

Ελληνικά Αρχεία

AIDS

Hellenic Archives



ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ AIDS
EDITION OF THE HELLENIC ASSOCIATION FOR THE STUDY AND CONTROL OF AIDS

<http://www.aidshellas.gr>
e-mail: eemaa@aidshellas.gr
ISSN 1105-8900

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΑΡΧΕΙΑ AIDS

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ AIDS



Ιδιοκτήτης: Ελληνική Εταιρεία Μελέτης και Αντιμετώπισης του AIDS
Ερυθρού Σταυρού 6, 11527 Αθήνα • Τηλ. και Fax: 210-6983945
e-mail: eemaa@aidshellas.gr • Website: www.aidshellas.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος: Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης
Αντιπρόεδρος: Β. Καψιμάλη
Γενικός Γραμματέας: Μ.Κ. Λαζανάς
Ειδικός Γραμματέας: Ι. Στεφάνου
Ταμίας: Κ. Θωμάτου
Μέλη: Μ. Λελέκης, Ν. Μαγκαφάς, Μ. Νούσιας, Α. Σκουτέλης

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΚΔΟΣΗΣ

Πρόεδρος: Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης
Διευθυντής Σύνταξης: Μ. Λελέκης
Αναπλ. Διευθυντής Σύνταξης: Χ. Λούπα
Μέλη: Δ. Αγραφιώτης, Ε. Βογιατζάκης, Γ. Πάνος, Β. Παπασταμόπουλος,
Δ. Παρασκευής, Α. Ρουμελιώτου, Ν. Τσόγκας, Μ. Χατζηβασιλείου,
Μ. Χίνη, Γ. Χρύσος, Ε. Χωρέμη

ISSN 1105-8900

Εκδότης: Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης

Επιστημονική Αλληλογραφία: "ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΑΡΧΕΙΑ AIDS"
Μ. Λελέκης
Τ.Θ. 14085 – 11521 Αθήνα

e-mail Περιοδικού: hel.arch.aids@internet.gr

Εγγραφές Συνδρομητών P.O BOX 14085
- Συνδρομές: GR-11521 Athens

Ετήσιες Συνδρομές: Γιατροί	15.00 €
Μέλη Ε.Ε.Μ.Α.Α.	6.00 €
Εταιρείες - Οργανισμοί - Βιβλιοθήκες	50.00 €
Εξωτερικό	110.00 €

Εκτύπωση: Focus on Health - Τηλ.: 210-7223046 • Fax: 210-7223220

Τα "ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΑΡΧΕΙΑ AIDS" περιλαμβάνονται στα Ελληνικά επιστημονικά περιοδικά με Εθνική αναγνώριση σύμφωνα με την Υπουργική απόφαση Α 1^ο/543/99, ΦΕΚ τεύχος 2^ο αριθ. φύλλου 122 18/02/1999

HELLENIC ARCHIVES of AIDS

QUARTERLY SCIENTIFIC EDITION OF THE HELLENIC ASSOCIATION
FOR THE STUDY AND CONTROL OF AIDS



Edited by the: Hellenic Association For the Study and Control of AIDS
6, Erythrou Stavrou Str., 115 27 Athens • Tel. & Fax: (+30) 210-6983945
e-mail: eemaa@aidshellas.gr • Website: www.aidshellas.gr

ADVISORY BOARD

President: P. Gargalianos–Kakolyris

Vice-President: V. Kapsimali

Secretary: M.K. Lazanas

Special Secretary: I. Stephanou

Treasurer: K. Thomatou

Members: M. Lelekis, N. Mangafas, M. Nousias, A. Skoutelis

EDITORIAL BOARD

Chairman: P. Gargalianos–Kakolyris

Editor in Chief: M. Lelekis

Asst. Editor in Chief: Ch. Loupa

Members: D. Agrafiotis, M. Chatzivasiliou, M. Chini, E. Choremi, G. Chrysos,
G. Panos, V. Papastamopoulos, A. Roumeliotou, D. Paraskevis,
N. Tsongas, E. Vogiatzakis

ISSN 1105-8900

Scientific Correspondence: "HELLENIC ARCHIVES of AIDS"
M. Lelekis, P.O Box 14085
11521 Athens Greece

e-mail Magazine: hel.arch.aids@internet.gr

Subscriptions: P.O. BOX 14085
GR – 11521 Athens

Annual Subscriptions:

Doctors	15,00 €
Members of H.A.S.C.A	6,00 €
Societies – Organizations – Libraries	50,00 €
Abroad	110,00 €

Published By: Focus on Health – Tel.: (+30) 210-7223046 • Fax: 210-7223220

ΠΡΟΣ
ΕΛΛΗΝΙΚΑ Αρχεία AIDS
ΤΑΧΥΔΡΟΜΙΚΗ ΘΥΡΙΔΑ 14085
11521 ΑΘΗΝΑ

ΑΙΤΗΣΗ ΕΓΓΡΑΦΗΣ ΣΥΝΔΡΟΜΗΤΗ*
ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΑΛΛΑΓΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΣΕΩΣ

ΕΤΗΣΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΗ:

Φυσικά πρόσωπα	15.00 €
Μέλη Ε.Ε.Μ.Α.ΑIDS	6.00 €
Νομικά πρόσωπα, Οργανισμοί	50.00 €
Εξωτερικό	110.00 €

Παρακαλώ να με εγγράψετε συνδρομητή / ή να γίνει διόρθωση της διεύθυνσέως μου:

ΕΠΩΝΥΜΟ ΟΝΟΜΑ
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΓΙΑ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑ
ΠΟΛΗ Τ.Κ ΤΗΛΕΦΩΝΟ.....FAX
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΥΠΟΓΡΑΦΗ

Οι συνδρομές αποστέλλονται με ΤΑΧΥΔΡΟΜΙΚΗ ΕΠΙΤΑΓΗ στη Διεύθυνση:
Ε.Ε.Μ.Α.ΑIDS, Ταχυδρομική θυρίδα 14085, 11521 ΑΘΗΝΑ

Οδηγίες για τους συγγραφείς

Τα «Ελληνικά Αρχεία AIDS» έχουν ως βασικό σκοπό τη συνεχή εκπαίδευση και πληροφόρηση των γιατρών και κάθε επιστήμονα που ασχολείται με το νεοφανές και πολύπλευρο βιολογικό, ιατρικό, οικονομικό, κοινωνικό, νομικό και ηθικοδεοντολογικό πρόβλημα του AIDS. Κύρια επιδίωξη είναι η δημοσίευση μελετών που αναφέρονται άμεσα ή έμμεσα στους παραπάνω τομείς. Ιδιαίτερα προτιμούνται άρθρα ανασκοπήσεως γενικότερου ενδιαφέροντος, επίσης άρθρα που αναφέρονται σε επίκαιρα θέματα, σε διαγνωστικά προβλήματα και νέα τεχνολογία. Γίνονται επίσης δεκτές για δημοσίευση ερευνητικές εργασίες, ειδικά άρθρα που αφορούν τον υγειονομικό τομέα, την κοινωνική πολιτική κ.λπ. Για το Ενημερωτικό Δελτίο γίνονται δεκτές επιστολές, ανασκοπήσεις βιβλίων, περιοδικών, συνεδρίων, ενδιαφέρουσες επισημάνσεις και προτάσεις, στατιστικά στοιχεία κ.λπ. Τέλος, γίνονται δεκτές και εργασίες που αναφέρονται όχι μόνο στο AIDS αλλά σε θέματα λοιμώξεων γενικά, δεδομένου ότι σε κάθε τεύχος υπάρχει η δυνατότητα δημοσίευσης ενός αριθμού τέτοιων άρθρων.

Οι μελέτες που υποβάλλονται για δημοσίευση πρέπει να είναι γραμμένες σε ομοιόμορφη γλώσσα, κατά προτίμηση τη νεοελληνική δημοτική, να είναι καλά τεκμηριωμένες πειραματικά και βιβλιογραφικά, να μην έχουν δημοσιευθεί ή να μην έχουν υποβληθεί για έγκριση σε άλλο περιοδικό.

Η αποστολή της μελέτης θα πρέπει να συνοδεύεται από επιστολή στην οποία θα δηλώνεται το πιο κατάλληλο τμήμα του περιοδικού (π.χ. ερευνητική εργασία, ανασκόπηση, διαγνωστικά προβλήματα, επίκαιρα θέματα), η διεύθυνση και το τηλέφωνο του συγγραφέα που είναι υπεύθυνος για την αλληλογραφία σχετικά με την υποβαλλόμενη εργασία. Επίσης, στην επιστολή αυτή θα δηλώνεται ότι το κείμενο έχει εγκριθεί από όλους τους συγγραφείς της μελέτης.

Τα προς δημοσίευση άρθρα θα πρέπει να είναι δακτυλογραφημένα στη μια όψη του φύλλου με διπλό διάστημα και κατάλληλο περιθώριο και να στέλνονται σε τρία πλήρη αντίγραφα (περιλαμβανομένων των πινάκων, σχημάτων και φωτογραφιών) στην ακόλουθη διεύθυνση:

**E.E.M.A. AIDS
M. ΛΕΛΕΚΗΣ
Τ.Θ. 14085
11521 – ΑΘΗΝΑ**

Ειδικότερα, για την πραγμάτωση των σκοπών του περιοδικού δημοσιεύονται:

- 1. Άρθρα σύνταξης:** Σύντομα ανασκοπικά άρθρα σε επίκαιρα και αμφιλεγόμενα θέματα, που γράφονται με προτροπή της συντακτικής επιτροπής. Όταν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού, είναι ανυπόγραφα. Στις άλλες περιπτώσεις είναι ενυπόγραφα.
- 2. Γενικά θέματα,** που σχετίζονται με τις επιπτώσεις της υγείας και δεν εμπίπτουν στις άλλες κατηγορίες άρθρων του περιοδικού.
- 3. Ανασκοπήσεις:** Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων, στις οποίες υπογραμμίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις.
- 4. Ερευνητικές εργασίες:** Κλινικές δοκιμές ή μη πειραματικές έρευνες προοπτικού ή αναδρομικού χαρακτήρα, που πραγματοποιήθηκαν με βάση ένα ερευνητικό πρωτόκολλο, το οποίο θα περιγράφεται αναλυτικά στη μεθοδολογία. Περιέχουν πρωτοδημοσιεύσιμα αποτελέσματα.
- 5. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις:** Γίνονται δεκτά άρθρα, εφόσον αφορούν νέα ή πολύ σπάνια νοσήματα, εφαρμόστηκαν νέα διαγνωστικά κριτήρια κι έχει ακολουθηθεί νέα θεραπευτική μεθόδευση με ελεγμένο το αποτέλεσμα.

