: The clinical significance of a fluctuating course. *Br J Rheumatol* 1995; 34:361.
- Vianna, JL, Haga, HJ, Asherson, RA, et al. A prospective evaluation of antithyroid antibody prevalence in 100 patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; 18:1193.
- Pyne, D, Isenberg, DA. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:70.
- Kahl, L, Medsger, A, Klein, I. Prospective evaluation of thyroid function in patients with systemic sclerosis [scleroderma]. *J Rheumatol* 1986; 13:103.

## ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑΣ

**Ευθύμιος Σταυρόπουλος**

Ρευματολόγος, Διευθυντής Ρευματολογικού Τμήματος Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

### ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός (ΠΥ) χαρακτηρίζεται από υπερασβεστιαμία σαν αποτέλεσμα αυξημένης έκκρισης ΡΤΗ από ένα ή περισσότερους αδένες.
- Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυροειδισμός είναι αποτέλεσμα παρατεταμένης διέγερσης των παραθυροειδών αδένων σαν απάντηση χαμηλών επιπέδων ασβεστίου του ορού. Παρατηρείται σε ΧΝΑ (χρόνια νεφρική ανεπάρκεια) λόγω ελαττωμένης παραγωγής καλσιτριόλης ( $1,25(\text{OH})^2\text{vitD}$ ) και δυσασπορρόφηση ή υποσιτισμό με αποτέλεσμα μειωμένη διαθεσιμότητα (25-υδροξυβιταμίνης D).
- Μυοσκελετικές εκδηλώσεις όπως: οστικά άλγη, παθολογικά κατάγματα, εκλεκτική ελάτωση οστικού φλοιού, οστικές κύστει και την κλασική μορφή προχωρημένης οστικής νόσου (osteitis fibrosa cystica). Ψευδοουρική αρθρίτιδα αναφέρεται σαν σπάνια επιπλοκή.
- Νεφρικές εκδηλώσεις: κολικός νεφρού, νεφρολιθίαση, νεφροασβέστωση ή και μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- Μη ειδικά συμπτώματα όπως κόπωση, συναισθηματική αστάθεια και νευροψυχιατρικές διαταραχές.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Υπερπαραθυροειδισμός, αρθροπάθεια, οστική νόσος.

#### ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός είναι σχετικός συνήθως ενδοκρινολογικός. Η συχνότητα στο γενικό πληθυσμό ανέρχεται περίπου σε 1:1000 άτομα. Εκδηλώνεται σε όλες τις ηλικίες αλλά πιο συχνά στην έκτη δεκαετία της ζωής με πιο συχνά στις γυναίκες από ότι στους άνδρες σε αναλογία 3:2.<sup>1</sup> Αν και δεν έχουν αναγνωρισθεί συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου εν τούτοις έχει αναφερθεί ιστορικό εξωτερικής ακτινοβολίας στην κεφαλή και τράχηλο αρκετά έτη πριν τη νόσο σε ποσοστό 15-25%.<sup>2</sup>

#### Κλινικά Χαρακτηριστικά

Τα συμπτώματα και σημεία σχετίζονται με το βαθμό υπερασβεστιαμίας. Οι ασθενείς διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες με βάση την κλινική έκφραση:

- Ασθενείς με μέτρια νόσο συμπτώματα και αποκαλύπτονται από τον προσδιορισμό ρουτίνας του ασβεστίου.
- Ασθενείς με συμπτώματα που διαδράμουν μια λανθάνουσα πορεία για πολλά έτη με νεφρικό κολικό ως τρόπο έκφρασής της.
- Ασθενείς με πιο οξεία έναρξη της νόσου, με σημαντική υπερασβεστιαμία, οστικά άλγη και ενίοτε παθολογικά κατάγματα.

#### ΜΥΣΚΕΛΕΤΙΚΟ

Η κλασική μορφή παραθυροειδικής οστικής νόσου αποκαλείται κυστική ινώδης οστεϊτίδα, και παρατηρείται τόσο σε πρωτοπαθή όσο και σε δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό. Εκδηλώνεται με γενικευμένη οστεοπενία, οστικό πόνο, αυξημένη οστική απορρόφηση ειδικά σε υποπεριοστικές περιοχές, και σχηματισμό κύστεων. Περιοχές (cyst-like) παρατηρούνται με εντοπισμένη διόγκωση του οστού (brown tumors) και επούλιδα (στις γνάθους). Στις ακτινογραφίες οστών οι πιο συχνές εντοπίσεις παρατηρούνται στις άπω φάλαγγες, στην κλείδα (άπω περιοχή) και κρανίο. Παρατηρείται οστική απώλεια καθ' υπερβολή στο φλοιώδες οστό από ότι στο δοκιδώδες.<sup>3</sup>

Άλλες μυοσκελετικές εκδηλώσεις του ΠΥ αποτελούν μη ειδικές αρθραλγίες άκρων χειρών, κυρίως εγγύς φαλαγγιών αρθρώσεων. Ουρική αρθρίτιδα και κοχλιακή ασβέστωση παρατηρούνται σαν επιπλοκές.

#### ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οι πιο συχνές νεφρικές εκδηλώσεις του ΠΥ είναι η νεφροασβέστωση και ο κολικός νεφρού από ασβεστούχους λίθους σε διάφορα μέρη του ουροποιητικού συστήματος. Οι περισσότεροι λίθοι αποτελούνται από οξαλοξικό ασβέστιο και λιγότερο από φωσφορικό ασβέστιο.

### ΑΛΛΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Νευρολογικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν επιβράδυνση διανοητικών λειτουργιών, πτωχή μνήμη και συναισθηματική αστάθεια. Η εύκολη κόπωση αποτελεί συνήθη εκδήλωση. Οι ασθενείς δυνατόν να αιτιώνται μυϊκή αδυναμία, καθ' υπερκοχή στις εγγύς μυϊκές ομάδες. Συχνά παρατηρείται πεπτικό έλκος και έξαρση παγκρεατίτιδος. Επίσης παρατηρούνται κλινικά χαρακτηριστικά όπως πολυουρία, πολυδιψία, και δυσκοιλιότητα.

Καρδιαγγειακές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν βράχυνση του Q-T διαστήματος και έκτοπες απασβεστώσεις νεφρών και αρτηριών. Υπέρταση παρατηρείται σε υπερασβεστωειδισμό κυρίως έκπτωση νεφρικής λειτουργίας ή σε σοβαρού βαθμού υπερασβεσταιμία, ή σαν μέρος του συνδρόμου της πολλαπλή ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN).

### ΔΙΕΡΕΥΝΙΣΗ

Η τεκμηρίωση αυξημένων επιπέδων παραθορμόνης (PTH) σε υπερασβεσταιμία θέτει τη διάγνωση ΠΥ. Τα κλινικά χαρακτηριστικά δεν είναι πολύ βοηθητικά ως μη ειδικά. Τα επίπεδα ασβεστίου είναι αυξημένα σε όλες τις περιπτώσεις υπερασβεστωειδισμού αλλά όχι πάντα αυξημένα σε κάθε μέτρηση. Προτιμότερο είναι να προσδιορίζεται το ιονισμένο ασβέστιο ειδικά σε οριακά αυξημένες τιμές. Για παράκαμψη πρακτικών προβλημάτων στην ακριβή μέτρηση του ιονισμένου ασβεστίου συνιστάται να λαμβάνονται στη σειρά τιμές η μια μέτρηση. Η μέτρηση της PTH είναι καθοριστική στην διάκριση ασθενών με υπερασβεστωειδισμό με αυξημένα επίπεδα η απρόσφορα ανώτερες φυσιολογικές τιμές, από ασθενείς με υπερασβεσταιμία λόγω κακοήθειας όπου τα επίπεδα PTH είναι χαμηλά η απροσδιόριστα.

Στο παρελθόν έχουν μετρηθεί διάφορες περιοχές της PTH όπως τα καρβοξυλικά και αμινοτελικά τμήματα αλλά η πρόσφατη μέθοδος εκλογής είναι τοσθακτικό μόριο της PTH. Με την ανάπτυξη δυο θέσεων ανοσοραδιομετρικών μεθόδων τα αποτελέσματα έχουν υψηλού βαθμού ευαισθησία και ειδικότητα. Οι τιμές φωσφόρου βρίσκονται στα κατώτερα φυσιολογικά όρια και πραγματικά χαμηλές στο 25% των ασθενών. Η οστική πυκνομετρία έχει αντικαταστήσει την [standard] σκελετική ακτινογραφία ως απεικονιστική μέθοδο εκλογής σε ΠΥ. Παρατηρείται εκλεκτική απώλεια στο φλοιώδες οστόν με σημαντική απώλεια οστικής πυκνότητας στους οσφυϊκούς σπονδύλους. Η ακτινολογική διερεύνηση του νοσήματος έχει γίνει λιγότερο βοηθητική στη διάγνωση. Η ακτινογραφία δείχνει εκσεσημασμένη περιοστική διάβρωση στις τελικές φάλαγγες ενώ σε προχωρημένη νόσο οστικές κύστες, καφέ όγκους και περιοχές οστεοσκληρυνσης.

Σε δευτεροπαθή υπερασβεστωειδισμό η ερμηνεία των επιπέδων της PTH περιπλέκεται από νεφρική ανεπάρκεια (κατάκρτηση τμημάτων PTH). Το άθικτο τμήμα της PTH είναι ευαίσθητη μέθοδος με αυξημένα επίπεδα, συσχέπιση με οστική ιστολογία λόγω υψηλού οστικού μεταβολισμού. Οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένα επίπεδα φωσφόρου, ανεπάρκεια 1, 25 διυδροξυχολεκασιφερόλης και υπασβεσταιμία.

### ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται: Κακοήθεια με χαμηλή η απροσδιόριστη PTH. Αυξημένα επίπεδα PTH από λίθιο η θειζιδικά διουρητικά (ιστορικό ασθενούς).

Σε 5-10% ασθενών με οικογενή υπασβεστωειδική υπερασβεσταιμία η PTH είναι μέτρια αυξημένη. Η διάκριση από πρωτοπαθή υπερασβεστωειδισμό (ΠΥ) γίνεται από τον υπολογισμό του ηπλικού κάθαρσης ασβεστίου προς κάθαρση κρεατινίνης. Σε οικογενή υπασβεστωειδισμό το ηπλικό είναι το ένα τρίτο εκείνου του ΠΥ και είναι πιο χρήσιμος δείκτης από συλλογή ούρων 24 ώρου που απαιτεί διόρθωση ανάλογα με πειραματική διήθηση.

### ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Σαν πρώτη αιτία ΠΥ αναφέρεται το αδένωμα σε 80-90% των περιπτώσεων και η υπερασβεστωειδία και των τεσσάρων αδένων στις υπόλοιπες περιπτώσεις.

Πρόσφατες μοριακές μελέτες υποδηλώνουν μονοκλωνικότητα στα περισσότερα αδενώματα έναντι πολυκλωνικότητας<sup>4</sup> στην υπερασβεστωειδία των παραθερσοειδών, επίσης έχουν παρατηρηθεί ανωμαλίες στο γονίδιο της PTH και ο ανασυνδυασμός του με το PRAD-1 ογκογονίδιο παίζει ρόλο σε ένα ποσοστό ασθενών με ΠΥ.<sup>5</sup>

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η χειρουργική θεραπεία είναι η πλέον ενδεδειγμένη σε ΠΥ. Εν τούτοις υφίσταται διχογνωμία ως προς το ποιο ασθενείς πρέπει να χειρουργούνται (διάγνωση σε ασυμπτωματικό στάδιο με άγνωστη έκβαση νόσου εις ότι αφορά σκελετικές και νεφρικές επιπλοκές).

Σε ασυμπτωματικό ΠΥ τα κριτήρια για χειρουργική αντιμετώπιση από το National Institutes of Health Consensus Development Conference είναι:

- Ασβέστιο ορού > 12 mg / dl
- Υπερασβεστωειδία
- BMD στο φλοιώδες οστόν > 2 SD κάτω από εκείνο των μαρτύρων (age and sex matched).

- Επιπλοκές (λίθοι νεφρών)
- Ασθενείς νεώτεροι των 50 ετών.<sup>6</sup>

Οπωσδήποτε η χειρουργική θεραπεία επιβάλλεται σε ασθενείς με συμπτωματικό ΠΥ.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fitzpatrick L, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. In : Becker KL, ed. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Philadelphia : Lippincot: 1990: 430-437.
2. Cohen J, Gierlowski TC, Schneider AB. A prospective study of hyperparathyroidism in individuals exposed to radiation in childhood. J Am Med Assoc 1990, 264: 581-584.
3. Kleerkooper M, Villanueva AR, Parfitt AM et al. PTH mediated bone loss in primary hyperparathyroidism. In : Frame B, Potts Jr, eds. Clinical disorders of bone and mineral metabolism. Amsterdam: Excerpta Medica: 1983: 200-203.
4. Backdahl M, Howe JR, Larimore TC et al. The molecular biology of parathyroid disease. World J Surg 1991: 15: 756-762.
5. Arnold A. Molecular basis of primary hyperparathyroidism. In : Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, eds. The parathyroids. New York: Raven Press: 1994: 407-421. Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus development conference statement. J Bone Miner Res 1991 ( suppl 2):s9-s166.

## ΜΕΓΑΛΑΚΡΙΑ

### ΠΕΡΗΛΗΨΗ

Η μεγαλακρία προκαλείται από υπερπαραγωγή αυξητικής ορμόνης (GH) συνήθως από όγκο υποφύσεως. Αυτό επιδρά σημαντικά στο συνδετικό ιστό προκαλώντας χαρακτηριστικές αλλαγές στα οστά και στις αρθρώσεις. (Μεγαλακρική αρθροπάθεια).

- Χαρακτηριστικές αλλαγές στην εξωτερική εμφάνιση προσώπου και αύξηση-ανάπτυξη χεριών και ποδιών.
- Πάχυνση μαλακών μοριών, υπερτρίχωση και αυξημένη εφίδρωση.
- Πρώιμη οστεοαρθρίτιδα, υπερανάπτυξη χόνδρων, κύφωση και παγίδευση νεύρων.
- Η μεγαλακρία εφόσον εκδηλωθεί πριν την εφηβεία οδηγεί σε τυπικά αναλογικό γίγαντισμό.
- Η νόσος συνήθως παρατηρείται σε γυναίκες 20-40 ετών.

Λέξεις ευρετηρίου: Μεγαλακρία, αρθροπάθεια, οστική νόσος.

### ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

**Οσφυαλγία:** Παρατηρείται στο 25% των ασθενών ιδιαίτερα χαμηλά, με τοπική ευαισθησία και φυσιολογική η αυξημένη κινητικότητα τόσο σε σπονδυλική στήλη όσο και στα ισχία. Επώδυνη κύφωση ΘΜΣΣ επίσης παρατηρείται.

