

Αγαπητοί συνάδελφοι

Η ραγδαία εξέλιξη των ιατροβιολογικών επιστημών παρέχει μεγάλες δυνατότητες στη διαγνωστική προσέγγιση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση σοβαρών και σπάνιων παθήσεων. Η εξέλιξη αυτή δημιουργεί την υποχρέωση ανταπόκρισης στις απαιτήσεις αυτές, ειδικά σε ιδρύματα με ερευνητικούς και διδακτικούς προσανατολισμούς Πανεπιστημιακού επιπέδου, καθώς και υποχρεώσεις 3/βάθμιας παροχής υπηρεσιών υγείας, όπως το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πάτρας.

Το θεσμοθετημένο Εργαστήριο Ενδοκρινολογίας του Ενδοκρινολογικού Τμήματος της Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, με τη παρούσα πρωτοβουλία ανακοινώνει την έναρξη παροχής υπηρεσιών για την πραγματοποίησης προσδιορισμών ειδικών παραμέτρων που αφορούν την Ενδοκρινολογία (ENDOGENE) και αναφέρονται στη διάγνωση και αντιμετώπιση ασθενών είτε με σοβαρά, είτε με σπάνια νοσήματα όπως ο διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδούς, η ιωδιοπενία στη κύηση και ο ιδιοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός.

Το ENDOGENE δεν έχει κερδοσκοπικό χαρακτήρα και η επιστημονική δραστηριότητα του βρίσκεται υπό την εποπτεία του Ιατρικού Τμήματος και η λογιστική υπό την εποπτεία της Επιτροπής Ερευνών (ΕΛΚΕ) του Πανεπιστημίου Πατρών. Οι εξετάσεις αυτές δεν πραγματοποιούνται πουθενά στην Ελλάδα μέχρι σήμερα με σκοπό τη κλινική εφαρμογή σε δημόσια ιδρύματα, και είναι οι ακόλουθες:

ΠΕΔΙΟ: Ενδοκρινολογία, Διαφοροποιημένος καρκίνος θυρεοειδούς

- Ανίχνευση μεταλλάξεων στο BRAF γονίδιο
- Μέτρηση επιπέδων ιωδίου ούρων

ΠΕΔΙΟ: Αναπαραγωγική Ενδοκρινολογία

- Προσδιορισμός Ιωδίου σε δείγμα ούρων εγκύων
- Ανίχνευση μεταλλάξεων σε γονίδια που ενέχονται στον Ιδιοπαθή Υπογοναδοτροφικό Υπογοναδισμό

ΣΥΝΤΟΜΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

1. Ανίχνευση μεταλλάξεων στο BRAF γονίδιο

Το ανθρώπινο γονίδιο B-Raf, που εδράζεται στο 7q24 χρωμόσωμα, κωδικοποιεί μια κυτταροπλασματική κινάση σερίνης-θρεονίνης που ανήκει στην οικογένεια των Raf κινασών.. Η B-Raf V600E, μια μεταλλαγμένη μορφή του ενζύμου, προκύπτει γενετικά από μια μεταστροφή T1799A που έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της Βαλίνης 600 από Γλουταμικό οξύ. Η μετάλλαξη αυτή αποσταθεροποιεί την ανενεργή διαμόρφωση του ενζύμου προκαλώντας την σταθερή του ενεργοποίηση, αλλαγή που έχει ογκογενετικές συνέπειες.

Η B-Raf έχει δείχθει ότι εκφράζεται στα θυλακιώδη κύτταρα του θυρεοειδούς ενώ η V600E μεταλλαγή της κινάσης, είναι η πιο συχνή γενετική αλλοίωση στα θηλώδη καρκινώματα του θυρεοειδούς (ΘΚΘ). Τα τελευταία πέντε χρόνια, παρατηρείται ένα συνεχώς αυξανόμενο νούμερο εργασιών και δημοσιεύσεων σχετικά με τη παρουσία και εμπλοκή της B-Raf V600E μετάλλαξης στον καρκίνο του θυρεοειδούς. Στους καρκίνους του θυρεοειδούς, η μετάλλαξη V600E εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε επιθετικούς υποτύπους ΘΚΘ, καθώς και σε άτομα με προχωρημένα στάδια της νόσου με εξω – θυρεοειδική επέκταση και / ή μεταστάσεις λεμφαδένων. Η B-Raf V600E θεωρείται δείκτης επιθετικής νόσου και σε περιπτώσεις ΘΚΘ > 1 cm καθώς και σε μικρο- ΘΚΘ (≤ 1 cm), και έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον ότι σχετίζεται τόσο με την απώλεια πρόσληψης I-131, αλλά και την επανεμφάνιση ΘΚΘ.