6. **Επίκαιρα θέματα:** Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα.
7. **Σεμινάρια, στρογγυλά τραπέζια, κλινικοπαθολογοανατομικές συζητήσεις.**
8. **Γράμματα προς τη Σύntαξη:** Περιέχουν κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, πρόδρομα αποτελέσματα εργασιών, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες, κρίσεις για το περιοδικό κ.λπ. Δημοσιεύονται ενυπόγραφα.
9. **Άρθρα εκπαιδευτικού περιεχομένου.**
10. **Ειδικά άρθρα.**

Η διάταξη της ύλης περιλαμβάνει: Τίτλο, ελληνική περίληψη, λέξεις ευρετηριασμού, εισαγωγή, μεθοδολογία, αποτελέσματα, συζήτηση, ευχαριστίες, περίληψη στην αγγλική, βιβλιογραφικές παραπομπές, πίνακες, εικόνες, λεζάντες εικόνων. Όλες οι σελίδες αριθμούνται αρχίζοντας από τη σελίδα με τον τίτλο.

Τίτλος: Στη σελίδα που αναγράφεται ο τίτλος γράφονται και τα ονόματα των συγγραφέων με την εξής σειρά: Μικρό όνομα, αρχικό πατέρα ή συζύγου (προκειμένου για γυναίκες συγγραφείς), επίθετο. Στο κάτω μέρος της σελίδας γράφεται η διεύθυνση και ο συγγραφέας που πρέπει να επικοινωνεί με το περιοδικό για κάθε ενημέρωση σχετικά με τη μελέτη που υποβάλλεται.

Η περίληψη στην ελληνική δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 150 λέξεις. Να περιέχει το σκοπό, τα βασικά ευρήματα και τα κύρια συμπεράσματα κατά τρόπο κατανοητό χωρίς να είναι ανάγκη να γίνεται αναδρομή στο κείμενο.

Μετά την περίληψη παρατίθενται 3-10 λέξεις (όροι ή μικρές φράσεις) ευρετηριασμού, απαραίτητες για τη σύνταξη των ευρετηρίων του περιοδικού. Οι λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους λεξικογράφησης (Index Medicus).

Στον πρόλογο πρέπει να παρατίθενται όλες οι γνώσεις που είναι απαραίτητες για να κατανοηθούν τα αποτελέσματα, χωρίς όμως να γίνεται «εκτεταμένη θεώρηση του θέματος».

Στο κεφάλαιο «Υλικό και Μέθοδοι» πρέπει να αναγράφονται όλες οι πληροφορίες ώστε να μπορούν να επαναληφθούν τα πειράματα. Όταν οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι καθιερωμένες, πρέπει να αναφέρονται με συντομία και να αναγράφεται η βιβλιογραφική παραπομπή. Στην περίπτωση ερευνών που αφορούν ανθρώπους, πρέπει ιδιαίτερα να τονιστεί ότι η έρευνα πραγματοποιήθηκε με βάση τη Διακήρυξη του Ελσίνκι

(1975). Η φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, πρέπει να αναφέρονται με την κοινόχρηστη ονομασία τους.

Στα αποτελέσματα πρέπει να γράφονται τα αποτελέσματα με τρόπο σαφή. Η χρησιμοποίηση πινάκων και εικόνων, πρέπει να περιορίζεται στον απόλυτα απαραίτητο αριθμό για την κατανόηση της μελέτης.

Δεν πρέπει να αναγράφονται στο κείμενο όλα τα δεδομένα πινάκων και εικόνων αλλά μόνο να αναλύονται σ' αυτό οι κύριες παρατηρήσεις.

Οι φωτογραφίες, τα σχήματα και τα διαγράμματα κ.λπ. ονομάζονται ως εικόνες και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς, όπως και οι πίνακες (π. χ. Εικόνα 1, Εικόνα 2, Πίνακας 1 κ.ο.κ).

Στη συζήτηση επιχειρείται ερμηνεία των αποτελεσμάτων και σύγκριση με τα αποτελέσματα άλλων δημοσιεύσεων. Δεν πρέπει να γίνεται λεπτομερειακή αναφορά στα αποτελέσματα.

Η βιβλιογραφία αναγράφεται διαδοχικά με τη σειρά που αναφέρεται στο κείμενο, πίνακες και επεξηγήσεις σχημάτων και φωτογραφιών. Η σημείωση των βιβλιογραφικών παραπομπών στα σημεία αυτά γίνεται με αραβικούς αριθμούς σε παρένθεση (Σύστημα Vancouver, 4^η έκδοση, 1991).

Σε ορισμένες περιπτώσεις που θεωρείται σκόπιμο από τους συγγραφείς να αναφερθούν στο όνομα του συγγραφέα ή των συγγραφέων (όταν είναι 2) ή του πρώτου συγγραφέα και συνέχεια η σύντμηση «και συν.», όταν οι συγγραφείς είναι περισσότεροι από 2, τότε σημειώνεται σε παρένθεση με αραβικό αριθμό η παραπομπή χωρίς να γράφεται η χρονολογία δημοσίευσης. Δεν επιτρέπεται η αναφορά και η αναγραφή στο τμήμα της βιβλιογραφίας μελετών που δεν έχουν δημοσιευθεί, όπως π.χ. αδημοσίευτα αποτελέσματα, εργασία υποβληθείσα, εργασία υπό εκτύπωση. Ο τίτλος των περιοδικών αναγράφεται με σύντμηση.

Για κάθε σχετική πληροφορία παρακαλούνται οι ενδιαφερόμενοι να ανατρέχουν στον κατάλογο των περιοδικών που καταχωρούνται στο «Index Medicus» και αναγράφονται στην έκδοση Ια-νοουαρίου κάθε χρόνο.

Το όνομα γράφεται πάντα μετά το επώνυμο. Ακολουθεί ο τίτλος της εργασίας, ο τίτλος του περιοδικού, η χρονολογία, ο τόμος, η πρώτη σελίδα και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης.

Όταν οι συγγραφείς είναι 6 ή λιγότεροι, αναγράφονται όλοι. Όταν είναι περισσότεροι από 6 τότε αναγράφονται οι 6 πρώτοι και ακολουθεί η ένδειξη «και συν» ή «et al».

Π.χ. Watkins J.A., Carman P.S., Melling W.S.: In vitro inhibition of *CL. difficile*. Amer. J. Clin. Path. 1985, 3: 125-131.

Σε περίπτωση που δεν αναφέρεται όνομα συγγραφέως σημειώνεται η λέξη Ανώνυμος (για ελληνική δημοσίευση) ή Anonymous.

Π.χ. Anonymous. Carcinoid tumors and syndrome (Editorial). JAMA 1986, 83-85.

Παραπομπές που αναφέρονται σε εργασίες, που δημοσιεύονται σε συμπληρώματα (supplements) εκδόσεων, πρέπει να συνοδεύονται με τον αριθμό του συμπληρώματος, που σημειώνεται σε παρένθεση μετά τον τόμο. Π.χ. AIDS, 28 (suppl. 2): 35.

Στη βιβλιογραφία των επίκαιρων θεμάτων παραλείπονται οι τίτλοι των εργασιών. Για την καταχώρηση συγγραμάτων ή μονογραφιών στο βιβλιογραφικό κατάλογο, αναφέρονται στη σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των συγγραφέων, ο τίτλος, ο αριθμός έκδοσης, ο εκδότης, η πόλη της έκδοσης, το έτος και οι σελίδες της αναφοράς. Η αναφορά σε ένα κεφάλαιο βιβλίου πρέπει να γίνεται με τον ακόλουθο τρόπο:

Μαρίνης Ε., Βογιατζάκης Ε.: Μυκοβακτηρίδια. Στο: Μαθήματα Μικροβιολογίας. 1^η Έκδοση. Ascent, Αθήνα 1992, 132-137.

Αν η βιβλιογραφική παραπομπή αποτελεί κεφάλαιο ενός συγγράματος που έχει γραφεί από ιδιαίτερο συγγραφέα, η αναφορά γίνεται ως εξής: Carman J.A. : *Bacillus anthracis*. In (Στο), Collins C.H. ed (ή Συντ.) *Medical Microbiology*. London, Academic Press 1985, 71-78.

Αγγλική περίληψη: Περιλαμβάνει τα ονόματα των συγγραφέων, τον τίτλο της εργασίας στα αγγλικά και την προέλευση της εργασίας. Στις πρωτότυπες εργασίες και στις ανασκοπήσεις πρέπει να έχει έκταση 350-500 λέξεις, ενώ στα υπόλοιπα

άρθρα 200-300 λέξεις. Πρέπει να αναφέρει το σκοπό της εργασίας, τη μέθοδο και το υλικό, τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα. Στις ανασκοπήσεις πρέπει να αναφέρονται όλα τα κεφάλαια που θίγονται από τα βασικά συμπεράσματα.

Οι πίνακες πρέπει να γράφονται σε ξεχωριστή σελίδα. Τα δεδομένα πρέπει να γράφονται κατά τέτοιο τρόπο ώστε οι στήλες που έχουν παρόμοιο περιεχόμενο να διαβάζονται κάθετα και όχι οριζόντια. Το περιεχόμενο των πινάκων πρέπει να είναι αρκετά σαφές ώστε τα δεδομένα να είναι κατανοητά χωρίς να είναι απαραίτητη η αναδρομή στο κείμενο.

Οι εικόνες (φωτογραφίες, σχήματα κ.λπ.) πρέπει να υποβάλλονται σε ένα πρωτότυπο και δύο αντίγραφα. Στο πίσω μέρος των φωτογραφιών να υπάρχει ο αντίστοιχος αριθμός με μολύβι, ένα τόξο που να δείχνει το πάνω μέρος και τα ονόματα των συγγραφέων.