**Αρθροπάθεια άκρων:** Παρατηρείται περιφερική αρθροπάθεια συνήθως σε μεγάλες αρθρώσεις (γόνατα, ώμοι, ισχία) στην αρχή με κριγμο με ελάχιστο η καθόλου άλγος και φυσιολογικό εύρος κινητικότητας. Σε μεταγενέστερο στάδιο παρατηρείται δευτεροπαθής εκφυλιστική αρθροπάθεια, κυρίως σε γόνατα και ώμους, με περιορισμό κινητικότητας, πόνο, και παραμόρφωση. Επίσης παρατηρείται ψηλαφητή πάχυνση αρθρικού θυλάκου προεπιγονατιδικά, σε ωλέκραιο και υπακρωμιακά. Στα χέρια έχουμε προσβολή της πρώτης καρπομετακαρπίου άρθρωσης και διόγκωση των από φαλαγγικών αρθρώσεων με μεγάλο εύρος ανώδυνη κινητικότητα.

### ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η μεγαλακρία συνδυάζεται με διάφορες μορφές νευροπάθειας όπως:

- Νευροπάθεια παγίδευσης από πάχυνση συνδετικού ιστού και οστική υπερανάπτυξη (σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα σε 30-50% των ασθενών)
- Ισχαιμική νευροπάθεια από υπερπλασία ιστών του ενδονευρίου και περινευρίου.
- Πιθανές μεταβολικές επιδράσεις της αυξητικής ορμόνης στα νεύρα.

### ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ

Εγγύς μυοπάθεια αναπτύσσεται στο 50% των ασθενών με μακράς διάρκειας νόσο, με αδυναμία και μειωμένη ανοχή στην άσκηση. Η μυϊκή αδυναμία είναι δυσανάλογη της αυξημένης μυϊκής μάζας.

### ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η μεγαλακρία προκαλεί χαρακτηριστικές αλλαγές στα οστά και αρθρώσεις όπως σε:

**Κρανίο:** Διόγκωση τουρκικού εφιπίου σε 95-100% των ασθενών. Απαραίτητη διερεύνηση με αξονική και μαγνητική τομογραφία. Παρατηρείται μετωπική εσωτερική υπερόστωση και διάχυτη με αποτέλεσμα πάχυνση κρανιακών αυλάκων, επίσης αύξηση διαστάσεων και αυξημένη πνευμάτωση παραρρινίων κόλπων και μαστοειδών, μεγέθυνση οστών προσώπου (γνάθοι, ζυγωματικά).

#### **Σπονδυλική Στήλη:**

- Σχηματισμός νέου οστού στην πρόσθια επιφάνεια των σπονδύλων και απασβέστωση των συνδέσμων.
- Αύξηση του μεσοσπονδυλίου διαστήματος ιδιαίτερα σε οσφυϊκή μοίρα ΣΣ, με υπερευλιγισία.
- Εμφάνιση εικόνας δικην χτένας σε οπίσθια όρια σπονδύλων.
- Υπερανάπτυξη μαλακών μορίων και οστών με μεγάλα πρόσθια και πλάγια οστεόφυτα,<sup>12</sup> σε προχωρημένες περιπτώσεις η κατά συνέχεια ασβέστωση συνδέσμων δίδει εικόνα διάχυτης ιδιοπαθούς σκελετικής υπερόστωσης (DISH)

**Δέρμα:** Η πάχυνση του δέρματος είναι αποτέλεσμα δράσεως της GH στον κολλαγόνο ιστό. Η πάχυνση του δέρματος προσδιορίζεται με ακτινολογικές και υπερηχογραφικές μεθόδους και ιδιαίτερης σημασίας είναι η μέτρηση του πάχους μαλακών μορίων της πτέρνας.

Μετρήσεις μεγαλύτερες των 25 χιλ. για τους άνδρες και 23 χιλ. Για τις γυναίκες είναι υψηλής διαγνωστικής αξίας.

#### **Αρθρώσεις - Σύνδεσμοι - Οστά**

Η υπερτροφία συνδέσμων οδηγεί σε διεύρυνση του μεσαρθρίου διαστήματος στις Ακτινογραφίες γονάτων παράλληλα με υπερτροφία μαλακών ιστών και αρθρικού υμένα, με σημείο κενού σε Α/α γονάτων. Σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου παρατηρείται στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος, σχηματισμός κύστεων, σκλήρυνση και προοδευτική ανάπτυξη οστεόφυτων.<sup>3</sup>

Η εξέταση των άκρων χειρών (κλινικά-ακτινολογικά) είναι σπουδαίας σημασίας για διάγνωση μεγαλακρίας με εστίαση στα εξής σημεία:

- Πάχυνση των μαλακών μορίων της άκρας χειρός.
- Διεύρυνση των μεσαρθρίων διαστημάτων.
- Αλλαγή του μεγέθους των κεφαλών των μετακαρπίων και επιφύσεων.
- Απόσχιση του περιοστέου στα σωληνώδη οστά.
- Σπάνια συμπτώματα: Υπόσταση (ελάτπωση σπογγώδους ουσίας και αυλοποίηση φαλάγγων, μεταταρσίων, ηβικού), χονδρασβέστωση.
- Ενδοφλοιώδης δοκίδωση (microradioscopy) λόγω αυξημένου οστικού μεταβολισμού.

#### **ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ - ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ**

Υπερπαραγωγή GH από καλοήγη όγκο υποφύσεως (οξύφιλο αδένωμα) σπάνια από υπερπλασία του προσθίου λοβού της υποφύσεως. Σπανιότερα παρατηρείται σε αδενώματα φάρυγγος, σφηνοειδών κόλπων, βρόγχων, όγκων νησιδιακών κυτάρων παγκρέατος η καρκινοειδών όγκων που παράγουν αυξητική ορμόνη.

#### **ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

- Ακτινοθεραπεία
- Χειρουργική (διασφηνοειδική υποφυσεκτομή).<sup>4,5,6</sup>
- Φαρμακευτική (βρωμοκρίπίνη, μακράς δράσεως ανάλογα σωματοστατίνης).

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Podgorsky M, Robinson B, Weissberger A et al. Articular manifestations of acromegaly. Aust NZ J Med 1988; 18: 28-35.
2. Woo C. Radiological features and diagnosis of acromegaly. J Manipulation Physiol Ther 1988; 11: 206-213.
3. Liebermann S, Bjorkengren A, Hoffman A. Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly. Endocrinol Metab Clin N Am 1992; 21: 615-631.
4. Layton M, Fudman E, Barkan A et al. Acromegalic arthropathy. Arthritis Rheum 1988; 31: 1022-1027.
5. Lacks S, Jacobs R. Acromegalic arthropathy: a reversible rheumatic disease. J Rheumatol 1986; 13: 634-636.
6. Dons R, Resselet P, Pastakia B et al. Arthropathy in acromegalic patients before and after treatment: a long term follow-up study. Clin Endocrinol 1988; 28: 515-524.

## ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΟΥ

### Μύρων Μαυρικάκης

Ομότιμος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Ο σακχαρώδης διαβήτης συνοδεύεται από μία ευρεία ποικιλία επιπλοκών από τις αρθρώσεις, τους τένοντες, το δέρμα, τα οστά και τους μυς. Πολλές εξ' αυτών σχετίζονται αιτιολογικά άμεσα με τον σακχαρώδη διαβήτη ενώ άλλες αναφέρονται μόνο σε επιδημιολογικές μελέτες χωρίς να είναι επιβεβαιωμένη η αιτιολογική συσχέτισή τους. Οι συχνότερες επιπλοκές είναι οι αφορώσεις την άκρα χείρα, τον ώμο, καθώς επίσης η οστεοαρθρίτις, το σύνδρομο της δυσκαμπτου χειρός, η νευροπαθητική αρθροπάθεια, το διαβητικό μυϊκό έμφρακτο και οι επιπλοκές εκ των οστών.<sup>1</sup>

#### Επιπλοκές Από την Άκρα Χείρα

Οι επιπλοκές από την άκρα χείρα είναι συχνές στους διαβητικούς και αποδίδονται σε διαταραχές στην μικροκυκλοφορία, σε αλλοιώσεις του συνδετικού ιστού ή σε βλάβη των περιφερικών νεύρων. Η συχνότης τους υπολογίζεται μέχρι και στο 50%, σχετιζόμενες με την διάρκεια της νόσου.<sup>2</sup>

**A:1: Σύνδρομο Καρπιαίου Σωλήνα:** Αφορά το 20% των διαβητικών,<sup>3</sup> είναι επώδυνο με δυσαισθησίες σύνδρομο που οφείλεται στην συμπίεση του μέσου νεύρου κατά την διοδόν του δια του καρπιαίου σωλήνα. Σχετίζεται με την διάρκεια του διαβήτου αλλά δεν σχετίζεται με τον μεταβολικό έλεγχο της νόσου, την νεφροπάθεια ή την αμφιβληστροειδοπάθεια. Κατά την κλινικήν αντικειμενικήν εξέταση ανευρίσκονται θετικά τα σημεία Tinel και Phalen.<sup>4</sup> Από πλευράς εσωτερικής παθολογίας δυνατόν να παρατηρηθεί σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στο πολλαπλούν μυέλωμα, στην φυματίωση, στην μεγαλακρία, στην εγκυμοσύνη, στην παχυσαρκία, στην ρευματοειδή αρθρίτιδα, στην ουρική αρθρίτιδα. Πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από την συμπίεση ριζών της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και το σύνδρομον θωρακικής εξόδου,όποτε το ηλεκτρομυογράφημα των παρασπονδυλικών μυών και η δοκιμασία αγωγιμότητας των εγγύς μυών είναι λίαν χρήσιμα.<sup>5</sup> Τα συμπτώματα αφορούν τα τρία πρώτα δακτυλα ή δε νυκτερινή συμπτωματολογία είναι κλινική ένδειξη βαρύτητας της νόσου.

**2: Σύσπαση Dupuytren's:** Χαρακτηρίζεται από ίνωση μέσα και γύρω από την παλαμιαία απονεύρωση, με σχημασμό οζιδίων και σύσπαση της παλαμιαίας απονεύρωσης και κάμψη από σύσπαση των δακτύλων. Ανάλογα με τα χρησιμοποιούμενα κριτήρια διαγνώσεως, η συχνότης της κυμαίνεται από 16 - 42% που αυξάνεται με την ηλικία και την διάρκεια του διαβήτου.<sup>6</sup> Από πλευράς εσωτερικής παθολογίας δυνατόν να παρατηρηθεί στην κίρρωση του ήπατος, μετά χρήση φαρμάκων (ισονιαζίδης, βαρβιτουρικών, ανιλίνης, αλκοόλης) αν και αναφέρονται περιπτώσεις μετατραυματικού συνδρόμου ή και σύσπαση Dupuytren κληρονομικής αιτιολογίας.<sup>7</sup>

**3: Καμπική Τενοντοελυτρίτις:** Ο επιπολασμός της οντότητας αυτής υπολογίζεται ότι αφορά το 5% των διαβητικών ηλικίας από 3 έως 38 ετών,<sup>8</sup> και το 20% των διαβητικών ινσουλινοεξαρτώμενων ή μη μεγαλύτερων ηλικιών. Χαρακτηρίζεται από πάχυνση των καμπήρων τενόντων, σχηματισμό ψηλαφητών οζιδίων και φαινόμενο μπλοκαρίσματος των τενόντων του αντίχειρος, του μέσου και του παραμέσου δακτύλου ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα (Trigger Finger). Αποδίδεται σε διαταραχή του κολλαγόνου εκ του διαβήτου, σχετίζεται με την διάρκεια της νόσου αλλά όχι με την ρύθμιση ή μη της γλυκαιμίας. Κατά την κλινικήν εξέταση ενίοτε είναι ακουστός αισθητός κριγμός.

**4: Διαβητική Σκληροδακτυλία:** Χαρακτηρίζεται από πάχυνση και κηρώδη εμφάνιση του δέρματος κυρίως της ραχιαίας επιφανείας των δακτύλων της χειρός. Δυνατόν να συνοδεύεται με περιορισμένη κινητικότητα των αρθρώσεων, αν και εμφανίζεται χωρίς προσβολή των αρθρώσεων. Οι αλλοιώσεις του δέρματος ομοιάζουν με εκείνες του σκληροδέρματος (ψευδοσκληροδερμα). Η διαφορική διάγνωση από την σκληροδερμία στηρίζεται στην απουσία του φαινομένου Raynaud's, στην έλλειψη τοπικών εξελκώσεων και ασβετώσεων και στην απουσία των αυτοαντισωμάτων (Αντιπυρηνικών, Anti-Scl-70 και Αντικεντρομεριδικών.<sup>9</sup> Η συχνότης της σκληροδακτυλίας σχετίζεται με την διάρκεια του διαβήτου αν και δυνατόν να παρουσιασθεί και σε νεανικό διαβήτη προσφάτου ενάρξεως. Δεν υπάρχει αγωγή για την σκληροδακτυλία.

**5: Αντανακλαστική Συμπαθητική Δυστροφία:** Είναι γνωστή και ως συνθετον περιοχικό επώδυνο σύνδρομο. Χαρακτηρίζεται κλινικά από έντονο πόνο και αίσθημα καύσου που αφορούν την άκρα χείρα, μπορεί να συνοδεύεται από πόνο ή περιορισμό της άρθρωσης του ώμου και καλείται σύνδρομο ώμου - χειρός (Shoulder - hand Syndrome). Η αντανακλαστική συμπαθητική δυστροφία δυνατόν να είναι μονόπλευρη ή ετερόπλευρη και στην απλή ακτινογραφία παρατηρείται κατά περιοχές οστεοπόρωση. Από πλευράς εσωτερικής παθολογίας δυνατόν να συνοδεύει τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το τραύμα, η ποικιλία κακοηθειών με συχνότερο το σύνδρομο Pancoast σε καρκίνο του πνεύμονος.



**Β: Πόνος του Ώμου:** Δύο βασικά προβλήματα από τον ώμον έχουν περιγραφεί στους διαβητικούς ασθενείς, η συμφυτική ινώδης θυλακίτις (παγωμένος ώμος) και η ασβεστοποιός περιαρθρίτις - τενοντίτις.

Η συμφυτική θυλακίτις αναφέρεται σε ποσοστό 19 - 29% των διαβητικών σε σύγκριση με το 5% των μαρτύρων.<sup>10</sup> Παράγοντες αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης παγωμένου ώμου στους διαβητικούς θεωρούνται η ηλικία των ασθενών (μεγάλη), η μακρά διάρκεια του διαβήτου, η παρουσία συνδρόμου περιορισμένης κινητικότητας των αρθρώσεων, η σύσπαση Dupuytren, η αμφιβληστροειδοπάθεια, ενώ δεν σχετίζεται με την λευκωματουρία του διαβήτου ούτε με την νευροπάθεια αυτού.