Η μοριακή ανίχνευση της B-Raf V600E επομένως αποτελεί ένα επιπλέον εργαλείο για την επιλογή της σωστότερης αντιμετώπισης των ατόμων με όζους, αυξάνοντας την διαγνωστική ακρίβεια και ευαισθησία της FNA, αλλά και της ιστολογικής απάντησης, δίνοντας επιπρόσθετες πληροφορίες για τον τύπο του καρκίνου και απαιτώντας σε κάποιες περιπτώσεις την πιο επιθετική αντιμετώπιση των ασθενών μετά από θυρεοειδεκτομή. Ειδικότερα για την FNA, προσθέτει πολύτιμες πληροφορίες στις κατηγορίες υλικών με «ύποπτα ή αταξινόμητα αποτελέσματα» («suspicious» or «indeterminate») και συμβάλει στην αποτροπή μη αναγκαίων χειρουργικών επεμβάσεων.

2. Μέτρηση επιπέδων ιωδίου ούρων

Η χρησιμότητα του προσδιορισμού του ιωδίου σε δείγμα ούρων είναι διττή. Αφορά α) την εκτίμηση της ημερήσιας διαιτητικής πρόσληψης ιωδίου στις έγκυες γυναίκες με σκοπό την ανίχνευση πιθανής ιωδιοπενίας και συνακόλουθα τη χορήγηση υποκατάστασης με Ιώδιο και β) είναι χρήσιμη πληροφορία στην αντιμετώπιση του διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς.

A) Η ιωδιοπενία, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις της ΠΟΥ, μαστίζει περίπου 1 δις. ανθρώπους. Αποτελεί την 1^η αιτία της δυνάμενης να προληφθεί, διανοητικής καθυστέρησης. Μαστίζει ιδιαίτερα τις ευαίσθητες ομάδες του παιδικού και εφηβικού πληθυσμού και των εγκύων γυναικών. Η χώρα μας, την τελευταία 10ετία παρουσιάζει ιωδιοεπάρκεια, πλην λίγων μεμονωμένων ορεινών περιοχών που είναι ιωδιοπενικές. Αντίθετα, σύμφωνα με μελέτες, που κατά αποκλειστικότητα έχει πραγματοποιήσει το Τμήμα μας, ο πληθυσμός των διαβιούντων στην Ελλάδα εγκύων άσχει σε ποσοστό ~60% από ιωδιοπενία. Ο μοναδικός τρόπος διαπίστωσης και αντιμετώπισης της κατάστασης αυτής με τη χορήγηση ιωδιούχων σκευασμάτων είναι η μέτρηση του ιωδίου σε δείγμα ούρων.

Το Εργαστήριο μας συμμετέχει σε διεθνές εξωτερικό πρόγραμμα ποιοτικού ελέγχου για τον προσδιορισμό του ιωδίου ούρων.

B) Ο διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδούς καλύπτει διεθνώς, κατά προσέγγιση, το 80% των περιπτώσεων του θυρεοειδικού καρκίνου. Ακρογωνιαίος λίθος της διαγνωστικής προσέγγισης και θεραπευτικής αντιμετώπισης αποτελεί η χρήση του ραδιενεργού ισότοπου Ιωδίου-131. Η αποτελεσματικότητα της χρήσης του I-131 εξαρτάται από την ημερήσια διαιτητική πρόσληψη ιωδίου από τον ασθενή. Η πρόσληψη αυτή εκτιμάται με το προσδιορισμό του αποβαλλόμενου ιωδίου στα ούρα. Η συνιστώμενη επιστημονικά πρακτική για τον υπολογισμό της απαιτούμενης κάθε φορά δόσης I-131 απαιτεί την γνώση διαφόρων παραμέτρων, μεταξύ των οποίων και τον υπολογισμό του ιωδίου στα ούρα, που αντανακλά την ημερήσια πρόσληψη του. Όμως, η ακολουθούμενη πρακτική καθολικά στην Ελλάδα αλλά και διεθνώς, πλην λίγων εξειδικευμένων κέντρων, λόγω ελλιπούς η ανύπαρκτης τεχνολογίας, αλλά και του χρονοβόρου χαρακτήρα του προσδιορισμού των απαιτούμενων παραμέτρων, είναι να υπολογίζεται εμπειρικά η απαιτούμενη δόση I-131. Το αποτέλεσμα είναι πολλές φορές αστοχία και απαίτηση επανάληψης για 2^η και/ή για 3^η φορά της χορήγησης και μάλιστα σε αυξανόμενη δοσολογία. Η επιβάρυνση του ασθενούς, του ασφαλιστικού του ταμείου και του νοσηλευτικού ιδρύματος είναι προφανής.