Οι σημειώσεις για τις φωτογραφίες (λεζάντες) να είναι σε ξεχωριστή σελίδα (προορίζονται για το τυπογραφείο).

Εφόσον χρησιμοποιούνται φωτογραφίες ασθενών, το πρόσωπό τους δεν πρέπει να ξεχωρίζει. Στην αντίθετη περίπτωση επιβάλλεται έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση της φωτογραφίας. Όλες οι εικόνες αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς.

Ανάπτυξη: Η δαπάνη της παραγγελίας ανατύπων βαρύνει τους συγγραφείς και η συμφωνία γίνεται κατευθείαν με την εκδοτική εταιρεία χωρίς ανάμειξη της Σύνταξης του περιοδικού.

Διορθώσεις: ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας θα κάνει την τελευταία τυπογραφική διόρθωση, κατά την οποία αποκλείεται η τροποποίηση του αρχικού κειμένου.

xi Οδηγίες για τους συγγραφείς

137 Τι νεώτερο στο AIDS: Ανοσολογία

Ε. Χωρέμη-Παπαδοπούλου

141 Ανοσολογικοί προγνωστικοί δείκτες σε αιμορροφιλικούς ασθενείς με λοίμωξη HIV

Ζ. Πουλοπούλου, Β. Καψιμάλη, Κ. Ψαρρά, Α. Καραφουλίδου, Α. Γερωνιήμερος, Ι. Οικονομίδου

153 Πρωτοπαθές λέμφωμα ήπατος σε HIV θετικό ασθενή

Β. Γώγου, Σ. Μεταλλίδης, Μ. Παπαϊωάννου, Θ. Χρυσανθίδης, Ε. Γατσά, Π. Κολλάρας, Ι. Νικολαΐδης, Μ. Πυρπασόπουλος, Δ. Βαλαγκούτη, Π. Νικολαΐδης

157 Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ως αίτιο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενή με HIV λοίμωξη

Θ. Χρυσανθίδης, Σ. Μεταλλίδης, Β. Γώγου, Ι. Νικολαΐδης, Π. Κολλάρας, Δ. Βαλαγκούτη, Π. Νικολαΐδης

161 Καταστατικό της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Αντιμετώπισης του AIDS

- xi Instructions to authors**
- 137 What is new in AIDS: Immunology**
H. Choremi-Papadopoulou
- 141 Immunologic progression markers in haemophilia patients with HIV infection**
Z. Pouloupoulou, B. Capsimali, K. Psarra, A. Karafoulidou, A. Ieromnimon, J. Economidou
- 153 Primary liver lymphoma in a HIV positive patient**
V. Gogou, S. Metallidis, M. Papaioannou, T. Chrysanthis, E. Gatsa, P. Kollaras, J. Nikolaidis, M. Pырpasopoulos, D. Valagouti, P. Nikolaidis
- 157 Antiphospholipid syndrome as a cause of ischemic stroke in a patient with HIV infection**
T. Chrysanthis, S. Metallidis, V. Gogou, I. Nikolaidis, P. Kollaras, D. Valagouti, P. Nikolaidis
- 161 Memorandum of the Hellenic Association for the Study and Control of AIDS**

Τι νεώτερο στο AIDS: Ανοσολογία*

Ε. Χωρέμη-Παπαδοπούλου

Περίληψη

Το 2007 είχαμε αρκετά νέα δεδομένα στην Ανοσολογία της HIV λοίμωξης, όπως παρουσιάστηκαν σε δημοσιευμένες εργασίες ή/και ανακοινώθηκαν στο 4^ο IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention στο Sydney της Αυστραλίας, 22-25 Ιουλίου 2007. Τα πιο σημαντικά δεδομένα θα αναφερθούν εδώ και κρίνεται σκόπιμο να διαιρεθούν σε 3 ξεχωριστές κατηγορίες που αφορούν: Α. Ανοσοπαθγένεια HIV λοίμωξης: Τι προκαλεί την αιτία του AIDS, δηλαδή την απώλεια των CD4 T-λεμφοκυττάρων. Β. Πότε έχουμε προστασία από HIV-1 CD4⁺ και CD8⁺ T-λεμφοκύτταρα με ειδικά λειτουργικά χαρακτηριστικά. Γ. Μηχανισμούς δυσλειτουργίας των T-λεμφοκυττάρων.

What is new in AIDS: Immunology

H. Choremi-Papadopoulou

Abstract

Review of Immunology data presented at the 4^o IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney Australia, 22-25 July 2007, and data from recently published work on HIV immunology in 2007. This review deals with 3 areas: a. Immunopathogenesis of HIV infection. A recent model, proposed by M. Ledermann suggests that after the early and profound depletion of memory CD4 T-cells in the gut, there is leakage of the gut microbes into the circulation, which leads to an increase in circulating LPS levels which are responsible for immune activation, associated with disease progression. Central memory CD4 T-cells enter cell cycle and die. b. Recent work by G. Pantaleo supports that the polyfunctional protective CD8 T-cell responses against Gag epitopes are restricted by HLA-B alleles that may be very important for the development of T-cell vaccines. c. Mechanisms of dysfunction of T-cells contributing to exhaustion of T-cells and failure in eliminating the virus. PD-1 has been found increased both in CD4 and CD8 cells in the Progressors compared to LTNPs. The effect of blocking PD-1 by PD-L1 specific antibody leads to enhanced production of cytokines and proliferation. CTLA-4 is also increased in HIV-specific CD4 T-cells in acute and chronic infection while the increase is less in patients under HAART and in individuals with viremia control without HAART. This last group is under intense research with recent methodology as we do not know yet why and how they control HIV.

Α. Ανοσοπαθγένεια HIV λοίμωξης: Τι προκαλεί την αιτία του AIDS, δηλαδή την απώλεια των CD4 T-λεμφοκυττάρων

Ο HIV πολλαπλασιασμός οδηγεί την HIV λοίμωξη σε ανοσοανεπάρκεια/απώλεια CD4 T-κυττάρων και σε εξέλιξη σε AIDS. Ωστόσο, το βασικό ερώτημα είναι: ο HIV πολλαπλασιασμός είναι επαρκής για να εξηγήσει την απώλεια των CD4 λεμφοκυττάρων; Εάν όχι, ποιοι άλλοι παράγοντες συμμετέχουν;

Για την πρόταση που παρουσιάστηκε στο Συνέδριο του Sydney¹ και φαίνεται να είναι αποδεκτή για την HIV ανοσοπαθγένεια, χρειάζεται να θυ-

μήσουμε τους υποπληθυσμούς λεμφοκυττάρων, που είναι φαινοτυπικά διακριτοί και απαντούν τόσο στα CD4 όσο και τα CD8 T-λεμφοκύτταρα. Οι υποπληθυσμοί αυτοί είναι:

α. Παρθένα (naïve) T-λεμφοκύτταρα: Έχουν ευρύ φάσμα TCR (T-cell Receptor), μεταναστεύουν με ειδικούς υποδοχείς στους λεμφαδένες και έχουν ικανότητα απάντησης σε νέα αντιγόνα στα αντιγονοπαρουσιαστικά (APCs) κύτταρα, για να ωριμάσουν σε δραστικά κύτταρα.

β. Λεμφοκύτταρα κεντρικής μνήμης (Central Memory): Το φάσμα TCR έχει σχέση με την έκθεση

Επίκουρη Καθηγήτρια
Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Αθηνών,
Διευθύντρια Τμήματος
Ανοσολογίας-
Ιστοσυμβατότητας,
Γ.Ν.Α «Λαϊκό»

Assistant Professor at
University of Athens
Medical School, Director
of Immunology-
Histocompatibility
Department,
Laiko General Hospital

*Από την ομιλία στο 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS 23-25/11/2007.

σε προηγούμενα αντιγόνα, μεταναστεύουν στους λεμφαδένες και είναι υπεύθυνα στον οργανισμό για την ανανέωση των δραστικών λεμφοκυττάρων όταν χρειάζεται. Στην παραπάνω πρόταση η ενεργοποίηση και ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων αυτών, έχουν κεντρικό ρόλο στην HIV ανοσοπαθγένεια.

γ. Δραστικά (effectors) κύτταρα: Είναι τα υπεύθυνα κύτταρα για την άμυνα σε μικροβιακά παθογόνα, το φάσμα TCR έχει σχέση με την έκθεση σε τρέχοντα αντιγόνα, μεταναστεύουν στους ιστούς και προστατεύουν με τη δράση κυτταροκινών και κυτταροτοξικότητας. Ο αριθμός τους ελαττώνεται δραματικά όταν τα μικροβιακά αντιγόνα σε μία π.χ. φλεγμονή αποκαθαίρονται.

Επίσης, χρειάζεται για την πρόταση αυτή να θυμηθούμε τις μελέτες που έγιναν σε δύο είδη πιθήκων με SIV λοίμωξη²:

α. Sooty Mangabey (SM). Ο πολλαπλασιασμός SIV δεν είναι επαρκής για να οδηγήσει σε ανοσοανεπάρκεια (εξαιρετικά σπάνια απώλεια CD4 T-λεμφοκυττάρων) στον φυσικό ξενιστή, που είναι ο Sooty Mangabey, ο οποίος εμφανίζει υψηλή ιαιμία αλλά χαμηλά επίπεδα ανοσιακής ενεργοποίησης.

β. Rhesus Macaque (RM/παθογόνος SIV λοίμωξη). Εμφανίζει υψηλή ιαιμία αλλά επίσης υψηλά επίπεδα ανοσιακής ενεργοποίησης και εξέλιξη της SIV λοίμωξης. Το υψηλό αυτό επίπεδο ανοσιακής ενεργοποίησης, που πολύ νωρίς είχε αναγνωρισθεί από πολλούς ερευνητές, αν και είχε συσχετισθεί με τα επίπεδα της ιαιμίας, ήταν ανεξάρτητος και ίσως καλύτερος, προγνωστικός δείκτης για την εξέλιξη της νόσου.³ Τα κυκλοφορούντα ενεργοποιημένα κύτταρα στην HIV λοίμωξη, που εκφράζουν δείκτες ενεργοποίησης και έχουν αυξημένη είσοδο στον κυτταρικό κύκλο, είναι κατά πλεοψηφία, κύτταρα κεντρικής μνήμης CM.⁴

Αν και υπάρχει συσχέτιση με την ιαιμία, τα CM δεν είναι ειδικά HIV αντιδρώντα και φαίνεται να ενεργοποιούνται όχι μέσω TCR, αλλά από άλλους «παριστάμενους» μηχανισμούς.⁴ Καθώς, δε, τα κύτταρα κεντρικής μνήμης μετοικούν στους λεμφικούς ιστούς, εκεί είναι ίσως που λαμβάνει χώρα η «παριστάμενη» ενεργοποίηση.