Η ασβεστοποιός περιαρθρίτις του ώμου εμφανίζεται τρεις φορές περισσότερο συχνά στους διαβητικούς (27,94%) σε σύγκριση με τους μάρτυρες (9,42%). Σχετίζεται με την διάρκεια της νόσου, το είδος της αγωγής, με τα επίπεδα της χοληστερίνης, τριγλυκεριδίων, προ - β λιποπρωτεϊνών, τα επίπεδα της IgM ανοσοσφαιρίνης και το HLA - B27 αντιγόνο ιστοσυμβατότητας. Εντοπίζεται συχνότερα στην δεξιά κατ' ώμον άρθρωση και είναι συμπτωματική στο 36,8% των ασθενών. Από πλευράς παθοφυσιολογίας υποστηρίζεται ότι οι επαναλαμβανόμενοι μικροτραυματισμοί, οι διαταραχές της περιοχικής μικροκυκλοφορίας, οι διαταραχές της σύνθεσης βλεννοπολυσακχαριτών, η βαρύτητα του διαβήτου και ίσως ανοσολογικοί μηχανισμοί ευθύνονται για την ανάπτυξη της.<sup>11, 12, 13, 14, 15, 16, 17</sup>

**Γ: Περιορισμένη Κινητικότητα Αρθρώσεων:** Παρατηρείται και στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι και στον διαβήτη τύπου ΙΙ. Η συχνότης της κυμαίνεται από 8 - 58% ανάλογα με τον πλυσθισμό F των μελετηθέντων διαβητικών και τον τρόπον μέτρησης της κινητικότητας των αρθρώσεων.<sup>18</sup> Παράγοντες κινδύνου θεωρούνται τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και η διάρκεια του διαβήτου.<sup>19, 20</sup> Δεν πρέπει να συγχέεται με άλλες επιπλοκές της διαβητικής χειρός, όπως η καμπική τενοντο ελυτρίτις, η συμπαθητική αντανακλαστική δυστροφία, ο εκπινασσόμενος δάκτυλος και κυρίως η σύσπαση Dupuytren. Παθογενετικά αποδίδεται στην αναπόθεση παθολογικού κολλαγόνου στον συνδετικό ιστό γύρω από τις μικρές αρθρώσεις των χειρών αν και διαταραχές στην περιοχική μικροκυκλοφορία και η περιοχική νευροπάθεια συμμετέχουν ενεργά.<sup>21</sup> Κλινικά η περιορισμένη κινητικότητα των αρθρώσεων και κατ' εξοχήν των χειρών είναι ανώδυνος, συνοδεύεται από δυσκαμψία και μείωση της δύναμης συσφιγξης και μείωση της ικανότητας επιτέλεσης λεπτών κινήσεων. Η κλινική εξέταση των χειρών αναδεικνύει συσπάσεις των εγγύς μεσοφαλαγγικών και μετακαρποφαλαγγικών αρθρώσεων κατ' κύριον λόγον ενώ δυνατόν να προσβληθούν και οι άπω μεσοφαλαγγικές, οι καρποί, οι αγκώνες, οι ώμοι, τα γόνατα και ο αξονικός σκελετός. Τα εκ των χειρών ευρήματα δυνατόν να μοιάζουν και να συγχέονται με την σύσπαση Dupuytren. Δύο διαφοροδιαγνωστικά ευρήματα βοηθούν στον διαχωρισμό των δύο επιπλοκών. Η σύσπαση Dupuytren αφορά τον τέταρτον και πέμπτον δακτύλο, ενώ η περιορισμένη κινητικότητα αφορά όλα τα δάκτυλα και επίσης οι τεταμένες ινωτικές δέσμες της παλαμιαίας απονεύρωσεως της σύσπασης Dupuytren δεν παρατηρούνται στο σύνδρομο της περιορισμένης κινητικότητας των αρθρώσεων της χειρός.

Δια την διάγνωση δύο απλές δοκιμασίες - σημεία θεωρούνται λίαν χρήσιμες και απαραίτητες: Η δοκιμασία - ή σημείον της προσευχής δηλ. η αδυναμία πλήρους επαφής της παλαμιαίας επιφάνειας των δύο χειρών, που υποδηλεί σύσπαση των μετακαρποφαλαγγικών, εγγύς μεσοφαλαγγικών και άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων και η δοκιμασία - σημείον του επιπέδου τραπεζιού δηλ. η αδυναμία πλήρους επαφής της παλάμης με την επίπεδη επιφάνεια του τραπεζιού που υποδηλώνει σύσπαση των μετακαρποφαλαγγικών αρθρώσεων. Η χρήση γωνιομέτρων για την εκτίμηση της κάμψεως και εντάσεως των δακτύλων έχει αξία κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς.<sup>22</sup> Η περιορισμένη κινητικότης των αρθρώσεων του άκρου ποδός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ελκών.

**Δ: Διαβητική νευροπαθητική αρθροπάθεια:** Η έλλειψη αισθητικότητας λόγω της διαβητικής πολυνευροπάθειας και της άμβλυσης του αισθήματος του πόνου οδηγεί σε χρόνια προοδευτική καταστροφική οστεοαρθροπάθεια. Πλήν του σακχαρώδους διαβήτου που είναι σήμερα η συχνότερη αιτία νευροπαθητικής αρθροπάθειας (Charcot), άλλες νόσοι όπως η νωτιάς φθίση, η συριγγομυελία, η μπιγγοκλήλη, περιφερικές νευροπάθειες εξ άλλων αιτιών (ανοσολογικών ή τοξικών) δυνατόν να προκαλέσουν νευροπαθητική αρθροπάθεια. Η συχνότης της υπολογίζεται σε 1 περίπτωση ανά 700 διαβητικούς με ινσουλινοεξαρτώμενο ή μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη, συνήθως μακράς διάρκειας (15 ετών).<sup>23</sup> Η ακριβής παθογένεια δεν είναι γνωστή αλλά πιθανολογείται ότι ο συνδυασμός μηχανικών, αγγειακών, αγγειοκινητικών παραγόντων και η μείωση της ιδιοδεκτικότητας του πόνου οδηγούν σε χαλάρωση των συνδέσμων, αστάθεια των αρθρώσεων, αύξηση του εύρους κινήσεως και βλάβη καταστροφή του οστού και του χόνδρου ακόμη και από ελαφρούς επαναλαμβανόμενους μικροτραυματισμούς. Τοπική φλεγμονώδης αντίδραση σε τραύμα, διαμεσολαβούμενη από προφλεγμονώδεις κυταροκίνες πιστεύεται ότι πιθανόν να συμμετέχει στην γένεση της.<sup>24</sup> Η νευροπαθητική διαβητική αρθροπάθεια συνήθως προσβάλλει τις αρθρώσεις του ταρσού, τις τασομετατάρσιες, τις μεταταρσιοφαλαγγικές και τα σφυρά, σε αντίθεση με την νωτιάδαφθίση που προσβάλλει κυρίως τα γόνατα και ισχία, και την συριγγομυελία που προσβάλλει κυρίως τους ώμους και αγκώνες.<sup>25</sup> Συνήθως είναι ετερόπλευρη αν και στο 20% των ασθενών δυνατόν να είναι αμφοτερόπλευρη. Η κλινική εικόνα ποικίλλει. Ο ασθενής δυνατόν να εμφανίσει αιφνιδώς μονόπλευρη θερμότητα, ερυθρότητα και οίδημα του άκρου ποδός ή του σφυρού συνήθως μετά ήπιο τραυματισμό<sup>26</sup> ή δυνατόν να εμφανίσει βραδέως εντός μηνών ή ετών προοδευτικά εξελισσόμενη αρθροπάθεια με χρόνιο τοπικό οίδημα. Υποτροπές οξείας προσβολής δεν είναι ασυνήθεις.<sup>27</sup> Η προσβολή του άκρου ποδός χαρακτηρίζεται από εξάλειψη της ποδικής καμάρας και προπέτεια των οστών. Η διαβητική νευρο-

παθητική αρθροπάθεια είναι σχετικά ανώδυνη. Η διαφορική διάγνωση αφορά κυρίως την σπυτική αρθρίτιδα, γι' αυτό πρέπει να επιβεβαιωθεί η ύπαρξη περιφερικής νευροπάθειας και να αποκλεισθεί η παρουσία ύλης εισόδου μικροοργανισμών. Τα ακτινολογικά ευρήματα, που βοηθούν σημαντικά στην διάγνωση ποικίλλουν, εξαρτώμενα από το στάδιο και την θέση της αρθροπάθειας. Στα αρχικά στάδια της νόσου παρατηρείται διόγκωση των μαλακών μορίων, απώλεια του μεσαρθρίου διαστήματος και οστεοπενία.<sup>26</sup>

Στο μεσαίο τμήμα του ποδός και στο αστραγαλοπερνητικό τμήμα παρατηρείται κατάτμηση των οστών, σκλήρυνση και σχηματισμός νέου οστού με υπεξαρθήματα και παρεκτόπιση, ενώ κατάγματα εκ φορτίσεως δυνατόν να αναπτυχθούν. Πλήν της ακτινογραφίας άλλες απεικονιστικές μέθοδοι, όπως η αξονική τομογραφία και το σπινθηρογράφημα των οστών δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμες. Η μαγνητική τομογραφία βοηθά στην αποκάλυψη καταγμάτων εκ φορτίσεως. Σημειώτεον ότι οι αλλοιώσεις της οξείας νευροπαθητικής αρθροπάθειας δύσκολα διαφοροδιαγιγνώσκονται της οστεομυελίτιδος.<sup>28</sup>

**Ε: Αυτόματη Διβητική Μυονέκρωση:** Αναφέρεται σε αιφνίδια ισχαιμική νέκρωση σκελετικών μυών που δεν σχετίζεται με εμβολισμό από αθηρωματικές πλάκες αλλά ούτε με απόφραξη μεγάλων αρτηριακών κλάδων. Είναι ασυνήθης επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτου, που προσβάλλει συνήθως διαβητικούς με διαβήτη μακράς διάρκειας και κακώς ρυθμιζόμενο. Είναι συχνότερη στον διαβήτη τύπου Ι και σε διαβητικούς με πολλαπλές επιπλοκές λόγω μικροαγγειοπάθειας (Αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, νευροπάθεια).<sup>29</sup> Η διεθνής βιβλιογραφία μέχρι τον Αύγουστο του 2001 αναφέρει συνολικά 116 περιπτώσεις.<sup>30</sup> Κλινικά εμφανίζεται με οξεία επώδυνη διόγκωση του μηρού ή λιγότερο συχνά της κνήμης που εξελίσσεται προοδευτικά. Δεν αναφέρεται ιστορικό τραυματισμού. Το οίδημα είναι ευαίσθητο στην πίεση και συνοδεύεται από μέτριο πυρετό. Αμφοτερόπλευρη προσβολή αναφέρεται στο 30% των περιπτώσεων και υποτροπή στην ίδια ή άλλες θέσεις στο 50% των περιπτώσεων.<sup>31</sup> Σπάνια αναφέρεται η προσβολή των άνω άκρων. Εργαστηριακά η κρεατινική κίνηση μπορεί να είναι φυσιολογική ή αυξημένη. Από τις απεικονιστικές μεθόδους η πλέον χρήσιμη θεωρείται η μαγνητική τομογραφία με την χορήγηση ενδοφλεβίως σκιαγραφικού αντιθέσεως. Αν χρησιμοποιείται ως σκιαγραφικό το γαδολίνιο απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με μετρία ή βαρεία νεφρική ανεπάρκεια καθ' ότι υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης νέας οντότητας με τίτλο νεφρογενής συστηματική ίνωση. Η βιοψία του μυός αποκαλύπτει οίδημα, νέκρωση των μυοκυττάρων και διάχυτη απόφραξη των αρτηριολίων και τριχοειδών από ινική.<sup>32</sup> Η αιτιοπαθογένεια παραμένει άγνωστη. Σε ύποπτη επί διαβητικών νόσο συνιστώνται οι ακόλουθες παρακλινικές εξετάσεις.

1. Γενική Αίματος - Λευκά - Τύπος.
2. Χρόνος προθρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστίνης
3. Καλλιέργειες Αίματος για αερόβια και αναερόβια
4. Απλή ακτινογραφία δι' αποκλεισμό παρουσίας αέρος στον μυ
5. Υπερηχογράφημα φλεβών
6. Μαγνητική τομογραφία άμφω για σύγκριση
7. Σε ασθενείς με λευκοκυττάρωση και πυρετό που δεν μπορεί να αποκλεισθεί η λοίμωξη, βιοψία μυός υπό αξονικό τομογράφο

Διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει από πυομυοσίτιδα, γαγγραινώδη μυοσίτιδα από στρεπτόκκοκο, μυονέκρωση από κλωσπιρίδια γαγγραίνης, φλεβική θρόμβωση, ενδομυϊκό αιμάτωμα και νεόπλασμα.

**ΣΤ: Νόσος των οστών στον Σακχαρώδη διαβήτη:** Η σχέση μεταξύ σακχαρώδους διαβήτου και οστεοπόρωσης παραμένει αμφιλεγόμενη. Όμως ισχύουν τα ακόλουθα:

1. Ο βαθμός της οστικής απώλειας μπορεί να διαφέρει μεταξύ διαβήτη τύπου Ι και ΙΙ.<sup>33</sup> Μείωση σχηματισμού οστού στον τύπο Ι.
2. Ο οστικός μεταβολισμός επηρεάζεται από τις επιπλοκές του διαβήτου (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια). Μείωση σχηματισμού οστού.
3. Ο κίνδυνος καταγμάτων είναι αυξημένος λόγω πτώσεων από μείωση της οπτικής οξύτητας, νευροπάθειες ή αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.
4. Η περιοχική νευροπάθεια στον άκρο πόδα αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος στον άκρο πόδα και τα σφυρά.

Η οστική μάζα υποστηρίζεται ότι είναι μειωμένη στον διαβήτη τύπου Ι ενώ φυσιολογική ή αυξημένη στον διαβήτη τύπου ΙΙ.<sup>34, 35</sup> Παρα ταύτα ο κίνδυνος ανάπτυξης κατάγματος του ισχίου είναι γενικά αυξημένος.