3. Ανίχνευση μεταλλάξεων σε γονίδια που ενέχονται στον Ιδιοπαθή Υπογοναδοτροφικό Υπογοναδισμό

Ο ιδιοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός (IYY) είναι ένα γενετικό κληρονομούμενο νόσημα που εκδηλώνεται με αδυναμία ενήβωσης και προκαλεί στειρότητα. Το νόσημα οφείλεται σε ορμονική ανεπάρκεια του αναπαραγωγικού άξονα στο επίπεδο του υποθαλάμου ή της υπόφυσης. Όταν ο υπογοναδισμός συνοδεύεται από ανοσμία, αναφέρεται ως σύνδρομο Kallmann (KS), ενώ επί απουσίας ανοσμίας αναφέρεται ως υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός φυσιολογικής όσφρησης (nYY). Το νόσημα διαγιγνώσκεται συνήθως στην εφηβική ηλικία λόγω αδυναμίας ενήβωσης, ή στην ενήλικη ζωή λόγω υπογοναδισμού και στειρότητας.

Τα γονίδια που ενοχοποιούνται μέχρι σήμερα για το KS είναι τα KAL1, FGFR1, FGF8, PROK2 και PROKR2. Τα γονίδια αυτά κωδικοποιούν πρωτεΐνες που είναι απαραίτητες για τη δημιουργία των νευρώνων που εκκρίνουν GnRH κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, για τη μετανάστευσή τους από το οσφρητικό πλακώδιο στον υποθάλαμο, και για την επιβίωση και σωστή τους λειτουργία.

Το σύνολο των μεταλλάξεων στα γονίδια αυτά φαίνεται να εξηγούν τη μοριακή αιτιοπαθογένεια περίπου στο 20-25% των περιπτώσεων του συνδρόμου Kallmann. Συγκεκριμένα, μεταλλάξεις του γονιδίου KAL1 φαίνεται να ευθύνονται για το 14% των οικογενών και για το 5-10% των σποραδικών περιστατικών. Μεταλλάξεις του FGFR1 ή του FGF8 ανευρίσκονται στο 10% περίπου των περιστατικών, το γονίδιο PROKR2 ενέχεται στη μοριακή αιτιοπαθογένεια του 5% περίπου των περιπτώσεων, ενώ το γονίδιο PROK2 σε ποσοστό μικρότερο του 5%

Τα υπεύθυνα γονίδια που ενοχοποιούνται μέχρι σήμερα για τον υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό φυσιολογικής όσφρησης (nYY) είναι τα γονίδια της GNRH και του υποδοχέα της (GNRH και GNRHR, οικογενή 40%, σποραδικά 16%), το γονίδιο GPR54 (1-2%), και τα γονίδια TAC3 και TACR3 (σπάνια).

Στη φυλοσύνδετη μετάδοση ενέχεται κυρίως το γονίδιο KAL1, στον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα κληρονομικότητας τα γονίδια FGFR1 και FGF8 και στον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα κληρονομικότητας τα γονίδια GNRHR, GNRH, GPR54, PROKR2 και PROK2.

Στα σποραδικά περιστατικά ενέχονται όλα τα ανωτέρω με την εξαίρεση του γονιδίου KAL1 στις γυναίκες.

Η στόχευόμενη διαδικασία ανίχνευσης μεταλλάξεων στα ανωτέρω γονίδια που ενέχονται στον Ιδιοπαθή Υπογοναδοτροφικό Υπογοναδισμό συνδέεται τόσο με τη φυσική εξέλιξη της νόσου, όσο και με τη διάρκεια και στόχευση της θεραπείας, καθώς και με τη παρουσία συνοδών κλινικών συμπτωμάτων που άπτονται άλλων ειδικοτήτων όπως της Νευρολογίας, της Ψυχιατρικής, της Ουρολογίας, κ.λ.π.

Με εκτίμηση

Κώστας Β. Μάρκου

Νεοκλής Α. Γεωργόπουλος

Ενδοκρινολόγος

Ενδοκρινολόγος

Καθηγητής

Καθηγητής