Πολλές ομάδες ερευνητών⁵⁻⁷ έχουν δείξει ότι στην HIV νόσο έχουμε συγκέντρωση στους λεμφαδένες ενός μεγάλου αριθμού δραστικών λεμφοκυττάρων. Αυτό έχει σαν συνέπεια, τη συνεχή παραγωγή κυτταροκινών και επίσης την κυττα-

ροτοξική δράση. Οι Biancotto et al.⁷ από την ομάδα του Michael Lederman, έδειξαν τον τελευταίο χρόνο, ότι σε σύγκριση με φυσιολογικούς λεμφαδένες, στους λεμφαδένες HIV ατόμων παράγονται μεγάλες ποσότητες λεμφοκινών, ειδικά της IL-2 και της IL-15, που και οι δύο μπορούν να προκαλέσουν ενεργοποίηση «παρισταμένων» T-λεμφο-κυττάρων και να οδηγήσουν σε κυτταρικό κύκλο. Το ερώτημα που τίθεται είναι εάν τα λεμφοκύτταρα κεντρικής μνήμης CM, μπορούν να οδηγηθούν από τις παραπάνω λεμφοκίνες σε «παριστάμενη» ενεργοποίηση και είσοδο σε κυτταρικό κύκλο.

Επιπρόσθετα, πρόσφατα οι Brenchley et al.⁸ παρουσίασαν δεδομένα που συνηγορούν για έναν άλλο μηχανισμό στην HIV λοίμωξη, που έχει ως αποτέλεσμα ευρεία συστηματική ανοσιακή ενεργοποίηση. Είναι ήδη γνωστό ότι μετά την αρχική HIV λοίμωξη, έχουμε μαζική καταστροφή (>50% σε 4 ημέρες) στον λεμφικό ιστό του βλεννογόνου του εντέρου. Οι Brenchley et al.⁸ θεωρούν ότι αυτό οφείλεται σε απώλεια του φυσιολογικού φράγματος στα μικροβιακά παράγωγα του εντέρου, με αποτέλεσμα αυξημένη μετακίνηση αυτών, όπως LPS (lipopolysaccharide), πεπτιδογλυκάνης και βακτηριδιακού 16S DNA, από τον αυλό του εντέρου στο πλάσμα. Αυτά τα μικροβιακά προϊόντα, μπορεί να συνδεθούν σε TLRs (Toll like Receptors) ειδικευμένους να ανιχνεύουν λοιμώξεις και έτσι, προκαλείται περαιτέρω ενεργοποίηση. Τα επίπεδα LPS βρέθηκαν αυξημένα στο πλάσμα, στη χρόνια λοίμωξη και το AIDS, από τους ίδιους ερευνητές.

Τα επίπεδα LPS πλάσματος έχουν: α. Συσχέτιση με δείκτες ενεργοποίησης CD38 και ελαττώνονται μετά HAART, β. αρνητική συσχέτιση με το μέγεθος αποκατάστασης των CD4 T-κυττάρων μετά HAART και γ. αυξάνονται σε παθογόνα πειραματικά μοντέλα RM/SIV, αλλά όχι σε μη παθογόνα μοντέλα SM/SIV.

Το επόμενο ερώτημα είναι πώς οι TLRs προκαλούν ανοσιακή ενεργοποίηση, δηλαδή μπορούν να ενεργοποιήσουν τα T-λεμφοκύτταρα. Στο σπένδριο στο Sydney, οι Funderburg and Luciano⁹ παρουσίασαν δεδομένα ότι τα μνημονικά και δραστικά CD8 T-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται από τους TLRs και εκφράζουν το δείκτη CD69 που δεσμεύει το S1P1, έναν υποδοχέα επιφανείας, που χρειάζεται για να επιτρέψει στα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα να αφήσουν τον λεμφικό ιστό και άρα παραμένουν στους λεμφαδένες, ενώ τα

CD4 T-λεμφοκύτταρα κεντρικής μνήμης CM ενεργοποιούνται, εισέρχονται σε κυτταρικό κύκλο Κί-67⁺ και πεθαίνουν.

Επιπλέον, οι Meier et al.¹⁰ έδειξαν ότι υπάρχει άμεση δράση του HIV RNA στην ενεργοποίηση των TLRs 7/8 μέσω ενεργοποίησης των πλασματοκυτταροειδών δενδρικών κυττάρων και μονοκυττάρων. Οι ίδιοι ερευνητές αναφέρουν ελάττωση της ανοσιακής ενεργοποίησης μετά HAART που έχει αναφερθεί και προηγουμένα.¹¹

Υπάρχει βέβαια το ερώτημα, που μένει να απαντηθεί, εάν χρειάζεται καταστολή της ανοσιακής ενεργοποίησης για την αποκατάσταση των CD4 T-λεμφοκυττάρων σε άτομα: α. με περιορισμένη αύξηση των CD4 T-λεμφοκυττάρων μετά τον επαγόμενο μέσω HAART έλεγχο του HIV και β. με ατελή καταστολή του HIV πολλαπλασιασμού.

Β. Πότε έχουμε προστασία από HIV-1⁺ και CD8 T-λεμφοκύτταρα με ειδικά λειτουργικά χαρακτηριστικά;

Τα τελευταία χρόνια, η ομάδα του Pantaleo¹² έχει αναφερθεί στις πολυλειτουργικές CD4 και CD8 T-κυτταρικές απαντήσεις (IL-2, IFN-γ, κυτταροτοξικότητα, πολλαπλασιασμός) έναντι Gag επιτόπων που συνδέονται με προστατευτική αντι-HIV ανοσία, που φαίνεται να επηρεάζει την εξέλιξη της νόσου. Επίσης, έχει αναφερθεί από πολλές μελέτες ότι τα αλληλία του HLA-B τόπου επηρεάζουν την εξέλιξη της νόσου.¹³ Οι Harari et al.¹⁴ ερευνήσαν εάν τα αλληλία του HLA-B τόπου επηρεάζουν την παραγωγή των πολυλειτουργικών CD8 T-κυτταρικών απαντήσεων. Βρέθηκε ότι οι CD8 T-πολυλειτουργικές κυτταρικές απαντήσεις (παραγωγή IL-2, πολλαπλασιασμός) που επάγονται από Gag επιτόπους του HIV, περιορίζονται από HLA-B αλληλία. Αυτές οι προστατευτικές CD8 T-πολυλειτουργικές κυτταρικές απαντήσεις έχουν TCR με χαμηλή συγγένεια για τον επίτοπο αναγνώρισης του ιού. Οι επίτοποι που περιορίζονται από HLA-A αλληλία, συνδέονται κυρίως «με μόνο δραστικές/IFN-γ» CD8 T-κυτταρικές απαντήσεις υψηλής TCR συγγένειας.

Τα δεδομένα αυτά, συνηγορούν ότι οι πολυλειτουργικές προστατευτικές CD8 T-κυτταρικές απαντήσεις, που επάγονται κυρίως από Gag επιτόπους και περιορίζονται από HLA-B αλληλία, μπορεί να μας δώσουν τη βάση για την εξέλιξη στρατηγικών με το σχεδιασμό εμβολίων T-κυττάρων, που να επιλέγουν την παραγωγή ειδικών CD8 T-πολυλειτουργικών κυτταρικών απαντήσεων.

Γ. Μηχανισμοί δυσλειτουργίας των T-λεμφοκυττάρων

Η δυσλειτουργία μέχρι εξάντλησης των T-λεμφοκυττάρων, παρουσία συνεχούς έκθεσης στον HIV, χαρακτηρίζει την HIV λοίμωξη ώστε τα δυσλειτουργούντα T-λεμφοκύτταρα να αποτυγχάνουν την εξάλειψη του ιού. Η λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων ποικίλλει ανάλογα με τις συνθήκες συμμετοχής του TCR και ρυθμίζεται από συνδιεγερτικά και ανασταλτικά μόρια που εκφράζονται στα T-λεμφοκύτταρα και τα APCs. Στα αρνητικά ρυθμιστικά μόρια των T-λεμφοκυττάρων ανήκουν το PD-1 και PD-2 (Programmed Death Receptor 1,2) καθώς και το CTLA-4 μόριο. Το 2006 ερευνητές από 3 ομάδες,¹⁵⁻¹⁷ είχαν δημοσιεύσει εργασίες για την έκφραση του PD-1 στα CD8 T-λεμφοκύτταρα.

Τον τελευταίο χρόνο, αρκετές ομάδες ερευνητών ανέφεραν αποτελέσματα για την έκφραση του PD-1 τόσο στα CD4 όσο και τα CD8 T-λεμφοκύτταρα. Οι D'Souza et al.¹⁸ μελέτησαν την κατανομή της έκφρασης του PD-1 σε HIV Gag CD4 και CD8 T-λεμφοκύτταρα στο περιφερικό αίμα και τους λεμφαδένες. Βρέθηκε αύξηση της έκφρασης του PD-1 στους λεμφαδένες σε σύγκριση με το περιφερικό αίμα τόσο στα CD8 αλλά περισσότερο στα CD4 T-λεμφοκύτταρα. Η αύξηση αυτή σε HIV Gag CD4 λεμφοκύτταρα με παραγωγή IFN-γ αφορούσε τα άτομα με ιαιμία και όχι αυτά με καταστολή. Ωστόσο, η κατανομή της έκφρασης του PD-1 σε HIV Gag CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα πολυλειτουργικά (IL-2, IFN-γ, κυτταροτοξικότητα, πολλαπλασιασμός) ήταν μικρότερη σε σύγκριση με CD4⁺ CMV λεμφοκύτταρα με παραγωγή μόνο IFN-γ, ενώ στα CMV CD4 T-λεμφοκύτταρα η μικρότερη αυτή έκφραση δεν διέφερε στις δύο παραπάνω λειτουργικές κατηγορίες των κυττάρων αυτών. Οι Harari et al.¹⁴ μελέτησαν την έκφραση του PD-1 σε HIV Gag CD8 T-λεμφοκύτταρα και αναφέρουν ότι η αύξηση ήταν μεγαλύτερη στους επιτόπους με παραγωγή IFN-γ που περιορίζονταν από HLA-A αλληλία, σε σύγκριση με CD8 T-λεμφοκύτταρα με πολυλειτουργικές απαντήσεις που περιορίζονταν από HLA-B αλληλία.