**Ζ: Άλλα Μυοσκελετικά νοσήματα:** Η διάχυτη ιδιοπαθής σκελετική υπερόσωση που είναι εκφυλιστική ενθεσοπάθεια προσβάλλουσα και τον αξονικό σκελετό και τις περιφερικές ενθέσεις εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα στον σακχαρώδη διαβήτη. Η αιτιολογία είναι άγνωστη. Τέλος δεν είναι διευκρινισμένο αν ο σακχαρώδης διαβήτης αυτός καθ' εαυτόν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη οστεοαρθρίτιδος ανεξάρτητα της ύπαρξης παχυσαρκίας.<sup>38</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Up to Date : Musculoskeletal complications in diabetes mellitus : 2007 : version 15.2 April.
2. Gamstedt A, Holm - Glad J et al : Hand abnormalities are strongly associated with the duration of diabetes mellitus J Inter Med 1993 : 234, 189.
3. Chauduri K.R., Davidson A.R., Morris IM : Limited joint mobility and carpal tunnel syndrome in insulin – dependent diabetes. Br. J. Rheumatol 1989 : 28, 191.
4. Gonzalez del Pino J, Delgado – Martin AD et al : Value of the carpal compression test in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. J.Hand Swrg. 1997 : 22, 38.
5. Melbin J.L, Schuckman JA, Lanese RR : Diagnostic specificity of motor and sensory nerve conduction variables in the carpal tunnel syndrome. Arch Phys Med Rehab 1973 : 54, 69.
6. Noble J, Heathcote J6, Conenit : Diabetes mellitus in the aetiology of Dupuytren's disease J Bone Joint Swrg Br. 1984 : 66,322.
7. Mavrikakis M, Anastasiou – Nana Mar al : Maladie de Dupuytren après traitement par l' ioniazide. Revue Intren de Rhumatologie XIII : No 68.5, 309 - 11.
8. Yosipovitch G, Yosipovitch Z et al : Trigger finger in young patients with insulin dependent diabetes J. Rheumatol 1990 : 17,951.
9. Jelinek J E : The skin in diabetes. Diabetes Med. 1993 : 10,201.
10. Balci N, Balci M.K, Tuzunee : shoulder adhesive capsulitis and shoulder range of motion in type II diabetes mellitus : association with diabetic complications. J. Diabetes Complications 1999 : 13,135.
11. Μ.Μαυρικάκης : Συμβολή εις την μελέτην της ασβεστοποίησης περιαρθρίδος του ώμου επί σακχαρώδους διαβήτου. Κλινική και πειραματική μελέτη. Διατριβή επί Υψηλείας 1982 Πανεπιστημίου Αθηνών.
12. M. Mavrikakis et al : Serum immunoglobulin levels in diabetic patients with calcific periarthritis I.R.C.S. Medical Science 1984 : 12,804.
13. J Zervas, M. Mavrikakis et al : HLA antigens in diabetics with calcific shoulder periarthritis. Clin Exper. Rheumat 1986 : 4,351.
14. Mavrikakis ME et al : Calcific shoulder periarthritis (tendinitis) in adult onset diabetes mellitus. A control study. Annals Rheum Dis. 1989 ! 48,211.
15. Mavrikakis ME et al : Glycosaminoglycans in urine, articular and periarticular tissues in streptozotocin diabetes in Rats. Endocrinologia Experimentalis 1989: 23,295.
16. Mavrikakis ME et al: Clinical and laboratory parameters in adult diabetics with and without calcific shoulder periarthritis Calcif Tissue Inter 1991 : 49,288.
17. Mavrikakis ME : Twenty – four hours urinary hydroxyproline excretion in long term experimental diabetes mellitus. Horm Metab Res 1993: 25,498.
18. Arkkila D.E.T. et al : Limited joint mobility in type I diabetic patients. Correlation to other diabetic complications. J Inter Med 1994 : 236,215.
19. Silverstein J H et al : Long – term glucemic control influences the onset of limited joint mobility in diabetes. J. Pediatr 1998 : 132,944.
20. Gamstedt A et al : Hand Abnormalities are strongly associated with the duration of diabetes mellitus. J Int Med 1993 : 234,189.
21. Brownlee M et al : Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications.N.Eng J Med 1998 : 318,1315.
22. Schulte L et al : A quantitative assessment of limited joint mobility in diabetics. Arth Rheum 1993 : 36,1429.
23. Giwrini J M et al : Charcot' s disease in diabetic patients. Correct diagnosis can prevent progressive deformity.Postgrad Med 1991 : 89,163.
24. Jeffoate W J et al : The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy in diabetes. Lamcet 2005 : 366,2058.
25. Forgacs SS : Diabetes mellitus and rheumatic disease. Clin Rheum Dis 1986 : 12,729.
26. Slowman – Kovacs SD et al : Rapidly progressive charcot arthropathy following minor joint trauma in patients with diabetic neuropathy. Arthr Rheum 1990 : 33,412.
27. Fabrin J et al : Long – term follow – up in diabetic charcot feet with spontaneous onset. Diabetes Care 2000 : 23,796 .
28. Seabold J E et al : Indium III – leucocyte technetium 99m – MDP bone and magnetic resonance imaging. Difficulty of diagnosing osteomyelitis in patients with neuropathic arthropathy. J Nucl Med 1990 : 31,549 .
29. Umpierrez G. E et al : Diabetic muscle infraction Am J Med 1996 : 101,245.
30. Trujillo – Santos A J : Diabetics muscle infraction un underdiagnosed complication of long - standing diabetes. Diabetes Care 2003 : 26,211.
31. Kapur S et al : Diabetic muscle infraction case report and review. J Pheumatol 2004 : 31,190.
32. Barohn B.J and Kissel J T : Case of the month.Painful thigh mass in a young woman.Diabetic muscle infraction. Muscle Nerve 1992 : 15,850.
33. Tuominen J T et al : Bone mineral density in patients with type I and II diabetes. Diabetes Care 1999 : 22,1196 .
34. Webet Get al : Bone mass in young patients with type I diabetes. Bone Miner 1990 : 8,23.
35. Van Daele PLA et al : Bone density in non – insulin dependent diabetes mellitus. Int Med 1995 : 122,409 .
36. Bonds D.E et al : Risk of fracture in women with type 2 diabetes, J Clin Endocr. Metab 2006 : 91,3404 .
37. Lipscombe LL et al : The risk of hip fractures in older individuals with diabetes : A population – based study. Diabetes Care : 2007 – 30,835.
38. Horn C.A et al : Impairment of osteophyte formation in hyperglycaemic patients with type II diabetes mellitus and knee osteoarthritis. Arh Rheum 1992: 35,336.



---

# Διάλεξη

---

Σάββατο, 15 Δεκεμβρίου 2007

ΜΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

## ΕΚΤΟΠΗ ΟΣΤΕΟΠΟΙΗΣΗ

**Ηρακλής Δ. Κρητικός**

Αναπληρωτής Διευθυντής Ρευματολογικού Τμήματος ΠΕ.ΠΑ.Γ.Ν.Η., Ηρακλείου Κρήτης

**Αμαλία Π. Ραμποπούλου**

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Έκτοπη οστεοποίηση (ectopic ossification) είναι η ανάπτυξη οστίτη ιστού σε μαλακά μέρη όπου φυσιολογικά δεν υπάρχει οστεοποίηση. Η οστεοποίηση προκαλεί σχηματισμό οστού, με οστικές δοκίδες και φλοιό. Στη σύσταση και τη δομή διαφέρει από την α-σβεστοποίηση ή αποπίτνωση (calcification) όπου πρόκειται για εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στα μαλακά μέρη.<sup>1</sup>

Έκτοπη οστεοποίηση επισυμβαίνει στις εξής παθήσεις και καταστάσεις:

- 1) Στη σκληροδερμία, στη δερματομυοσίτιδα και άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού
- 2) Μετεγχειρητικώς σε αρθροπλαστική του ισχίου
- 3) Στις οροαρνητικές σπονδυλοαρθρίτιδες
- 4) Στην οστεοποϊό μυοσίτιδα
- 5) Στην προοδευτική οστεοποϊό ινοδυσπλασία (fibrodysplasia ossificans progressiva)

#### 1. Έκτοπη οστεοποίηση σε αρθροπλαστική του ισχίου

Οστεοποίηση που εμφανίζεται μετά από ολική αρθροπλαστική του ισχίου. Τυπική θέση εντόπισης είναι γύρω από την περιοχή του αυχένα του μηριαίου και του μείζονα τροχαντήρα. Αν και η παθογένεια δεν είναι γνωστή θεωρείται πως προκαλείται όταν αρχέγονα μεσεγχευματικά κύτταρα των μαλακών ιστών μεταλλαχθούν σε οστεοβλαστικά τα οποία προκαλούν το σχηματισμό ώριμου ιστού. Η επίπτωση της ποικίλει ευρέως και μπορεί να φτάσει και μέχρι 90% των περιπτώσεων σε πληθυσμιακές ομάδες υψηλού κινδύνου.

#### 1.2. Παράγοντες κινδύνου

Η ακριβής αιτία για έκτοπη οστεοποίηση μετά από αρθροπλαστική του ισχίου δεν είναι γνωστή, όμως έχουν προσδιοριστεί ορισμένοι παράγοντες κινδύνου. Οι άνδρες έχουν διπλάσιο κίνδυνο σε σχέση με τις γυναίκες.

Παράγοντες υψηλού κινδύνου<sup>1</sup>

- Προηγούμενο ιστορικό έκτοπης οστεοποίησης
- Άνδρες με αμφοτερόπλευρη υπερτροφική οστεοαρθρίτιδα
- Ασθενείς με μετατραυματική αρθρίτιδα η οποία χαρακτηρίζεται από υπερτροφική οστεοφύτωση.

Παράγοντες μετρίου κινδύνου<sup>2</sup>

- Αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα
- Διάχυτη ιδιοπαθής σκελετική υπερόστωση
- Νόσος Paget
- Ετερόπλευρη υπερτροφική οστεοαρθρίτιδα

#### 1.3. Συμπτώματα

Η δυσκαμψία του ισχίου είναι συχνό σύμπτωμα. Το τοπικό άλγος είναι σπανιότερο. Πολλοί ασθενείς με ακτινογραφικώς χαμηλού βαθμού έκτοπη οστεοποίηση είναι ασυμπτωματικοί. Κατά την κλινική εξέταση σε μερικούς ασθενείς μπορεί να διαπιστωθούν τοπικώς σημεία φλεγμονής όπως ερυθρότητα, οίδημα, αυξημένη θερμοκρασία και ευαισθησία. Τέτοια ευρήματα καθιστούν αναγκαίο τον αποκλεισμό λοίμωξης της άρθρωσης ή οστεομυελίτιδας.

#### 1.4. Εργαστηριακά ευρήματα

Είναι λίγα και μη ειδικά. Μπορεί να σημειωθεί μετρίου βαθμού αύξηση της ΤΚΕ και της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού (>250iu/L) κατά τη 12<sup>η</sup> μετεγχειρητική εβδομάδα.

### 1.5. Κατάταξη

Η έκτοπη οστεοποίηση του ισχίου μετά από αρθροπλαστική κατατάσσεται ως εξής:

- **Βαθμός 1.** οστικές νησίδες στους μαλακούς ιστούς γύρω από το ισχίο.
- **Βαθμός 2.** οστικές άκανθες γεινιάζουσες με την πύελο ή το κεντρομελικό άκρο του ισχίου αφήνοντας διάστημα τουλάχιστον 1 cm μεταξύ των οστικών επιφανειών.
- **Βαθμός 3.** οστικές άκανθες γεινιάζουσες με την πύελο ή το κεντρομελικό άκρο του ισχίου, αφήνοντας διάστημα λιγότερο από 1 cm μεταξύ των οστικών επιφανειών.
- **Βαθμός 4.** ακτινογραφικώς αγκύλωση του ισχίου.

### 1.6. Απεικονιστικά ευρήματα

Σημεία οστεοποίησης μπορεί να είναι ορατά σε απλή ακτινογραφία, 3-4 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Η πλήρης οστεοποίηση μπορεί να ολοκληρωθεί μέσα σε 1-2 χρόνια. Το σπινθηρογράφημα οστών δείχνει αυξημένη πρόσληψη στους μαλακούς ιστούς πέριξ του ισχίου. Βεβαίως αυτά τα ευρήματα δεν είναι ειδικά της έκτοπης οστεοποίησης. Η αξονική τομογραφία απεικονίζει επακριβώς το μέγεθος και την υφή της βλάβης, ενώ η μαγνητική τομογραφία την κατάσταση των παρακείμενων μαλακών μορίων.

### 1.7. Πρόληψη - Θεραπεία

Το πρώτο βήμα για αποτελεσματική πρόληψη είναι να εντοπισθούν οι ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για έκτοπη οστεοποίηση. Προληπτικά μέτρα για όλους τους ασθενείς δεν συστήνονται. Προληπτικός έλεγχος θα πρέπει να γίνεται πριν από την πέμπτη μετεγχειρητική ημέρα, με βέλπστο χρόνο τις πρώτες 24-48 ώρες. Σήμερα για την πρόληψη της έκτοπης οστεοποίησης του ισχίου μετά από αρθροπλαστική συστήνονται τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και η εξωτερική ραδιενεργός ακτινοβολία.

#### Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Μια μετα-ανάλυση των σχετικών με την πρόληψη μελετών συμπέρανε ότι τα ΜΣΑΦ είναι αποτελεσματικά στη μείωση του κινδύνου μετεγχειρητικής έκτοπης οστεοποίησης. Η ινδομεθακίνη είναι το συχνότερα χρησιμοποιημένο ΜΣΑΦ αν και άλλα ΜΣΑΦ έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της έκτοπης οστεοποίησης του ισχίου μετά από αρθροπλαστική.

Λίγα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με την αποτελεσματικότητα των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2 οι οποίοι φαίνεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί σε σχέση με την ινδομεθακίνη.

#### Ακτινοβολία

Έχει φανεί αποτελεσματική στην πρόληψη της έκτοπης οστεοποίησης μετά από ολική αρθροπλαστική του ισχίου. Χορηγείται σε μία δόση 700-800 centigray είτε προεγχειρητικώς (εντός 24 ωρών) ή μετεγχειρητικώς (εντός 72 ωρών). Μια μετα-ανάλυση 7 τυχαioποιημένων μελετών που συνέκριναν την ακτινοβολία με τα ΜΣΑΦ συμπέρανε ότι η ακτινοθεραπεία είναι περισσότερο αποτελεσματική.

### 2. Νοσήματα του συνδετικού ιστού

Έκτοπη οστεοποίηση/ασβεστοποίηση συμβαίνει στα νοσήματα του συνδετικού ιστού, συχνότερα στη δερματο-πολυμυοσίτιδα και στη σκληροδερμία και σπανιότερα στον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο.

#### 2.1. Δερματομυοσίτιδα

Η έκτοπη οστεοποίηση είναι περισσότερο συχνή στη δερματομυοσίτιδα της παιδικής ηλικίας. Λιγότερο συχνή είναι στη δερματομυοσίτιδα των ενηλίκων και την πολυμυοσίτιδα ενηλίκων και παιδιών. Στην παιδική δερματομυοσίτιδα, ασβέστωση των μαλακών μορίων εμφανίζεται στο 40% των περιπτώσεων.

Η εμφάνιση της σχετίζεται με:

- τη βαρύτητα των δερματικών εκδηλώσεων της νόσου.
- την παρουσία αγγειοπάθειας
- την καθυστέρηση στον έλεγχο της μυϊκής και δερματικής φλεγμονής.

**Η ασβέστωση μπορεί να έχει διάφορες μορφές:**

- Μικρές υποδόριες πλάκες ή οζίδια, συνήθως στα άκρα. Αυτές δεν προκαλούν λειτουργικές διαταραχές.
- Ογκώδεις, βαθιές μυϊκές ασβεστώσεις που μπορεί να εξαγκωθούν και να εκκρέουν ασβεστώδες υλικό, το οποίο μερικές φορές μπορεί δύσκολα να διακριθεί από πυώδη εκκρόη. Λειτουργικά προβλήματα μπορεί να προκληθούν εάν εντοπίζονται πλησίον των αρθρώσεων.
- Διάχυτη εναπόθεση κατά μήκος της μυϊκής περιτονίας. Είναι επώδυνη και προκαλεί λειτουργικά προβλήματα.
- Μικτές μορφές από τους παραπάνω τρεις τύπους μπορεί να εμφανισθούν.

Η μυοσίτιδα μπορεί να είναι σε ύφεση ή καλά ελεγχόμενη κατά την εμφάνιση της ασβέστωσης, όμως το προηγούμενο ιστο-

ρικό της νόσου αναδεικνύει ενεργό μωοσίτιδα μακράς διάρκειας ή καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας. Ασβεστοποίηση μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε στοιβάδα είτε υποδόριως, είτε ενδομυϊκώς γύρω από μυϊκές δέσμες. Συνήθεις θέσεις εντόπισης είναι θέσεις που υφίσταται μικροτραυματισμούς όπως οι αγκώνες, τα γόνατα, οι καμπικές επιφάνειες των δακτύλων των χεριών, και οι γλουτοί. Λειτουργικώς μπορεί να προκαλέσουν σύγκαμψη και περιορισμό της κινητικότητας της άρθρωσης. Μπορεί να είναι επώδυνες ή να προκαλέσουν εξέλκωση του δέρματος με ροή παχύρρευστου ασβεστώδους υλικού. Αυτές οι εξελκώσεις μπορεί να επιμολυνθούν και να εξελιχθούν σε χρόνιες δερματικές εξελκώσεις (εικόνα 1).

## 2.2. Σκληροδερμία

Υποδόριες ασβετώσεις εμφανίζονται συχνότερα στο περιορισμένο σκληρόδερμα και σε ασθενείς με θετικά αντικεντρομεριδιακά αντισώματα. Σπανιότερη είναι η εμφάνιση ασβετώσεων στο διάχυτο σκληρόδερμα. Αποτελούνται από άλατα υδροξυαπατίτου. Συνηθέστερες θέσεις εντόπισης είναι θέσεις που υφίστανται τριβή, όπως οι αγκώνες, τα αντιβράχια και τα δάχτυλα των χεριών (εικόνα 2). Μπορεί να είναι επιφανειακές, να προκαλέσουν εξέλκωση του δέρματος και να επιμολυνθούν. Συχνότερα παραμένουν ως ενοχλητικά εξογκώματα, τα οποία προκαλούν υποτροπιάζοντα επεισόδια φλεγμονής, που μπορεί να μιμούνται λοίμωξη. Θεραπευτικώς έχουν χρησιμοποιηθεί διφθοσφωρικά, προβενεκίδη, κολχικίνη, warfarin και diltiazem χωρίς εντυπωσιακά αποτελέσματα.

## 3. Οροαρνητικές Σπονδυλοαρθρίτιδες

Ιστολογικές παρατηρήσεις δείχνουν ότι αρχικώς υπάρχει μια φλεγμονώδης διαβρωτική αντίδραση στην ένθεση. Ακολουθεί επούλωση κατά τη διάρκεια της οποίας σχηματίζεται νέο οστόν. Το τελικό αποτέλεσμα της επούλωσης είναι ανώμαλος οστικός σχηματισμός με σκλήρυνση γεινιάζουσα προς το σπογγώδες οστόν. Υπάρχουν μερικές ενδείξεις ότι οι βλάβες των συνδέσμων δεν περιορίζονται στη ζώνη της ένθεσης και ότι τοπική φλεγμονή και οίδημα μπορεί να εφάπτονται μικρών αιμοφόρων αγγείων οπουδήποτε μέσα στους συνδέσμους. Αυτό μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ίνωσης και οστεοποίησης σε κάποια απόσταση από την πρόσφυση των συνδέσμων στα οστά. Ο οπίσθιος σύνδεσμος στη σπονδυλική στήλη μπορεί να οστεοποιηθεί στην αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα και στις άλλες οροαρνητικές σπονδυλοαρθρίτιδες προκαλώντας αγκύλωση των ακανθωδών αποφύσεων.

Τα γνωστά συνδεσμοφύτα των οροαρνητικών σπονδυλοαρθρίτιδων είναι προϊόντα έκτοπης οστεοποίησης. Οι πρώτες αλλαγές που επέρχονται με την εκδήλωση της σπονδυλοαρθρίτιδας είναι μικρές διαβρώσεις στο πρόσθιο χείλος των σπονδυλικών σωμάτων, τα οποία χάνουν το κοίλο σχήμα τους, λαμβάνουν τετράγωνη μορφή και οι γωνίες τους είναι περισσότερο οστεοπυκνωτικές, με γυαλιστερή όψη (αλλοίωση Romanus). Ακολουθεί οστεοποίηση της εξωτερικής στοιβάδας του ινώδους δακτύλιου του μεσοσπονδύλιου δίσκου και της εν τω βάθει στοιβάδας του επιμήκου συνδέσμου. Δημιουργούνται έτσι τα συνδεσμοφύτα που δίνουν την εικόνα bamboo και την αγκύλωση της σπονδυλικής στήλης (εικόνα 3).

## 4. Οστεοποιός μωοσίτιδα

Είναι σχηματισμός οστού μέσα σε μαλακά μόρια. Άγνωστη παραμένει η παθογένεια της σπάνιας αυτής κατάστασης.

### 4.1 Μορφές οστεοποιού μωοσίτιδας

Μπορεί να εμφανισθεί υπό δύο μορφές:

- Εντοπισμένη, που συνήθως είναι μετατραυματική.
- Γενικευμένη, όπως στην οστεοποιό ινοδυσπλασία.

Η εντοπισμένη μορφή παρουσιάζεται ως μετατραυματική και καλά περιγεγραμμένη βλάβη, εντός μυϊκών μαζών, συχνότερα των κεντρομελικών μυών των άκρων.<sup>7</sup> Συνήθως εμφανίζεται στις μυϊκές μάζες των μηρών, σε έφηβους επιρρεπείς σε τραυματισμούς με πρόκληση αιματώματος. Άλλες θέσεις εντόπισης είναι οι βραχιόνες, οι γαστροκνημίες και τα πέλματα. Η μετατραυματική αφορά τις περισσότερες (>75%) περιπτώσεις οστεοποιού μωοσίτιδας. Ο συχνότερος παράγοντας κινδύνου είναι ο εκ νέου τραυματισμός κατά τη διάρκεια της πρώιμης φάσης αποκατάστασης προηγηθέντος τραυματισμού. Σωματική λειτουργική βλάβη επέρχεται στο 10-20% των πασχόντων. Τα συνηθέστερα συμπτώματα είναι, οίδημα και ευαισθησία στη θέση της μωοσίτιδας και μείωση του εύρους κίνησης του προσβεβλημένου μέλους. Στη θέση της εντόπισης διαπιστώνουμε επώδυνη, σκληρή, καλά περιγεγραμμένη μάζα. Η απλή ακτινογραφία αποδεικνύει την παρουσία ενδομυϊκών ασβετώσεων. Για τον ακριβή προσδιορισμό του μεγέθους και των ορίων της μάζας ενδείκνυται η αξονική τομογραφία. Η μαγνητική τομογραφία είναι μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση βλαβών των μαλακών ιστών<sup>8</sup> (εικόνα 4).

Η ασβεστοποιός μωοσίτιδα συχνά συγχέεται και πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από το σάρκωμα. Ο πόνος και το οίδημα στο οστεοσάρκωμα είναι επίμονος και επιδεινούμενος. Η υπέγερση του περιοστέου και η καταστροφή του φλοιού είναι χαρακτηριστικά ακτινογραφικά ευρήματα του οστεοσάρκωματος. Άλλες καταστάσεις που περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση είναι καλοήθεις βλάβες, όπως η οζώδης μυϊκή περιτονίτιδα, το οστέωμα, το οστεοχόνδρωμα και το χόνδρωμα.<sup>9,10</sup>

### 4.1. Θεραπεία ασβεστοποιού μωοσίτιδας

Η ασβεστοποιός μωοσίτιδα αυτοπεριορίζεται και μπορεί να υποστρέψει.<sup>7</sup> Στα πρώιμα στάδια της νόσου συστήνεται ανάπαυση,



ανύψωση του μέλους και ψυχρά επιθέματα. Μετά από ακινητοποίηση 24-48 ωρών συστήνεται φυσικοθεραπεία. Ειδική θεραπεία δεν υπάρχει. Η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική. Σε μερικές παλαιότερες μελέτες είχε εκτιμηθεί ως αποτελεσματική η χρήση της ινδομεθακίνης και της εδιντρονάτης στη μείωση της μετεγχειρητικής έκτοπης οστεοποίησης. Η χρήση των διφωσφωνικών έχει προταθεί ως αποτελεσματική και σε πρόσφατες βιβλιογραφικές αναφορές, κυρίως όμως σε μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών.<sup>11</sup> Άλλες θεραπευτικές προτάσεις έχουν αναφερθεί, πάλι σε περιπτώσεις ασθενών και περιλαμβάνουν χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, κορτικοστεροειδή, βαρφαρίνη και ρετινοειδή. Για όλες όμως τις θεραπείες τα αποτελέσματα είναι πενιχρά.

**5. Προοδευτική οστεοποίησης ινοδυσπλασία (Fibrodysplasia ossificans progressiva)**

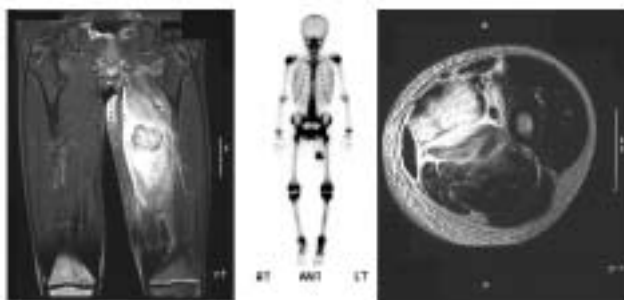
Είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή. Κληρονομείται κατά τον επικρατούντα αυτοσωματικό χαρακτήρα.<sup>12</sup> Η συχνότητα εμφάνισής της είναι περίπου 1 περίπτωση ανά 2 εκατομμύρια πληθυσμού.<sup>13</sup> Χαρακτηρίζεται από επεισόδια προοδευτικής οστεοποίησης των μαλακών ιστών, με μόνιμη απώλεια της κινητικότητας του μέλους. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς έχουν εκ γενετής δυσπλασία των μεγάλων δακτύλων των ποδιών, η οποία είναι εμφανής κατά τη γέννηση. Συνίσταται σε υποπλασία της εγγύς φάλαγγας και βλαισότητα του μεγάλου δακτύλου του ποδιού. Τα συμπτώματα εμφανίζονται νωρίς κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας με επώδυνες διογκώσεις στο κεφάλι, στον αυχένα ή στη ράχη (εικόνα 5). Αυτές οι διογκώσεις γρήγορα οστεοποιούνται. Δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία. Προληπτικός είναι σκόπιμο να αποφεύγονται τραυματισμοί των μαλακών μορίων, συμπεριλαμβανομένων βιοψιών, ενδομυϊκών ενέσεων, χειρουργικών επεμβάσεων και ιογενών λοιμώξεων.<sup>14</sup> Όλα τα παραπάνω μπορεί να προκαλέσουν επεισόδια ταχέως εξελισσόμενης έκτοπης οστεοποίησης, με αποτέλεσμα τη μη αναστρέψιμη απώλεια της κινητικότητας της προσβεβλημένης περιοχής. Χειρουργική εξαίρεση του έκτοπου ιστού προκαλεί γρήγορη ανάπτυξη νέου οστού.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Βαϊόπουλος Γ, Μποκί Κ. Αποπανώσεις μαλακών μορίων. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής. 1996, 13(2):155-166.
2. Maloney, WJ, Krushell, RJ, Jasty, M, Harris, WH. Incidence of heterotopic ossification after total hip replacement: effect of the type of fixation of the femoral component. J Bone Joint Surg Am 1991; 73:191.
3. Iorio, R, Healy, WL. Heterotopic ossification after hip and knee arthroplasty: risk factors, prevention, and treatment. J Am Acad Orthop Surg 2002; 10:409.
4. Birrell, F, Lohmander, S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs after hip replacement. BMJ 2006; 333:507.
5. Saudan, M, Saudan, P, Perneger, T, et al. Celecoxib versus ibuprofen in the prevention of heterotopic ossification following total hip replacement: A prospective randomised trial. J Bone Joint Surg Br 2007; 89:155.
6. Blane, CE, White, SJ, Braunstein, EM, et al. Patterns of calcification in childhood dermatomyositis. AJR Am J Roentgenol 1984; 142:397.
7. Beiner JM, Jokl P. Muscle contusion injury and myositis ossificans traumatica. Clin Orthop Pelat Res 2002, 403 suppl:S110-9.
8. Parikh J, Hyare H, Saifuddin A. The imaging features of posttraumatic myositis ossificans, with emphasis on MRI. Clin. Radiol 2002, 57:1058-66.
9. Bridges AJ, Hsu KC, Singh A, Churchill R, Miles J. Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressive. Semin Arthr Rheum 1994,24:155-64.
10. Hendifar AE, Johnson D, Arkfeld D. Myositis ossificans: a case report.
11. Ben Hamida KS, Hajri R, Kedadi H, Bouhaouala H, Salah MH et al. Myositis ossificans circumscripta of the knee improved by aledronate. Bone Spine 2004, 71:144-6.
12. Connor JM, Evans DAP. Genetic aspects of fibrodysplasia ossificans progressive. J Med Genet. 1982, 19:35-39.
13. Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, Kaplan FS. Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressive. Pediatrics 2005, 116:e654-e661.
14. Scarlett RF, Rocke DM, Kantanie S, Patel JB, Shore EM, Kaplan FS. Influenza-like viral illnesses and flare-ups of fibrodysplasia ossificans progressive. Clin Orthop. 2004, 423:275-279.

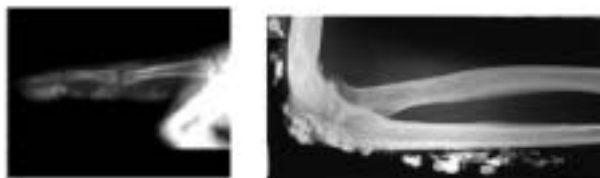
**Εικόνα 1. Δερματομυοσίτιδα:**

Ασβεστοποίηση μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε στοιβάδα είτε υποδόρια, είτε ενδομυϊκής γύρω από μυϊκές δέσμες.



**Εικόνα 2 Σκληροδερμία:**

Συνηθέστερες θέσεις εντόπισης υποδόριων ασβεστώσεων είναι θέσεις που υφίστανται τριβή, όπως οι αγκώνες, τα αντιβράχια και τα δάκτυλα των χεριών.