Οι Zhang et al.¹⁹ αναφέρουν σημαντική αύξηση του PD-1 τόσο στα CD4 όσο και τα CD8 T-λεμφοκύτταρα στους PGs (Progressors) συγκριτικά με τους LTNPGs (Long Term Non Progressors). Η αύξηση του PD-1 απαντάται στα δραστικά μνημονικά κύτταρα (Effector Memory) των PGs σε σύγκριση με τους LTNPGs. Τα CD8 αυτά, δε,

T-λεμφοκύτταρα έχουν διαταραχή της λειτουργίας τους. Η διέγερση των CD8 T-λεμφοκυττάρων με CD3⁺CD28 μονοκλωνικά αντισώματα είναι μεγαλύτερη στους LTNPGs, ενώ εδείχθη ότι η δέσμευση του PD-1 με PD-L1 αντίσωμα αποκαθιστά την παραγωγή IFN- γ στα CD8 T-λεμφοκύτταρα των PGs καθώς και τον πολλαπλασιασμό των CD4 T-λεμφοκυττάρων.

Το 2^ο αρνητικά ρυθμιστικό μόριο, το CTLA-4 μελετήθηκε από τους Kaufmann et al.²⁰ όσον αφορά την έκφραση στα ειδικά HIV Gag CD4 T-λεμφοκύτταρα που παράγουν IFN- γ ή IL-2 ή στα ειδικά CMV CD4 T-λεμφοκύτταρα που παράγουν IFN- γ . Η έκφραση του CTLA-4 στα ειδικά CD4 HIV Gag T-λεμφοκύτταρα με παραγωγή IFN- γ ή IL-2, ήταν αυξημένη στην οξεία και τη χρόνια λοίμωξη, λιγότερο αυξημένη στους ασθενείς υπό HAART και στα άτομα με έλεγχο ιαμίας χωρίς HAART.

Τα άτομα με ιικό φορτίο μη ανιχνεύσιμο με τις συνήθεις μεθόδους (Elite Controllers) είχαν τη μικρότερη τιμή συγκριτικά με τις άλλες ομάδες. Αντίθετα, στην έκφραση του CTLA-4 στα ειδικά CMV CD4 T-λεμφοκύτταρα με παραγωγή IFN- γ δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις παραπάνω ομάδες. Η έκφραση του CTLA-4 είχε θετική συσχέτιση με το ιικό φορτίο και αρνητική συσχέτιση με τον αριθμό των CD4 T-λεμφοκυττάρων. Θετική συσχέτιση είχε επίσης με την έκφραση του PD-1.

Αντίθετα, η έκφραση του CTLA-4 στα ειδικά HIV Gag CD8 T-λεμφοκύτταρα ήταν χαμηλή σε όλες τις παραπάνω ομάδες.

Τελειώνοντας, θεωρώ σκόπιμο να αναφέρω τα σχόλια του Bruce Walker,²¹ από το συνέδριο στο Sydney, στην περίληψη της ομιλίας του για τα ανασταλτικά αυτά μόρια: 1. Ο προσδιορισμός της δυσλειτουργίας των T-λεμφοκυττάρων θα απαιτήσει λειτουργικές δοκιμασίες που σπάνια γίνονται. 2. Η κατεργασία του αντιγόνου είναι κλειδί στην αναγνώριση των προσβληθέντων κυττάρων και γνωρίζουμε ελάχιστα γι' αυτό στην HIV λοίμωξη. 3. Τα CTLs διαφέρουν δραματικά στην ικανότητα εξουδετέρωσης του HIV, αλλά αυτές οι διαφορές δεν έχουν προσδιορισθεί. 4. Τα ανοσορρυθμιστικά δίκτυα επηρεάζουν τη λειτουργία και τη δυσλειτουργία των T-λεμφοκυττάρων και μόλις τώρα αρχίζουμε να τα προσδιορίζουμε. 5. Υπάρχει μεγάλος αριθμός διεθνώς ατόμων που ελέγχουν τον HIV χωρίς φάρμακα και δεν ξέρουμε το γιατί. 6. Έχουμε πολλά να μάθουμε.

Βιβλιογραφία

1. Lederman M. MOPL1, 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 22-25 July 2007.
2. Pandrea I., Silvestri G., Onanga R. et al. J Med Primat 2006; 35:194-201.
3. Giorgi JV., Hultin LE., Mc Keating JA. et al. J Infect Dis 1999; 179:859-870.
4. Sieg SF., Rodriguez B., Asaad R. et al. J Infect Dis 2005; 192:62-70.
5. Altfeld J., van Lunzen J., Frahm N. et al. J Clin Invest 2002; 109:837-843.
6. Brenchley JM., Schacker TW., Ruff LE. et al. JEM 2004; 200:749-759.
7. Biancotto A., Grivel JC., Iglehart SJ. et al. Blood 2007; 109:4272-4279.
8. Brenchley JM., Price DA., Schacker TW. et al. Nature Med 2006; 12:1365-1371.
9. Funderburg and Luciano. Poster We PA 045, 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 22-25 July 2007.
10. Meier A., Alter G., Frahm N. et al. J Virol 2007; 81:8180-8191.
11. Choremi-Papadopoulou H., Tsalimalma K., Dafni U et al. J Med Virol 2004; 72: 235-243.
12. Harari A., Vallelian F., Meylan P., Pantaleo G. I Immunol 2005; 174:1037-1045.
13. Kiepiela P., Alasdair JL., Honeyborne I. et al. Nature 2004; 432:769-775.
14. Harari A., Cellera C., Bellutti Enders F. et al. PNAS 2007; 104:16233-16238.
15. Petrovas C., Casazza JP., Brenchley JM. et al. JEM 2006; 10:2281-2292.
16. Trautmann L., Janbazian L., Chommon N. et al. Nature Medicine 2006; 10:1198-1202.
17. Day CL., Kaufmann DF., Kiepiela P. et al. Nature 2006; 443:350-354.
18. D'Souza M., Fontenot AP., Mack DG. et al. J Immunol 2007; 179:1979-1987.
19. Zhang JY., Zhang Z., Wang X. et al. Blood 2007; 109:4671-4678.
20. Kaufmann D., Kavanagh DG., Pereyra F. et al. Nature Immunol 2007; 8:1246-1254.
21. Walker B. TUSY4. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 22-25 July 2007.

Ανοσολογικοί προγνωστικοί δείκτες σε αιμορροφιλικούς ασθενείς με λοίμωξη HIV

Z. Πουλοπούλου,¹ B. Καψιμάλη,² K. Ψαρρά,² A. Καραφουλίδου,³ A. Ιερωννήμονος,⁴ I. Οικονομίδου²

Περίληψη

Σκοπός: Σε μια ομάδα 49 ελεγχόμενων HIV θετικών αιμορροφιλικών ασθενών αξιολογήθηκε η προγνωστική σημασία για την εξέλιξη σε AIDS ορισμένων εργαστηριακών ανοσολογικών δεικτών.

Υλικό και Μέθοδοι: Οι δείκτες που μελετήθηκαν ήταν: 1) ο απόλυτος αριθμός CD4⁺ T-κυττάρων, 2) η εκατοστιαία αναλογία των ενεργοποιημένων CD8⁺ CD38⁺ και CD8⁺ CD38⁺ CD45RO⁺ κυττάρων, 3) η απάντηση πολλαπλασιασμού των T-κυττάρων στο μιτογόνο PHA και τα mAbs CD3 και CD3⁺ CD28, 4) οι ορολογικοί δείκτες ενεργοποίησης νεοπτερίνη και IgA. Η παρακολούθηση των ασθενών που διαχωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: I) (N=31) που δεν εξελίχθηκαν σε AIDS, II) (N=7) που εξελίχθηκαν σε AIDS και III) (N=11) που είχαν εξ αρχής AIDS, διήρκεσε περί τους 15 μήνες.

Αποτελέσματα: Με βάση τη στατιστική ανάλυση που αφορά κυρίως τη σύγκριση των αρχικών μετρήσεων μεταξύ των ομάδων I και II, διαπιστώθηκε ότι συνιστούν προγνωστικότητα ο απόλυτος αριθμός των CD4⁺ T-κυττάρων, η εκατοστιαία αναλογία των CD8⁺ CD38⁺ και CD8⁺ CD38⁺ CD45RO⁺ T-κυττάρων, η απάντηση πολλαπλασιασμού των CD3 T-λεμφοκυττάρων στα mAbs CD3⁺ CD28, και τα επίπεδα της IgA και της νεοπτερίνης του ορού. Κατά την ανάλυση με βάση το μοντέλο εξάρτησης αναλογικού κινδύνου του Cox, η προγνωστική σημασία διατηρήθηκε για ορισμένους από αυτούς τους δείκτες.

Συμπεράσματα: Επιβεβαιώνεται ότι ανοσολογικοί προγνωστικοί δείκτες μπορούν να διαφοροποιήσουν τα βραδέως εξελισσόμενα HIV θετικά άτομα από αυτά που εξελίσσονται ταχέως ή έχουν ήδη εκδηλώσει AIDS.

Λέξεις κλειδιά: HIV λοίμωξη, ανοσολογικοί προγνωστικοί δείκτες, αιμορροφιλικά άτομα.

Immunologic progression markers in haemophilia patients with HIV infection

Z. Pouloupoulou,¹ B. Capsimali,² K. Psarra,² A. Karafoulidou,³ A. Ieromnimon,⁴ J. Economidou²

Abstract

Aim: We have studied a group of 49 HIV infected hemophiliacs, who have been followed up since seroconversion or their first HIV positive test, in order to examine the prognostic value for progression to AIDS of certain immunologic laboratory markers.