**Εικόνα 3. Σπονδυλοαρθρίτιδα:**

Ο οπίσθιος σύνδεσμος στη σπονδυλική στήλη μπορεί να οστεοποιήσει προκαλώντας αγκύλωση των ακανθωδών αποφύσεων. Τα γνωστά συνδεσμοφύτα των οροαρθρικών σπονδυλοαρθρίτιδων που δίνουν την εικόνα bamboo και την αγκύλωση της σπονδυλικής στήλης είναι προϊόντα έκτοπης οστεοποίησης.



**Εικόνα 5. Προοδευτική οστεοποιός ινοδυσπλασία**

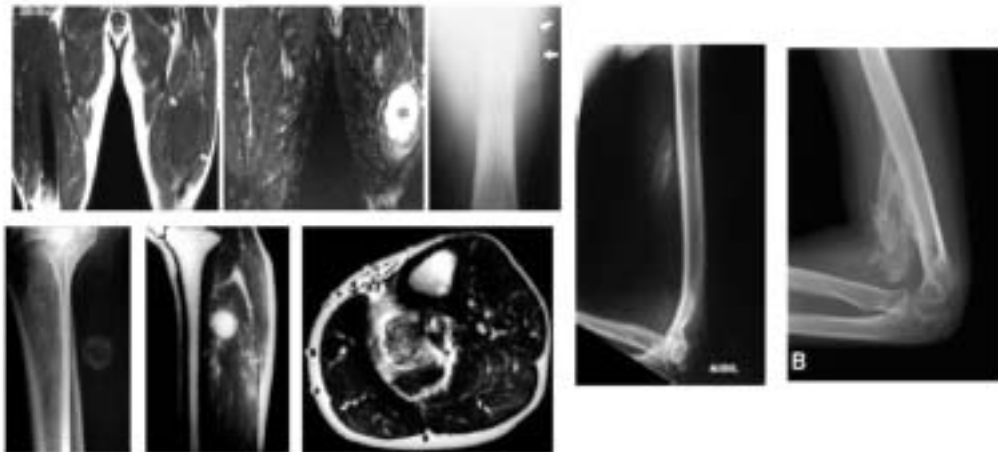
**(Fibrodysplasia ossificans progressiva):**

Τα συμπτώματα εμφανίζονται νωρίς κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας με επώδυνες διογκώσεις στο κεφάλι, τον αυχένα ή τη ράχη.



**Εικόνα 4. Οστεοποιός μωσσίτιδα:**

Συνήθως εμφανίζεται στις μυϊκές μάζες των μπράβων, σε άτομα επιρρεπή σε τραυματισμούς με πρόκληση αιματώματος.



## ΟΣΤΕΟΧΟΝΔΡΙΤΙΔΕΣ

### Κωνσταντίνος Γεωργανός

Ρευματολόγος, Ρευματολογική Κλινική, 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας

Ο όρος «οστεοχόνδρωση ή οστεοχονδρίτιδα» χρησιμοποιήθηκε παραδοσιακά για να περιγράψει ομάδα μη φλεγμονωδών παθήσεων, οι οποίες προσβάλλουν διάφορα κέντρα οστεοποίησης και έχουν ως κοινά χαρακτηριστικά την προσβολή του ανώριμου σκελετού, την προσβολή μιας επίφυσης ή απόφυσης ή επιφυσιοειδούς οστού και ακτινολογική εικόνα που περιλαμβάνει διαδοχικά κατακερματισμό, καθίζηση, σκλήρυνση και συχνά επανοστεοποίηση με ανασύνθεση του οστικού χείλους.<sup>1</sup>

Αν και αρχικά θεωρήθηκε ότι οφείλονται σε διαταραχή της αγγείωσης και επακόλουθη οστεονέκρωση, φαίνεται ότι ο μηχανισμός αυτός δεν ισχύει σε όλες τις οστεοχονδρίτιδες. Έτσι, υπάρχουν διαφορές στην παθογένειά τους και τα νοσήματα αυτά αποτελούν ετερογενή ομάδα μη σχετιζόμενων παθήσεων (Πίνακας 1).<sup>1</sup> Ο όρος «οστεοχονδρίτιδα» διατηρείται μόνο για διδακτικούς λόγους.

Έχει προταθεί κατάταξή τους σε πιο ομοιογενείς ομάδες βάσει της θέσης τους<sup>2</sup>, ως:

- α. αρθρικές (όταν προκαλούν βλάβες στις παρακείμενες αρθρώσεις, πχ v. Legg-Calvé-Perthes, v. Freiberg),
- β. μη αρθρικές (όταν προσβάλλουν ενθέσεις τενόντων ή συνδέσμων σε αποφύσεις, πχ v. Osgood-Schlatter, v. Sinding-Larsen-Johansson),
- γ. επιφυσιακές (όταν σχετίζονται με διαταραχές των επιφυσιακών πλακών (πχ v. Blount, v. Scheuermann)).

Προτιμότερη είναι ίσως η κατάταξη βάσει του παθογενετικού τους μηχανισμού,<sup>1</sup> που τις χωρίζει σε:

- α. χαρακτηριζόμενες από πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή οστεονέκρωση (v. Legg-Calvé-Perthes, v. Freiberg, v. Kienböck, v. Köhler, v. Panner, v. Thiemann),
- β. σχετιζόμενες με τραύμα ή παθολογικό stress, χωρίς ενδείξεις οστεονέκρωσης (v. Osgood-Schlatter, v. Sinding-Larsen-Johansson, v. Blount, v. Scheuermann),
- γ. οφειλόμενες σε παραλλαγές της οστεοποίησης (φαινόμενο Sever, φαινόμενο Van Neck),
- δ. διάφορες άλλες (v. Preiser, v. Friedrich, σπασμοειδίτιδα).

Παρακάτω περιγράφονται μερικές από τις οστεοχονδρίτιδες.

#### Νόσος Legg-Calvé-Perthes (ιδιοπαθής άσπηση νέκρωση της επίφυσης της κεφαλής του μηριαίου οστού)

Είναι η συχνότερη από τις οστεοχονδρίτιδες. Εμφανίζεται σε παιδιά 2-12 ετών, συνήθως όμως στις ηλικίες από 4-8 ετών. Τα αγόρια προσβάλλονται συχνότερα από τα κορίτσια (5:1). Στο 6-10% των περιπτώσεων υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό και στο 25% ιστορικό τραύματος. Είναι συνήθως ετερόπλευρη (80-90%). Τα χαρακτηριστικά της συμπτώματα (άλγος στο ισχίο και χωλότητα στη βόδιση) εγκαθίστανται συνήθως βαθμιαία ή σπανιότερα οξείως (μετά από τραύμα) και η εξέλιξή της είναι αργή. Οι κινήσεις του ισχίου περιορίζονται (κυρίως η απαγωγή και η έσω στροφή) και οι μύες των μηρών μπορεί να παρουσιάζουν ατροφία.

Η MRI και το σπινθηρογράφημα βοηθούν στη διάγνωση, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια, όταν οι απλές ακτινογραφίες είναι φυσιολογικές ή μη διαγνωστικές. Αργότερα, οι ακτινογραφίες δείχνουν κατακερματισμό, περιοχές σκλήρυνσης και παραμόρφωση της μηριαίας κεφαλής. Σε αμφοτερόπλευρες ή οικογενείς περιπτώσεις, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος του σκελετού για την πιθανότητα ύπαρξης κληρονομικών σκελετικών παθήσεων και ιδιαίτερα πολλαπλής επιφυσιακής δυσπλασίας. Επίσης, η ύπαρξη υποθυρεοειδισμού, δρεπανοκυταρικής αναιμίας, ή τραύματος θα πρέπει να αποκλείεται.

Χωρίς θεραπεία, η πορεία της νόσου είναι μακρά, αλλά αυτοπεριοριζόμενη (συνήθως 2-3 χρόνια). Όταν η νόσος καθίσταται πλέον ανενεργός, παραμένουν υπολειμματικές βλάβες της μηριαίας κεφαλής και της κοτύλης, που προδιαθέτουν σε δευτεροπαθή οστεοαρθρίτιδα. Με την εφαρμογή θεραπείας, οι επιπτώσεις είναι ηπιότερες. Η πρόγνωση είναι καλύτερη σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών. Η θεραπεία περιλαμβάνει παρατεταμένη κατάκλιση, εφαρμογή έλξης, ή ναρθήκων σε απαγωγή, με σκοπό τη σταθεροποίηση της μηριαίας κεφαλής στην κοτύλη. Μερικοί συνιστούν υποτροχανθηρικές οστεοτομίες, με εσωτερική οστεοσύνθεση και γρήγορη κινητοποίηση.

#### Νόσος Köhler (οστεοχονδρίτιδα του σκαφοειδούς οστού του ταρσού)

Είναι σπάνια νόσος που προσβάλλει παιδιά, συνήθως αγόρια, ηλικίας 3-7 ετών και είναι ετερόπλευρη. Το προσβεβλημένο πόδι παρουσιάζει διόγκωση, άλγος και ευαισθησία στην πίεση του έσω χείλους της ποδικής καμάρας. Τα συμπτώματα επιδεινώνονται με τη φόρτιση και η βόδιση διαταράσσεται.

Ακτινολογικά, το σκαφοειδές αρχικά εμφανίζει αποπλάτυση και σκλήρυνση, στη συνέχεια κατακερματισμό και τελικά επανοστεοποίηση. Η σύγκριση με την υγιή πλευρά βοηθάει την εκτίμηση της εξέλιξης της βλάβης. Η πορεία της νόσου είναι χρόνια, αλλά σπάνια υπερβαίνει τα 2 χρόνια. Θεραπευτικά συνιστώνται αναλγητικά, ανάπαυση, αποφυγή υπερβολικής φόρτισης του άκρου και σε σοβαρότερες περιπτώσεις τοποθέτηση νάρθηκα για λίγες εβδομάδες.

**Νόσος Osgood-Schlatter** (οστεοχονδρίτιδα του κνημιαίου κυρτώματος)

Εμφανίζεται συνήθως ετερόπλευρα, σε αγόρια 11-15 ετών. Πιστεύεται ότι οφείλεται σε τραύμα από υπερβολική έλξη που ασκείται από τον επιγονατιδικό τένοντα στην ένθεσή του στην ανώριμη επίφυση. Χαρακτηριστικά συμπτώματα είναι ο πόνος, η ευαισθησία και η διόγκωση του κνημιαίου κυρτώματος. Η διάγνωση γίνεται με την κλινική εξέταση. Η πλάγια ακτινογραφία του γόνατος δείχνει κατακερματισμό του κνημιαίου κυρτώματος. Συνήθως όμως δεν χρειάζεται να γίνει ακτινολογικός έλεγχος, εκτός και αν το άλγος και η διόγκωση επεκτείνονται σε μεγαλύτερη περιοχή από αυτή του κνημιαίου κυρτώματος, ή αν συνυπάρχει ερυθρότητα και θερμότητα της πάσχουσας περιοχής. Στις περιπτώσεις αυτές, πρέπει να γίνεται ακτινογραφία, για να αποκλειστεί η ύπαρξη κατάγματος ή άλλης φλεγμονώδους εξεργασίας. Η νόσος υποχωρεί αυτόματα σε μερικές εβδομάδες ή μήνες. Αναλγητικά και αποφυγή της υπερβολικής άσκησης, ιδιαίτερα του βαθέως καθίσματος, είναι συνήθως αρκετά για την αντιμετώπισή της. Δεν είναι όμως απαραίτητη η πλήρης αποχή από τη σωματική άσκηση. Σπάνια μόνο χρειάζεται ακινητοποίηση με νάρθηκα ή χειρουργική αντιμετώπιση.

**Νόσος Scheuermann**

Είναι σχετικά συχνή, εμφανίζεται στην εφηβεία και είναι λίγο συχνότερη στους άρρενες. Μπορεί να οφείλεται σε οστεοχονδρίτιδα των δακτυλιοειδών κέντρων οστεοποίησης που βρίσκονται στις άνω και κάτω τελικές σπονδυλικές πλάκες των σπονδύλων ή σε τραύμα. Ορισμένες περιπτώσεις είναι οικογενείς.

Εκδηλώνεται με ήπιο άλγος στη ΣΣ και αύξηση της φυσιολογικής θωρακικής κύφωσης, σπανιότερα δε συνυπάρχει και σκολίωση. Λόγω της κύφωσης, μπορεί να προκύψει δυσαναλογία μεταξύ του μήκους του κορμού και των άκρων. Πολλοί ασθενείς είναι τελείως ασυμπτωματικοί και αποκαλύπτονται σε τυχαίο ακτινολογικό έλεγχο.

Οι πλάγιες ακτινογραφίες της ΣΣ δείχνουν σφηνοειδή παραμόρφωση των προσβεβλημένων σπονδύλων, ανωμαλία και σκλήρυνση των τελικών σπονδυλικών πλακών και πολλαπλούς όζους του Schmorl. Οι βλάβες είναι συχνότερες στους κατώτερους θωρακικούς και στους ανώτερους οσφυϊκούς σπονδύλους. Αν και κατά κανόνα προσβάλλονται αρκετοί ή πολλοί σπόνδυλοι (τα ισχύοντα διαγνωστικά κριτήρια απαιτούν την προσβολή τουλάχιστον 3 σπονδύλων στη σειρά), μερικές φορές, είναι δυνατή η νόσος να περιορίζεται σε έναν ή δύο σπονδύλους.<sup>3</sup> Στις περιπτώσεις αυτές η MRI ή/και η CT είναι χρήσιμες για τον αποκλεισμό άλλων παθήσεων, όπως η φυματίωση.