Material & Methods: The markers studied were: 1) CD4⁺ T-cell count, 2) the lymphocyte subsets that express immune activation markers CD8⁺ CD38⁺ and CD8⁺ CD38⁺ CD45RO⁺, 3) the proliferation response of T-cells to stimulation in cell cultures in vitro by the mitogen PHA or the mAbs CD3 and CD3⁺ CD28, 4) the serologic activation markers neopterin and immunoglobulin A. Two measurements were carried out, one at baseline and another at the end of the follow-up period that lasted for about two years (1994-1996). According to their clinical stage the patients were divided in three groups: group I (N=31) who did not progress to AIDS, group II (N=7) who progressed to AIDS, and group III (N=11) who at baseline had already AIDS defining conditions.

Results: The comparison of the results at baseline and at the end of the follow-up period between the groups I and II revealed statistically significant differences that indicated a prognostic value for

¹Τμήμα Αιματολογίας & Λεμφωμάτων, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
²Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
³2^ο Περιφερειακό Κέντρο Αιμοδοσίας & Κέντρο Αιμορροφιλίας, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
⁴Στατιστικός MSc

¹Haematology & Lymphoma Clinic, "Evangelismos" General Hospital, Athens, Greece
²Department of Immunology-Histocompatibility, "Evangelismos" General Hospital, Athens, Greece
³2nd Peripheral Blood Transfusion & Haemophilia Centre, "Laiko" General Hospital, Athens, Greece
⁴Statistics Consultant MSc

the markers CD4⁺ T-cell count, the percentage of the activation markers CD8⁺CD38⁺ and CD8⁺CD38⁺CD45RO⁺, the response of T-cells to the mAbs CD3⁺CD28, and the IgA and neopterin serum levels. Using the proportional hazards model, univariate analysis at baseline confirmed the previous results for the CD4⁺ T-cell count and the activation markers CD8⁺CD38⁺ and CD8⁺CD38⁺CD45RO⁺ as predictors for progression to AIDS, whereas T-cell reactivity to CD3 and CD3⁺CD28 mAbs were not. In a time dependent model the statistical significance for some of the markers was lost.

Conclusion: These findings confirm the fact that the prognostic markers we have used clearly differentiate the slow progressors from the two other groups of patients that progressed to AIDS or had already AIDS at entry.

Key words: HIV infection, immunologic prognostic markers, haemophiliacs.

Εισαγωγή

Η παθογένεση της λοίμωξης HIV είναι προϊόν της αλληλεπίδρασης του ιού της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου HIV με το ανοσιακό σύστημα του ξενιστή.^{1,2} Λόγω της μακράς πορείας της νόσου μέχρι την εκδήλωση AIDS, για την παρακολούθηση ατόμων με HIV λοίμωξη, υπήρξε ανάγκη να χρησιμοποιηθούν εργαστηριακοί προγνωστικοί δείκτες που μπορούν να συσχετισθούν με την εξέλιξη της νόσου και να υποκαταστήσουν τους κλινικούς δείκτες.

Εκτός από τον αριθμό των CD4⁺ T-κυττάρων που είναι ο πλέον καθιερωμένος και αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης, έχουν προταθεί και άλλοι ανοσολογικοί δείκτες που μπορεί να έχουν ανεξάρτητη προγνωστική αξία. Οι κυριότεροι από αυτούς που είχαν ιδιαίτερα μελετηθεί πριν από την ανάπτυξη της μεθόδου προσδιορισμού του HIV ιικού φορτίου, είναι οι λειτουργικές δοκιμασίες των T-κυττάρων⁵⁻⁷ και οι δείκτες που έχουν σχέση με την κατάσταση ενεργοποίησης του ανοσιακού συστήματος.^{8,9}

Οι λειτουργικές δοκιμασίες που έχουν κυρίως χρησιμοποιηθεί, περιλαμβάνουν την ικανότητα απάντησης πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων στο μιτογόνο pokeweed (PWM),¹⁰ την απάντηση των T-κυττάρων στο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) αντι-CD3⁵⁻⁷ και την απάντηση των T-κυττάρων στο συνδυασμό mAb αντι-CD3⁺ αντι-CD28.^{11,12}

Οι δείκτες ενεργοποίησης περιλαμβάνουν τον αριθμό των CD8⁺ T-κυττάρων που εκφράζουν τα μόρια CD38 και CD45RO δεδομένου ότι οι υποπληθυσμοί αυτοί των ενεργοποιημένων κυττάρων αυξάνουν μετά την πρωτολοίμωξη HIV και έχει αναφερθεί ότι η συσσώρευση αυτών των κυττάρων κατά τα πρώιμα στάδια της λοίμωξης HIV έχει προγνωστική αξία για την ελάττωση των CD4⁺ T-κυττάρων και την εξέλιξη σε AIDS.^{8,9,13,14}

Οι μέθοδοι αυτές για να παράγουν αξιόπιστα αποτελέσματα απαιτούν προτύπωση (standardization) και συνεχή ποιοτικό έλεγχο.¹⁵ Για το λόγο αυτό, έλαβε χώρα μια πολυκεντρική συνεργατική μελέτη στο πλαίσιο της Ευρωπαϊκής Ένωσης, προκειμένου να εκτιμηθεί η μεταβλητότητα (variation) των αποτελεσμάτων μεταξύ εργαστηρίων και διαχρονικά ενός εκάστου εργαστηρίου. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι παρά την ύπαρξη σημαντικής μεταβλητότητας μεταξύ των εργαστηρίων, οι προγνωστικοί αυτοί δείκτες μπορούν να συσχετιστούν με την εξέλιξη σε AIDS^{13,16} και ήδη χρησιμοποιούνται σε πολλά εργαστήρια για την παρακολούθηση των ασθενών με λοίμωξη HIV.

Στην εργασία αυτή εφαρμόστηκαν οι λειτουργικές δοκιμασίες πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων σε ολικό αίμα *in vitro* με ποικίλους διεγέρτες (PHA, anti-CD3, anti-CD3⁺CD28, MoAbs) σε HIV θετικούς αιμορροφιλικούς ασθενείς που παρακολουθήθηκαν προοπτικά για διάστημα κατά μέσο όρο 15 μηνών, προκειμένου να συγκριθούν με τον αριθμό των CD4⁺ T-κυττάρων και τους δείκτες ενεργοποίησης των CD8⁺ T-κυττάρων, καθώς και με ορισμένους ορολογικούς δείκτες ενεργοποίησης, ώστε να αξιολογηθεί η σημασία τους ως προγνωστικών δεικτών σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

Υλικό και Μέθοδοι

Ασθενείς: Η μελέτη αφορά 49 αιμορροφιλικούς ασθενείς που παρακολουθούνται συστηματικά στο Κέντρο Αιμορροφιλίας του Λαϊκού Γενικού Νοσοκομείου και προέρχονται από μια μεγαλύτερη ομάδα αιμορροφιλικών ασθενών. Η επιλογή τους για τη μελέτη αυτή έγινε τυχαία. 38 ασθενείς επελέγησαν με βάση το κριτήριο ότι δεν είχαν εκδηλώσει AIDS και ως προς το στάδιο της νόσου ανήκαν στις κατηγορίες κατά CDC, A1, A2, B2, ενώ

11 που είχαν ήδη εκδηλώσει AIDS και ανήκαν στις κατηγορίες A3, B3, χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου. Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 13-67 έτη (διάμεση τιμή=34 έτη). Η μελέτη για τη συλλογή των εργαστηριακών και κλινικών δεδομένων κάλυψε χρονικό διάστημα παρακολούθησης έως και 2 ετών (1994-1996).

Για τον κάθε ασθενή έχουν καταγραφεί δύο μετρήσεις εργαστηριακών παραμέτρων, κατά τις οποίες έγινε και σταδιοποίηση της HIV λοίμωξης. Με βάση το στάδιο στο οποίο κατατάχθηκε ο κάθε ασθενής κατά την πρώτη, αρχική και δεύτερη τελική μέτρηση παρακολούθησης, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες I, II και III (Πίνακας 1). Στην ομάδα I ανήκουν 31 ασθενείς που ήταν σε στάδιο A1, A2 και B2 και παρέμειναν σε αυτό το στάδιο καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης που διήρκεσε από 9-28 μήνες (διάμεση=16 μήνες). Η ομάδα II περιλαμβάνει 7 ασθενείς οι οποίοι από A2, B2 στάδιο, εξελίχθηκαν σε ένα από τα στάδια A3, B3, C2 που ορίζονται ως AIDS. Η παρακολούθησή τους διήρκεσε από 4-20 μήνες (διάμεση=13 μήνες). Τέλος, 11 ασθενείς της ομάδας III ήταν εξ αρχής σε στάδιο AIDS και η παρακολούθησή τους διήρκεσε από 4-21 μήνες (διάμεση=14 μήνες).

Σε ό,τι αφορά τη θεραπεία κατά την έναρξη της παρακολούθησης, ελάμβαναν θεραπεία με ένα νουκλεοσιδικό αναστολέα της αναστροφής μεταγραφάσης (NRTI). Συγκεκριμένα, ελάμβαναν ζιδοβουδίνη (ZDV) 13 ασθενείς από την ομάδα I, 5 από την ομάδα II και 8 από την ομάδα III. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης από την ομάδα I, 4 έλαβαν μονοθεραπεία, ενώ 19 έλαβαν διπλή αντιρετροϊκή θεραπεία με δύο νουκλεοσιδικούς αναστολείς: ZDV⁺ διδανοσίνη (ddI) ή 3TC. Από την ομάδα II, 6 έλαβαν διπλή αντιρετροϊκή θεραπεία με NRTIs, ενώ από την ομάδα III όλοι έλαβαν 2 NRTIs.

Μέθοδοι

1. Ανοσοφαινότυπος T-λεμφοκυττάρων. Ο ανοσοφαινότυπος των T-κυττάρων προσδιορίστηκε με διπλό ή τριπλό ανοσοφθορισμό και κυταρομετρία ροής σε ολικό αίμα.¹⁷ Η μέτρηση των υποπληθυσμών CD8⁺ CD38⁺ και CD8⁺ CD38⁺ CD4RO⁺, εκφράστηκε ως εκατοστιαία αναλογία επί των CD8⁺ T-κυττάρων. Για τις χρώσεις χρησιμοποιήθηκαν σεσημασμένα mAbs των εταιρειών Coulter, Becton Dickinson και Serotec. Οι μετρήσεις έγιναν σε κυταρομετρητή ροής COULTER EPICS XL.

2. In vitro λειτουργικές δοκιμασίες των λεμφοκυττάρων. Η απάντηση πολλαπλασιασμού των T-κυττάρων προσδιορίστηκε σε καλλιέργειες πλήρους αίματος.¹⁸ Τα T-κύτταρα διεγέρθηκαν με PHA, CD3 mAb ή συνδυασμό CD3 και CD28 mAb. Η ικανότητα πολλαπλασιασμού προσδιορίστηκε ύστερα από καλλιέργεια 4 ημερών με την ενσωμάτωση ³H-θυμιδίνης. Κάθε δείγμα ασθενούς εξετάζονταν εις τριπλούν, ενώ παράλληλα εξετάζονταν εις τριπλούν δείγμα 3 φυσιολογικών μαρτύρων. Οι μετρήσεις έγιναν σε μετρητή υγρού σπινθηρισμού β-ακτινοβολίας σε κρούσεις/λεπτό (cpm). Η τελική έκφραση των αποτελεσμάτων έγινε υπολογίζοντας την επί της % αναλογία των cpm του κάθε ασθενούς, σε σχέση με τη διάμεση τιμή των cpm των 3 φυσιολογικών μαρτύρων που εξετάζονταν παράλληλα, καθώς και μετά αναγωγή των cpm στα 1.000 CD3 T-κύτταρα.

3. Ορολογικοί δείκτες ενεργοποίησης. Μελετήθηκαν στον ορό τα επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης IgA και της νεοπερίνης. Η IgA του ορού προσδιορίστηκε σε νεφελόμετρο (Dade-Behring) και τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σε mg/dl. Τα επίπεδα της νεοπερίνης του ορού μετρήθηκαν με ραδιοανοσολογική μέθοδο (RIA)¹⁹ και αντιδραστήρια της Εταιρείας HENNING-BERLIN. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σε nmol/L.

Πίνακας 1. Κατανομή 49 HIV θετικών αιμορροφιλικών ασθενών.

	Ομάδα I	Ομάδα II	Ομάδα III
Αριθμός ασθενών	31	7	11
Διάμεση ηλικία (σε έτη)	36 (13-67)	28 (23-51)	33 (14-50)
Αρχικό στάδιο	A1, A2, B2	A2, B2	A3, B3
Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης (μήνες)	16 (9-28)	13 (4-20)	14 (4-21)
Θεραπευόμενοι κατά την έναρξη της παρακολούθησης	13 (ZDV)	5 (ZDV)	8 (ZDV)

4. Στατιστική ανάλυση. Το στατιστικό πακέτο που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση είναι το S-Plus 6.2 (Copyright® 1988, 2003, Insightful Corp.). Για τη σύγκριση των κατανομών των δύο μετρήσεων εργαστηριακών δεικτών σε κάθε ομάδα ασθενών, εφαρμόστηκε η δοκιμασία Student's t-test για την ομάδα I και η μη παραμετρική δοκιμασία του Wilcoxon για παρατηρήσεις κατά ζεύγη (Wilcoxon signed rank test) για τις ομάδες II και III λόγω του μικρού πληθυσμού των ομάδων αυτών. Για τη σύγκριση των διαφορών μεταξύ των ομάδων, σε ό,τι αφορά τις πρώτες ή τις δεύτερες μετρήσεις, εφαρμόστηκε η δοκιμασία του Wilcoxon για παρατηρήσεις χωρίς αντιστοιχία (Wilcoxon rank sum test). Η αξιολόγηση των προγνωστικών παραγόντων έγινε με βάση το μοντέλο εξάρτησης αναλογικού κινδύνου του Cox (Cox proportional hazards analysis).

Όλοι οι παράγοντες (δείκτες) που χρησιμοποιήθηκαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές, κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Τα σημεία διχοτόμησης των τιμών (cut-off) ορίστηκαν ως η διάμεσος των τιμών του συνόλου των δύο μετρήσεων για τις ομάδες I και II, για την καθεμία παράμετρο. Στην κατηγορία αναφοράς αντιστοιχεί σχετικός κίνδυνος (ΣΚ - Relative Hazard) ίσος με τη μονάδα. Στην ανάλυση συμμετείχαν οι 38 ασθενείς των ομάδων I και II. Εφαρμόστηκαν μοντέλα με μία (univariate) και δύο (multivariate) ανεξάρτητες μεταβλητές, κατά την αρχική μέτρηση (at baseline), καθώς και χρονικά εξαρτημένα (time-dependent). Στο μοντέλο πολλαπλής εξάρτησης ελέγχεται η προγνωστικότητα των παραμέτρων μετά από στάθμιση (adjustment) του αριθμού των CD4⁺ T-κυττάρων. Με αυτό τον τρόπο, μελετάται ο κίνδυνος για εξέλιξη σε AIDS με καθεμιά ανεξάρτητη παράμετρο, χωρίς να επηρεάζεται από την όποια γραμμική εξάρτηση με τα CD4⁺ T-κύτταρα.

Αποτελέσματα

Για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των μετρήσεων των διαφόρων ανοσολογικών παραμέτρων και τη διαπίστωση στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των ασθενών των τριών ομάδων I, II και III, έγινε αρχικά περιγραφική στατιστική ανάλυση και μελετήθηκαν οι διαφορές εντός των ομάδων και μεταξύ των ομάδων. Οι διάμεσες τιμές των παραμέτρων που μετρήθηκαν για κάθε ομάδα ασθενών καθώς και για τους φυσιολογικούς μάρτυρες, φαίνονται στον Πίνακα 2.

1. Διαφορές εντός των ομάδων. Στον Πίνακα 3 γίνεται σύγκριση των μέσων τιμών εντός της ομάδας I. Φαίνεται ότι στην ομάδα I, μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης μέτρησης, υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην εκατοστιαία αναλογία των CD8⁺ CD38⁺, και CD8⁺ CD38⁺ CD45RO⁺ υποπληθυσμών και στην απάντηση στην PHA και το CD3 mAb. Έτσι, ενώ δεν υπάρχει μεταβολή στον αριθμό των CD4 κυττάρων και στο στάδιο της νόσου, παρατηρείται αύξηση στην εκατοστιαία αναλογία των δεικτών ενεργοποίησης και ελάττωση στην απάντηση πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων.

Για την ομάδα II τα αποτελέσματα των συγκρίσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Βάσει αυτών, φαίνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις μετρήσεις των CD4 που ελαττώνονται και στην απάντηση στη PHA και στο CD3⁺ CD28 mAb που παρουσιάζει επίσης ελάττωση. Η απάντηση στο CD3 mAb είναι επίσης ελαττωμένη στη δεύτερη σε σχέση με την πρώτη μέτρηση, χωρίς όμως η διαφορά να φθάνει σε επίπεδο σημαντικότητας.

Τέλος, για την ομάδα III αποδεικνύεται ότι μεταξύ των δύο διαφορετικών μετρήσεων, δεν μεταβάλλονται οι τιμές των διαφόρων προγνωστικών δεικτών με εξαίρεση το δείκτη ενεργοποίησης

Πίνακας 2. Διάμεσες τιμές ανοσολογικών παραμέτρων στις 3 ομάδες ασθενών κατά την 1η και 2η μέτρηση και στους φυσιολογικούς μάρτυρες.

Παράμετροι	I-1	I-2	II-1	II-2	III-1	III-2	Φ.Μ.
CD4 (Αρ/μl)	368	391	249,5	160	64	48	1058
CD8CD38 (% των CD8)	21,7	41,2	46,9	55	37,9	60,7	0,4
CD8CD38CD45RO (% των CD8)	14,2	26,7	25,8	43,4	24,9	32,4	3,2
PHA (%ΦΜ)	100	59,1	59,9	28,9	46,2	28,4	100
Αντι-CD3 mAb (%ΦΜ)	55	20,4	41,8	12,0	16,6	18,6	100
Αντι-CD3+CD28 mAb (%ΦΜ)	68,5	51,4	36,0	13,6	17,7	18,8	100
Νεοπτερίνη (nmol/l)	10,3	9,6	12,6	14,1	15,9	14,8	6,6
IgA (mg/dl)	286	266	400	450	402	304	78-400

Φ.Μ. = φυσιολογικοί μάρτυρες.

CD8⁺CD38⁺ που παρουσιάζει στατιστικά σημαντική αύξηση κατά τη δεύτερη μέτρηση ($p=0,03$).

Από τον ορισμό των ομάδων I, II, III που βασίζονται και στις μετρήσεις των CD4 κυττάρων αναμέ-

Πίνακας 3. Μέσος των διαφορών των τιμών εντός της Ομάδας I (t-test).

Παράμετροι	Μέσος I(2)-I(1)	p-value
CD4	47,8	0,314
CD8CD38	20,3	0,0004
CD8CD38CD45RO	14,1	0,003
PHA	-18,9	0,008
CD3 mAb	-22,9	0,009
CD3+CD28 mAb	-10,1	0,311
Νεοπτερίνη	-0,47	0,608
IgA	-12,5	0,712

I(1): Πρώτη μέτρηση της Ομάδας I

I(2): Δεύτερη μέτρηση της Ομάδας I

Το αρνητικό πρόσημο σημαίνει μείωση των τιμών κατά τη δεύτερη μέτρηση, ενώ το θετικό, αύξηση.

Πίνακας 4. Διάμεσος των διαφορών των τιμών εντός της Ομάδας II (Wilcoxon test).

Παράμετροι	Διάμεσος II(2)-II(1)	p-value
CD4	-104,5	0,008
CD8CD38	9,1	0,062
CD8CD38CD45RO	3,3	0,175
PHA	-19,5	0,023
CD3 mAb	-19,7	0,109
CD3+CD28 mAb	-18,2	0,039
Νεοπτερίνη	0,9	0,578
IgA	6,0	0,203

II(1): Πρώτη μέτρηση της Ομάδας II

II(2): Δεύτερη μέτρηση της Ομάδας II.

ναμε τη μη στατιστικά σημαντική διαφορά για τις ομάδες I και III, ενώ σημαντική διαφορά αναμένουμε για την ομάδα II. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν την εγκυρότητα των υπολογισμών μας.