**Η πορεία της νόσου είναι ήπια και διαρκεί αρκετά χρόνια. Μετά την ύφεση, συνήθως παραμένει βαθμός παραμόρφωσης της ΣΣ**

Η ήπια, μη εξελισσόμενη νόσος αντιμετωπίζεται με την αποφυγή της καταπόνησης από βάρη και της υπερβολικής άσκησης. Σε μερικές περιπτώσεις, που η κύφωση είναι σημαντικού βαθμού, συνιστάται η τοποθέτηση κηδεμόνα της ΣΣ και ύπνος σε σκληρό στρώμα. Σπάνια μόνο μπορεί να χρειαστεί χειρουργική σταθεροποίηση ή διόρθωση της παραμόρφωσης.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Resnick D.: Osteochondroses, In: D Resnick (Ed): Diagnosis of Bone and Joint Disorders, 4th Edition, W.B. Saunders Company, 2002; p 3686-3741
2. Siffert RS: Classification of the osteochondroses. Clin Orthop 1981;158:10
3. Rogers LF: Osteochondrosis and Ischemic necrosis, In: Paul and Juhl's Essentials of Radiologic Imaging, 6th Edition, J.B. Lippincott Company, PA, 1993; p 272-9

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1**

Οστεοχονδρίτιδες <sup>1</sup>

Νόσος	Θέση	Ηλικία (έτη)	Πιθανός μηχανισμός
v. Legg-Calvé-Perthes	Κεφαλή μηριαίου	4-8	Οστεονέκρωση πιθανά από τραύμα
v. Freiberg	Κεφαλή μεταταρσίου	13-18	Οστεονέκρωση από τραύμα
v. Kienböck	Μηνοειδές καρπού	20-40	Οστεονέκρωση από τραύμα
v. Köhler	Σκαφοειδές τارسού	3-7	Οστεονέκρωση ή διαταραχή οστεοποίησης
v. Panner	Κόνδυλος βραχιονίου	5-10	Οστεονέκρωση από τραύμα
v. Thiemann	Φάλαγγες χεριού	11-19	Οστεονέκρωση πιθανά από τραύμα
v. Osgood-Schlatter	Κνημιαίο κύρτωμα	11-15	Τραύμα
v. Blount	Εγγύς επίφυση κνήμης	1-3 (παιδική) 8-15 (εφηβική)	Τραύμα
v. Scheuermann	Τελική σπονδυλική πλάκα	13-17	Τραύμα
v. Sinding-Larsen-Johansson	Επιγονατίδα	10-14	Τραύμα
Φαινόμενο Sever	Πτέρνα	9-11	Φυσιολογική παραλλαγή οστεοποίησης
Φαινόμενο Van Neck	Ισχιοβική συνχόνδρωση	4-11	Φυσιολογική παραλλαγή οστεοποίησης

---

# Διάλεξη

---

Σάββατο, 15 Δεκεμβρίου 2007

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ  
ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

## ΥΠΕΡΤΑΣΗ

**Αλέξανδρος Γαρύφαλλος**

Παθολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

---

Δεν παραλάβαμε εργασία.

## **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΘΕΤΙΚΗ ΜΑΝΤΟΥΧ**

**Νικόλαος Σύψας**

Παθολόγος - Λοιμοξιολόγος. Λέκτορας Παθολογικής Φυσιολογίας

---

Δεν παραλάβαμε εργασία.

## ΓΑΣΤΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

### Σουζάνα Β. Γαζή

Επιμελήτρια Α΄ Ρευματολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Αττικής «ΚΑΤ»

### Βασίλειος Χ. Ντελής

Αναπληρωτής Διευθυντής Γαστρεντερολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) είναι από τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα, ως αντιφλεγμονώδη, αντιπυρετικά και αναλγητικά. Η ευρεία χρήση τους ενδεχομένως οφείλεται στην μεγάλη συχνότητα της οστεοαρθρίτιδας και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, νοσήματα που κατά κύριο λόγο είναι τα ΜΣΑΦ αποτελεσματικά.

Παρά την αποτελεσματικότητα των ΜΣΑΦ, η χρήση τους ενέχει και ένα ευρύ φάσμα παρενεργειών, ιδιαίτερα από το γαστρεντερικό σύστημα (ΓΕΣ), τους νεφρούς και τα αιμοπετάλια. Τελευταία έχει εστιαστεί το ενδιαφέρον για την βελτίωση της ασφάλειας των ΜΣΑΦ στο γαστρεντερικό. Έτσι έχουμε 3 ομάδες ΜΣΑΦ: τα μη σαλικυλικά, τα σαλικυλικά και τους εκλεκτικούς αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2)

Παγκοσμίως τα ΜΣΑΦ συνταγογραφούνται συχνότερα από όλα τα άλλα φάρμακα. Υπολογίζεται ότι στην Αμερική στη διάρκεια του έτους ένα στα 5 άτομα έχει πάρει τουλάχιστον 1 ΜΣΑΦ. Επίσης στα άτομα άνω των 65 ετών η εβδομαδιαία χρήση ΜΣΑΦ ανέρχεται στο 70%. Η ερύτατη χρήση των ΜΣΑΦ οδηγεί σε αυξημένη συχνότητα παρενεργειών κυρίως από το γαστρεντερικό με σοβαρότερες την αιμορραγία και την διάρρηξη και ως εκ τούτου αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητα, που αυξάνουν παράλληλα με την ηλικία.<sup>1-2</sup>

#### Μηχανισμός τοξικής δράσης των ΜΣΑΦ2

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα ΜΣΑΦ ασκούν τοξική δράση είναι παρόμοιοι για όλο το μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα και μπορούν να χωριστούν σε 2 κατηγορίες: 1) Αυτούς που συσχετίζονται με την αναστολή του ενζύμου κυκλοοξυγενάση (COX) και 2) τους σχετιζόμενους με τοπική τοξική δράση.

#### 1) Αναστολή της κυκλοοξυγενάσης

Η δράση των ΜΣΑΦ στην καταστολή της φλεγμονής, αλλά και η τοξικότητά τους στο γαστρεντερικό σωλήνα συσχετίζονται με την αναστολή του ενζύμου COX. Η COX δρα στο αραχιδονικό οξύ για να παραχθούν προσταγλανδίνες και θρομβοξάνη. Οι προσταγλανδίνες είναι λιπαρά οξέα, που βρίσκονται σχεδόν σε όλα τα κύτταρα και συμμετέχουν στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις και την ρύθμιση της αιματικής ροής στους νεφρούς. Στο γαστρεντερικό σωλήνα ασκούν προστατευτική δράση στο βλεννογόνο, διεγείροντας την έκκριση διττανθρακικών, την παραγωγή βλέννης, την αιματική ροή στο βλεννογόνο, και προλαμβάνοντας την διακοπή της συνέχειας του βλεννογονικού φραγμού, με επιτάχυνση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, διέγερση της μεταφοράς ιόντων, διέγερση της παραγωγής κυκλικού AMP, επιτάχυνση του σχηματισμού φωσφολιπιδίων στο βλεννογόνο, σταθεροποίηση των λυσοσωμίων καθώς και των μεμβρανών των κυττάρων.

Τα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ αναστέλλουν την COX και ως εκ τούτου την παραγωγή προσταγλανδινών με αποτέλεσμα να μην ασκείται προστατευτική δράση στο γαστροδωδεκαδακτυλικό βλεννογόνο. Η ασπιρίνη προκαλεί μη αναστρέψιμη ακετυλίωση της κυκλοοξυγενάσης, ενώ τα υπόλοιπα ΜΣΑΦ δυννητικά αναστρέψιμη, ανάλογα με την δόση. Αυτό εξηγεί γιατί η αύξηση της δόσης του ΜΣΑΦ αυξάνει τον κίνδυνο παρενεργειών και γιατί η ασπιρίνη είναι το πλέον τοξικό φάρμακο για το γαστρεντερικό. Ασπιρίνη από του στόματος σε δόση 10 mg ημερησίως καταστέλλει τις γαστρικές προσταγλανδίνες περίπου 60% και προκαλεί γαστρική βλάβη και έλκη.

Τη δεκαετία του 1990 ανακαλύφθηκαν 2 ισομορφές COX, η κυκλοοξυγενάση-1 (COX-1) και η κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2). Η COX-1 υπάρχει στους περισσότερους ιστούς και στο στόμαχο. Αντίθετα η COX-2 δεν ανιχνεύεται σε φυσιολογικές συνθήκες και η παραγωγή της επάγεται από κυταροκίνες, αυξητικούς παράγοντες, και ενδοτοξίνες και φαίνεται ότι συμμετέχει κυρίως στη φλεγμονή. Αποτέλεσμα αυτής της γνώσης ήταν η παραγωγή ΜΣΑΦ, με εκλεκτική δράση την αναστολή της COX-2 σκοπεύοντας αφ' ενός στην αντιφλεγμονώδη δράση αφ' ετέρου στην διατήρηση της προστατευτικής δράσης των γαστρικών προσταγλανδινών μη αναστέλλοντας την COX-1. Η Μελοξικάμη είναι δυννητικά COX-2 ΜΣΑΦ ανάλογα με την δόση.

#### 2) Τοπική δράση των ΜΣΑΦ

Τα περισσότερα ΜΣΑΦ είναι ασθενή οργανικά οξέα, που στο σύνθητες όξινο γαστρικό pH δεν ιονίζονται και είναι λιποδιαλυτά. Έτσι διαχέονται μέσω της μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων στο κυτταρόπλασμα, όπου ιονίζονται γίνονται υδατοδιαλυτά και εγκλωβίζονται μέσα στο κύτταρο σε μεγάλες συγκεντρώσεις προκαλώντας τοπική τοξική δράση. Η τοπική δράση των ΜΣΑΦ στο γαστρικό βλεννογόνο είναι πιθανόν η κύρια αιτία των οξείων αιμορραγιών και των διαβρώσεων.

Τα εντεροδιαλυτά ΜΣΑΦ προκαλούν λιγότερο συχνά οξεία διαβρωτική ή και αιμορραγική βλάβη σε σχέση με τα μη εντερο-



διαλυτά σε βραχυχρόνια χορήγηση 1-2 εβδομάδων. Όμως σε μακροχρόνια χορήγηση η συχνότητα των γαστρικών ελκών είναι παρόμοια στις 2 ομάδες αυτές, πιθανόν λόγω της συστηματικής δράσης. Επίσης γαστρικά και 12δακτυλικά έλκη συμβαίνουν και μετά από χρήση ΜΣΑΦ σε υπόθετα ή ενδοφλεβια ή ενδομυϊκά.

Παρά τις μέχρι τώρα γνώσεις μας η τοξικότητα των ΜΣΑΦ στο γαστρεντερικό δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί και φαίνεται ότι είναι πιο πολύπλοκη. Αν και η καταστολή των προσταγλανδινών είναι προϋπόθεση για την βλάβη του βλεννογόνου φαίνεται ότι πολύ σημαντικά είναι και η προσκόλληση των ουδετεροφίλων στα αγγεία, αλλά και η διαταραχή της αιματικής ροής στο γαστρικό βλεννογόνο.

#### Κλινικές εκδηλώσεις τοξικότητας των ΜΣΑΦ <sup>3-4</sup>

Τα ΜΣΑΦ μπορούν να επηρεάσουν ολόκληρο το ΓΕΣ (Πίνακας 1), αλλά οι συχνότερες επιπλοκές αφορούν το στομάχο και το 12δάκτυλο.

#### Δυσπεψία από ΜΣΑΦ

Αυτή συμβαίνει σε ποσοστό 10-30% των ασθενών σε ΜΣΑΦ και οδηγεί σε διακοπή της θεραπείας στο 5-15% των ασθενών. Η ανοχή των COX-2 ΜΣΑΦ είναι καλύτερη από των μη ειδικών ΜΣΑΦ. Το Η.ρ. δεν επηρεάζει την ανοχή στα ΜΣΑΦ, γι αυτό δεν είναι απαραίτητη η ανίχνευση και η εκρίζωσή του, εκτός αν υπάρχει ιστορικό έλκους. Η δυσπεψία δεν συσχετίζεται με βλάβες του γαστρικού βλεννογόνου. Επομένως ενδοσκόπηση χρειάζεται μόνο αν η δυσπεψία επιμένει παρά την αγωγή ή υπάρχουν ενδείξεις για επιπλοκές, όπως γαστρορραγία. Η θεραπεία εκλογής για την δυσπεψία από ΜΣΑΦ φαίνεται να είναι τα PPIs.

#### Οισοφάγος

Οι παρενέργειες από τον οισοφάγο είναι σπάνιες

- 1. Έλκη:** Αυτά δεν είναι ειδικά για τα ΜΣΑΦ και ο κύριος μηχανισμός είναι η παρατεταμένη επαφή του βλεννογόνου με ένα φάρμακο με καυστικές ιδιότητες. Τα έλκη του οισοφάγου αποδίδονται στη χρήση των ΜΣΑΦ εφ' όσον αποκλειστούν η παλινδρόμηση, ο καρκίνος, και οι λοιμώξεις. Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία, εκτός από την προσπάθεια επούλωσης του έλκους με αντιόξινα και να συμβουλευτούμε τον ασθενή να λαμβάνει το ΜΣΑΦ με την τροφή, με αρκετό νερό και αρκετή ώρα πριν την κατάκλιση
- 2. Στενώσεις:** Είναι σπανιότερες από τα έλκη και συσχετίζονται κυρίως με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η κατάκλιση, η λήψη του φαρμάκου αμέσως πριν την κατάκλιση ή μετεγχειρητικά και η λήψη σκευασμάτων βραδείας αποδέσμευσης.
- 3. Οισοφαγίτιδα:** Ακόμη πιο σπάνια επιπλοκή. Πιστεύεται ότι τα ΜΣΑΦ προκαλούν μια έξαρση της οισοφαγίτιδας σε άτομα που έχουν γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.

#### Στόμαχος και 12δάκτυλο

Ο στομάχος και το 12δάκτυλο είναι τα κύρια όργανα στα οποία εκδηλώνονται οι τοξικές επιδράσεις των ΜΣΑΦ

- 1. Γαστροπάθεια από ΜΣΑΦ:** Η λήψη ασπιρίνης ή ΜΣΑΦ προκαλεί τυπικά οξείες γαστρικές διαβρώσεις και υποεπιθηλιακή αιμορραγία. Μικροσκοπική εξέταση βιοψιών δεν δείχνει ιστολογικά γαστρίτιδα, γι αυτό ο σωστός όρος είναι γαστροπάθεια από ΜΣΑΦ. Η επιπλοκή αυτή συμβαίνει κυρίως στον πυθμένα και το σώμα του στομάχου.
- 2. Έλκη:** Σε ενδοσκοπικές μελέτες η συχνότητα των νέων γαστρικών ελκών κυμαίνεται από 10-40% και των 12δακτυλικών από 4-15% στη διάρκεια του 1<sup>ου</sup> 3μήνου της χορήγησης ΜΣΑΦ και τα περισσότερα είναι ασυμπτωματικά. Η έλλειψη συμπτωμάτων έχει σαν αποτέλεσμα να τίθεται η διάγνωση του έλκους με αιμορραγία ή διάτρηση και πιθανόν αυτό να οφείλεται σε αναλγησία από τα ΜΣΑΦ ή ότι τα ΜΣΑΦ επιδεινώνουν ένα προϋπάρχον σιωπηλό έλκος. Επί πλέον η αντιαιμοπεταλιακή δράση των ΜΣΑΦ βοηθάει περαιτέρω την αιμορραγία.

#### Παράγοντες κινδύνου για παρενέργειες των ΜΣΑΦ από το ΓΕΣ <sup>2,5</sup>

Όλα τα άτομα που κάνουν χρήση ΜΣΑΦ δεν παρουσιάζουν επιπλοκές από το γαστρεντερικό, επομένως κάποιοι παράγοντες κινδύνου καθιστούν κάποια άτομα πιο επιρρεπή στις επιπλοκές (Πίνακας 2). Ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι το ιστορικό προϋπάρχοντος έλκους ή επιπλοκής έλκους, τα οποία αυξάνουν τον κίνδυνο παρενέργειας κατά 2-4 φορές. Ο κίνδυνος επιπλοκών επίσης αυξάνει γραμμικά με την αύξηση της ηλικίας.

Όσον αφορά τον κίνδυνο από την διάρκεια χορήγησης των ΜΣΑΦ υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα. Πάντως προοπτικές μελέτες σε ασθενείς με αρθρίτιδα που έπαιρναν μακροχρόνια ΜΣΑΦ έδειξαν ότι ο κίνδυνος των επιπλοκών είναι συσσωρευτικός και γραμμικός. Από επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται ότι ο κίνδυνος αυξάνει παράλληλα με την δόση του ΜΣΑΦ. Επίσης η συγχορήγηση 2 ΜΣΑΦ αποτελεί παράγοντα κινδύνου. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η συγχορήγηση γλυκοκορτικοειδών ή αντιπηκτικών και συνοδά νοσήματα (Ρευματοειδής αρθρίτιδα, καρδιακή νόσος).

Υπάρχουν επίσης δεδομένα ότι τακτική κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει τον κίνδυνο. Η κατανάλωση αλκοόλ και η λήψη ασπιρίνης τουλάχιστον μέρα παρά μέρα σε δόση  $\geq 325$ mg ημερησίως αυξάνει τον κίνδυνο γαστρορραγίας 7 φορές σε σχέση με τα άτομα που δεν πίνουν ή παίρνουν χαμηλές δόσεις ασπιρίνης. Από επιδημιολογικές μελέτες έχει προκύψει ότι ο κίνδυνος επιπλοκών από το ΓΕΣ διαφέρει στα διάφορα ΜΣΑΦ (Πίνακας 3).

**Χαμηλές δόσεις ασπιρίνης<sup>6,7</sup>**

Οι χαμηλές δόσεις ασπιρίνης μέχρι 325mg ημερησίως συνταγογραφούνται πολύ συχνά στα πλαίσια πρόληψης των αγγειακών συμβαμάτων. Η θεραπεία αυτή αυξάνει τον κίνδυνο γαστρορραγίας και αυξάνει την πιθανότητα νοσοκομειακής περίθαλψης λόγω έλκους. Οι Lanas et al 8 αναφέρουν ότι ο κίνδυνος γαστρορραγίας για δόση ασπιρίνης 300mg ημερησίως είναι 2-4 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με το placebo. Τα εντεροδιαλυτά σκευάσματα ασπιρίνης σε δόση 325mg ημερησίως πιθανόν συσχετίζονται με μειωμένα ποσοστά δυσπεψίας σε σχέση με την κλασική ασπιρίνη, αλλά ο κίνδυνος γαστρορραγίας είναι ίδιος. Όσον αφορά την συγχορήγηση ασπιρίνης έως 325mg με COX-2 αναστολείς, αυτή περιορίζει την γαστροπροστατευτική δράση των COX-2. Συμπερασματικά οι χαμηλές δόσεις ασπιρίνης ( $\leq$  325mg/ημέρα) αυξάνουν τον κίνδυνο γαστρεντερικών επιπλοκών κατά 2-4 φορές.

**Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα<sup>4</sup>**

Τα ΜΣΑΦ και το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*- H.p.-) αποτελούν 2 κύριες, αλλά ανεξάρτητες αιτίες γαστροδωδεκαδακτυλικών ελκών. Τα ΜΣΑΦ προκαλούν κυρίως γαστρικά έλκη ενώ το H.p 12δακτυλικά. Επίσης υπάρχουν διαφορές στα ιστολογικά ευρήματα, τα συμπτώματα και τον τρόπο υποτροπής των ελκών. Από τα ανωτέρω προκύπτει το ερώτημα αν η συνύπαρξη των 2 αιτιών αυξάνει τον κίνδυνο έλκους. Τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντιφατικά, αλλά φαίνεται ότι υπάρχει μια συνεργική δράση του H.p με την ασπιρίνη, για άγνωστο μέχρι τώρα λόγο.

**Πρόληψη των παρενεργειών των ΜΣΑΦ στο στομάχι**

Οι περισσότεροι άνθρωποι που παίρνουν μακροχρόνια ΜΣΑΦ δεν παρουσιάζουν κλινικά αξιόλογες γαστρεντερικές επιπλοκές, γι αυτό ο ιδεώδης πληθυσμός για την συγχορήγηση προστατευτικών φαρμάκων είναι τα άτομα υψηλού κινδύνου. Οι διάφορες συνηγορούμενες θεραπείες αναφέρονται παρακάτω:

**1) Ανταγωνιστές των H2 υποδοχέων<sup>9</sup>**

Μελέτες έχουν δείξει ότι η σιμετιδίνη, η φαμοτιδίνη, η νιζατιδίνη και η ρανιτιδίνη στις συνήθεις δόσεις για την επούλωση του έλκους δεν προλαμβάνουν τα γαστρικά έλκη από ΜΣΑΦ. Επειδή τα περισσότερα από αυτά τα έλκη είναι γαστρικά παρά 12δακτυλικά και επειδή κάποιος δεν μπορεί να προβλέψει τι έλκος θα προκύψει, οι H2 αναστολείς δεν είναι ιδεώδη φάρμακα για την προφύλαξη από έλκη από ΜΣΑΦ. Όμως αν κάποιος από αυτά τα φάρμακα χορηγηθεί σε διπλάσιες δόσεις από τις συνήθεις η συχνότητα και των γαστρικών και των 12δακτυλικών ελκών μειώνεται.

**2) Προσταγλανδίνες<sup>10</sup>**

Η μισοπροστόλη, ανάλογο συνθετικής προσταγλανδίνης E1 (PGE1) μειώνει τα έλκη από ΜΣΑΦ, καθώς και τις σοβαρές γαστρεντερικές επιπλοκές. Τα μειονεκτήματά της μισοπροστόλης είναι ότι προκαλεί δυσοεξαρτώμενη διάρροια και δεν είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της δυσπεψίας από ΜΣΑΦ. Ο Raskin et al αναφέρουν ίδια αποτελεσματικότητα της μισοπροστόλης και της ρανιτιδίνης στην πρόληψη των 12δακτυλικών ελκών, ενώ η μισοπροστόλη ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική στην πρόληψη των γαστρικών ελκών.

**3) Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων<sup>2,11,12</sup>**

Η χρήση των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPIs), ομεπραζόλης, λανσοπραζόλης, ραβεπραζόλης, παντοπραζόλης και εσομεπραζόλης, για την πρόληψη των ελκών από ΜΣΑΦ είναι πολύ δημοφιλής από τους γιατρούς. Αυτή η πρακτική υποστηρίζεται από δυο ενδοσκοπικές μελέτες που έδειξαν ότι η ομεπραζόλη ήταν αποτελεσματικότερη από την ρανιτιδίνη (150mg X 2) ή την μισοπροστόλη (200mg X 2) για την πρόληψη των γαστρικών και 12δακτυλικών ελκών από ΜΣΑΦ. Όμως τα δεδομένα των μελετών αυτών αφ' ενός μεν αφορούσαν τα ενδοσκοπικά έλκη και δεν αναφέρουν αν υπερέχει η ομεπραζόλη στην πρόληψη των επιπλοκών των ελκών από ΜΣΑΦ και αφ' ετέρου οι δόσεις της ρανιτιδίνης και της μισοπροστόλης ήταν ήδη γνωστό ότι ήταν χαμηλές για την πρόληψη των ελκών από ΜΣΑΦ. Δεν υπάρχουν μελέτες σύγκρισης των PPIs με αναστολείς των H2 υποδοχέων σε υψηλές δόσεις ή τη μέγιστη δόση της μισοπροστόλης.

**Θεραπεία<sup>2</sup>**

Το 1<sup>ο</sup> βήμα στη θεραπεία ενός έλκους που δημιουργήθηκε στη διάρκεια χορήγησης ΜΣΑΦ, είναι η διακοπή του ΜΣΑΦ. Ακολούθως συνήθεις δόσεις H2 αναστολέων ή PPIs επιφέρουν επούλωση του έλκους. Αν το ΜΣΑΦ δεν μπορεί να διακοπεί είναι απαραίτητη η χορήγηση PPIs.

**Χρήση των COX-2 ΜΣΑΦ<sup>1,2</sup>**

Βραχυχρόνιες, αλλά και μακροχρόνιες ενδοσκοπικές μελέτες ασθενών που έπαιρναν COX-2 ΜΣΑΦ έδειξαν ότι η επίπτωση των γαστροδωδεκαδακτυλικών ελκών ήταν 3-5% (παρόμοια με του placebo), ενώ για τα συνήθη ΜΣΑΦ ήταν 20-40%. Σε αναδρομική ανάλυση 8 μελετών σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα, που έπαιρναν ροφεκοξίμη για 1 χρόνο η συχνότητα των σοβαρών παρενεργειών από το ανώτερο ΓΕΣ ήταν πολύ χαμηλότερη από την αντίστοιχη των συνήθων ΜΣΑΦ. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν στην συνέχεια και άλλες μελέτες. Επίσης από τις μελέτες που ακολούθησαν (VIGOR και CLASS) προέκυψε ότι χαμηλές δόσεις ασπιρίνης καταργούν την γαστροπροστατευτική επίδραση των COX-2 ΜΣΑΦ.

**Συμπέρασμα**

Να χορηγούμε ένα ΜΣΑΦ κάθε φορά, στην μικρότερη δυνατή δόση, για το λιγότερο απαιτούμενο χρονικό διάστημα αφ' ενός και αφ' ετέρου να διευκρινίζουμε αν το άτομο που θα πάρει το ΜΣΑΦ ανήκει στην ομάδα υψηλού κινδύνου για παρενέργειες από το ΓΕΣ. Αν είναι άτομο υψηλού κινδύνου να σκεφτούμε:

- 1) Αν μπορεί να πάρει αναστολέα της COX-2.
- 2) Αν πρέπει να πάρει ένα μη ειδικό ΜΣΑΦ, τότε να συγχωρηγήσουμε και PPI για την πρόληψη των γαστροδωδεκαδακτυλικών ελκών ή/και των επιπλοκών τους.
- 3) Σε περίπτωση που πρόκειται να πάρει αναστολέα της COX-2, αλλά παίρνει και χαμηλή δόση ασπιρίνης για καρδιοπροστασία, τότε πρέπει να χορηγήσουμε και PPI.
- 4) Αν υπάρχει ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, που παίρνουν χαμηλή δόση ασπιρίνης ίσως είναι σκόπιμη η εκκρίζωση του Η.ρ., αλλά επειδή δεν διασφαλίζεται η πλήρης προστασία, πρέπει να χορηγείται και PPI.
- 5) Για τα υπόλοιπα ΜΣΑΦ οι μελέτες είναι αντιφατικές και οι συγγραφείς καταλήγουν ότι πιθανόν να ωφελεί η εκκρίζωση σε ασθενείς με επιπλοκές του έλκους, χωρίς όμως να καθιστά την μακρόχρονη θεραπεία με PPIs μη απαραίτητη.

**Πίνακας 1**

Παρενέργειες των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων από το γαστρεντερικό σύστημα

1. Δυσπεψία
2. Έξαρση ή δημιουργία γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης
3. Γαστρικές και 12δακτυλικές διαβρώσεις
4. Γαστρικά και 12δακτυλικά έλκη
5. Διαβρώσεις και έλκη στο λεπτό έντερο
6. Έξαρση κολίτιδας
7. Φαρμακογενής ηπατίτιδα

**Πίνακας 2**

Παράγοντες κινδύνου για έλκη από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Οριστικοί	Πιθανοί
1. Προηγούμενο πεπτικό έλκος	1. Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (Η.ρ.)
2. Προηγούμενη γαστρεντερική επιπλοκή από ΜΣΑΦ	2. Κάπνισμα
3. Ηλικία (>65 ετών)	
4. Συγχωρήγηση κορτικοειδών	
5. Συγχωρήγηση αντιπηκτικών	
6. Υψηλές δόσεις ΜΣΑΦ	
7. Συνοδά νοσήματα	
8. Συγχωρήγηση ≥ 2 ΜΣΑΦ	
9. Αλκοόλ	

**Πίνακας 3**

Τύπος των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και κίνδυνος έλκους

Βαθμός κινδύνου	Φάρμακο	Σχετικός κίνδυνος (διακύμανση)
Σχετικά χαμηλός	Ιμπουπροφένη	2.0 (1.4-2.8)
	Δικλοφαινάκη	4.2 (4.2-6.8)
Μέσος	Ναπροξένη	9.1 (5.5-15.1)
	Ινδομεθακίνη	11.3 (6.3-20.3)
	Πιροξικάμη	13.7 (7.1-26.3)
Υψηλός	Κετοπροφένη	23.7 (7.6-74.2)
	Αζαπροπαζόνη	31.5 (10.3-96.9)

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Moore RA, Derry S, Phillips CJ, McQuay HJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cyclooxygenase-2 selective inhibitors (coxibs) and gastrointestinal harm: review of clinical trials and clinical practice. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2006;7:79
2. Cryer B. Nonsteroidal anti-inflammatory drug injury. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Elsevier Science (USA). 7th Edition. Editors: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. 2002;(1):408-430
3. Yeomans ND and Chan FKL. Being on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Elsevier Mosby (USA). 1st Edition. Editors: Weinstein WM, Hawkey CJ, Bosch 2005. J. 2005:133-137
4. Ji KY and Hu FL. Interaction or relationship between Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in upper gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12(24):3789-3792
5. Targownik LE and Thomson PA. Gastroprotective strategies among NSAID users. Guidelines for appropriate use in chronic illness. *Can Fam Physician* 2006;52:1100-1105
6. Laine L. Gastrointestinal Bleeding With Low-Dose Aspirin- What's the Risk? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(6):897-908
7. Walker J, Robinson J, Stewart J, Jacob S. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2007;6:519-522
8. Lanas A, Bajador E, Serrano P, et al. Nitrovasodilators, low dose aspirin, oter nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000;348:834-839
9. Taha AS, Hundal O, Hawkey CJ. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcer caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996;334:1435-1439
10. Koch M, Dezi A, Ferrario F, Capurso L. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 1996;156:2321-2332
11. Yeomans ND, Tullasay Z, Juhasz L. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:719-726
12. McDonald TM, Morant SV, Robinson GC. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: Cohort study. *BMJ* 1997;315:1333-1337



















**Νέα**  
συσκευασία



# ΕΤΟΙΜΕΣ ΠΡΟΣ ΧΡΗΣΗ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΕΣ ΣΥΡΙΓΓΕΣ



**Enbrel 50mg & 25mg**

[www.enbrel.gr](http://www.enbrel.gr)

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το ENBREL απευθυνθείτε στην εταιρεία Wyeth Hellas S.A.

**Wyeth**

**Wyeth Hellas A.E.B.E.** Κύπρου 126 & 25ης Μαρτίου, 16452 Αργυρούπολη, Τηλ.: 210 9981 600  
**Wyeth - Cyprus Branch** Δεσφή Ακρίτα 57, 1070 Λευκωσία - Κύπρος, Τηλ.: 00357 22 817690

[www.wyeth.gr](http://www.wyeth.gr)