2. Διαφορές μεταξύ των ομάδων. Για τη διαπίστωση ύπαρξης διαφορών μεταξύ των ομάδων, εξετάστηκαν αρχικά οι διαφορές ανάμεσα στις πρώτες και στη συνέχεια ανάμεσα στις δεύτερες μετρήσεις των ομάδων. Γι' αυτό το σκοπό εφαρμόστηκε η δοκιμασία του Wilcoxon για παρατηρήσεις χωρίς αντιστοιχία (Wilcoxon rank sum test), η οποία αξιολογεί τη διαφορά μεταξύ ανεξάρτητων ομάδων παρατηρήσεων.

Οι συγκρίσεις που εμφανίζονται στον Πίνακα 5 παρουσιάζουν σημαντικό ενδιαφέρον. Στις πρώτες μετρήσεις της ομάδας II παρατηρούνται μειωμένες τιμές στον αριθμό των CD4⁺ κυττάρων, ενώ οι τιμές των CD8⁺CD38⁺, των CD8⁺CD38⁺CD45RO⁺, της νεοπτερίνης και της IgA, εμφανίζονται αυξημένες συγκρινόμενες με τις πρώτες μετρήσεις της ομάδας I. Οι διαφορές αυτές είναι στατιστικά σημαντικές στο επίπεδο του 5%. Οι λειτουργικές δοκιμασίες που αντιστοιχούν στην απάντηση πολλαπλασιασμού των T-κυττάρων στη PHA και τα mAbs CD3 και CD3⁺CD28 παρουσιάζονται ελαττωμένες στην ομάδα II, η διαφορά όμως δεν φθάνει σε επίπεδο σημαντικότητας.

Οι συγκρίσεις δείχνουν ότι δεν υπάρχουν διαφορές στις πρώτες μετρήσεις μεταξύ των ομάδων II και III, παρόλο που στην έναρξη των μετρήσεων οι ασθενείς της ομάδας II δεν έπασχαν από AIDS, σε αντίθεση με τους ασθενείς της ομάδας III. Η μόνη διαφορά περιορίζεται στο δείκτη CD4, ο οποίος χρησιμοποιήθηκε για τη σταδιοποίηση και τη διάκριση των ομάδων. Αντίθετα, όπως συνάγεται και από τον Πίνακα 2, εμφανίζονται στατιστικά σημαντικές οι διαφορές στις πρώτες μετρήσεις μεταξύ των ομάδων I και III σε όλους τους δείκτες, εκτός της IgA. Τα αποτελέσματα

Πίνακας 5. Σύγκριση διαμέσων των πρώτων μετρήσεων μεταξύ των Ομάδων I και II (Wilcoxon test).

Παράμετροι	Διάμεσος I(1)	Διάμεσος II(1)	Διαφορά	p-value
CD4	368	249,5	-118,5	0,006
CD8CD38	21,7	46,9	25,2	0,001
CD8CD38CD45RO	14,2	25,8	11,6	0,007
PHA	100	59,9	-40,1	0,125
CD3 mAb	55,0	41,8	-13,2	0,420
CD3+CD28 mAb	68,5	36,0	-32,5	0,125
Νεοπτερίνη	10,3	12,6	2,3	0,017
IgA	286	400	114	0,030

των συγκρίσεων στις δεύτερες μετρήσεις δείχνουν ότι οι περισσότεροι από τους δείκτες της ομάδας I διαφέρουν σημαντικά από τους αντίστοιχους της ομάδας II που κατά τη δεύτερη μέτρηση έχουν μεταπέσει σε στάδιο AIDS (Πίνακας 6), ενώ δεν υφίστανται στατιστικά σημαντικές διαφορές για όλους τους δείκτες εκτός των CD4⁺ κυττάρων μεταξύ των ομάδων II και III (και στις δύο περιπτώσεις πρόκειται για ασθενείς με AIDS). Μεταξύ των ομάδων I και III σε τέσσερις από τους δείκτες οι διαφορές είναι σημαντικές. Πρόκειται για τον αριθμό των CD4⁺ T-κυττάρων και την απάντηση στη PHA ($p=0,002$) και το mAb CD3⁺ CD28 ($p=0,048$) που παρουσιάζουν ελάττωση και τον δείκτη ενεργοποίησης CD8⁺ CD38⁺ ($p=0,05$) και τη νεοπερίνη του ορού ($p=0,004$) που παρουσιάζονται αυξημένοι.

Τα αποτελέσματα της περιγραφικής στατιστικής μελέτης που παρουσιάστηκαν συνιστούν προγνωστικότητα για ορισμένους από τους δείκτες, όπως είναι ο αριθμός των CD4⁺ κυττάρων, η εκατοστιαία αναλογία των δεικτών ενεργοποίησης CD8⁺ CD38⁺, και CD8⁺ CD38⁺ CD45RO⁺, η απάντηση πολλαπλασιασμού στο mAb CD3⁺ CD28 και τα επίπεδα της νεοπερίνης και της IgA του ορού. Προκειμένου να επιβεβαιωθούν οι ενδείξεις αυτές, διερευνήθηκε η εξέλιξη της νόσου σε συνάρτηση με τους διάφορους δείκτες με ανάλυση των τιμών των ομάδων I και II, με βάση το μοντέλο εξάρτησης του Cox.

3. Αξιολόγηση προγνωστικών παραγόντων με βάση το μοντέλο εξάρτησης αναλογικού κινδύνου του Cox

Ανάλυση κατά την αρχική μέτρηση

Χρησιμοποιήθηκαν οι πρώτες μετρήσεις των μεταβλητών για τους 38 ασθενείς (ανεξάρτητες μεταβλητές) αφού προηγουμένως κωδικοποιήθηκαν βάσει της διαμέσου. Ελέγχθηκαν σε συνάρτηση με την τελική έκβαση της κατάστασης του κάθε ασθενή, στο τέλος δηλαδή της παρακολούθησης,

λαμβάνοντας υπόψη τη διάρκεια της παρακολούθησης. Ο αριθμός των CD4 κυττάρων, όπως ήταν αναμενόμενο, εμφανίζεται ως σημαντικός παράγοντας. Ο κίνδυνος εξέλιξης σε AIDS εμφανίζεται μεγαλύτερος σε άτομα με χαμηλά CD4. Σε ό,τι αφορά τους δείκτες ενεργοποίησης CD8⁺ CD38⁺ και CD8⁺ CD38⁺ CD45RO⁺ τα συμπεράσματα της ανάλυσης με μια μεταβλητή κατά την αρχική μέτρηση, συμφωνούν με τις ενδείξεις της περιγραφικής ανάλυσης ως προς την προγνωστική αξία του καθενός από τους δείκτες χωριστά ($\Sigma K=4,4$, 95% $\Delta E=1,05-18,5$ αντίστοιχα). Οι δείκτες CD8⁺ CD38⁺ και CD8⁺ CD38⁺ CD45RO⁺ χάνουν τη σημαντικότητα τους μετά από στάθμιση του CD4, γεγονός που δείχνει ότι επηρεάζονται από τον αριθμό των CD4. Κατά την ανάλυση του μοντέλου Cox με μια μεταβλητή κατά την αρχική μέτρηση, δεν προέκυψε σημαντικότητα ως προς την πρόγνωση για τις λειτουργικές δοκιμασίες απάντησης των T-κυττάρων στα mAbs CD3 και CD3⁺ CD28, ενώ το πολυμεταβλητό μοντέλο ανέδειξε ότι η απάντηση στην PHA έχει σημαντική προγνωστική αξία ($\Sigma K=6,82$, 95% $\Delta E=1,23-37,9$), καθώς και το επίπεδο της IgA του ορού. Κατά την αρχική μέτρηση δεν επιβεβαιώθηκε η ένδειξη σημαντικότητας της νεοπερίνης ως προγνωστικού παράγοντα, αντίθετα με την IgA που στο πολυμεταβλητό μοντέλο εξάρτησης του Cox διατηρεί σημαντική και ανεξάρτητη προγνωστική αξία ($\Sigma K=8,53$, 95% $\Delta E=1,01-72,3$).

Χρονικά εξαρτημένη ανάλυση

Χρησιμοποιήθηκαν οι πρώτες και δεύτερες μετρήσεις της κάθε μεταβλητής για τις αντίστοιχες χρονικές στιγμές (αρχή και τέλος παρατηρήσεων). Στην κάθε μέτρηση αντιστοιχεί η εκάστοτε κατάσταση του ασθενούς (0-0) για τους ασθενείς της ομάδας I, (0-1) για τους ασθενείς της ομάδας II αντίστοιχα. Με αυτό τον τρόπο καταγράφεται η εξέλιξη της νόσου μέσα στο χρόνο της παρακολούθησης.

Πίνακας 6. Σύγκριση διαμέσων των δεύτερων μετρήσεων μεταξύ των Ομάδων I και II (Wilcoxon test).

Παράμετροι	Διάμεσος I(2)	Διάμεσος II(2)	Διαφορά	p-value
CD4	391	160,5	-230,5	0,0001
CD8CD38	41,2	55	13,8	0,244
CD8CD38CD45RO	26,7	43,4	16,7	0,050
PHA	59,1	28,9	-30,2	0,025
CD3 mAb	20,4	12,0	-8,4	0,283
CD3+CD28 mAb	51,4	13,6	-37,8	0,048
Νεοπερίνη	9,6	14,1	4,5	0,038
IgA	266,5	450	183,5	0,023

Στατιστική σημαντικότητα επιτυγχάνεται όταν το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) του Σχετικού Κινδύνου (ΣΚ) δεν περιέχει το 1.

Στο χρονικά εξαρτημένο μοντέλο, κατά την ανάλυση με μια μεταβλητή, η απάντηση στο mAb CD3⁺ CD28, τα επίπεδα της νεοπερίνης και της IgA διατηρούν την προγνωστική τους αξία, ενώ χάνουν τη στατιστική τους σημαντικότητα μετά από τη στάθμιση για τον αριθμό των CD4. Για τη νεοπερίνη (ΣΚ=2,9, 95% ΔΕ=0,94-8,94) και την IgA (ΣΚ=3,48, 95% ΔΕ=0,97-12,5) η σημαντικότητα χάνεται οριακά, γεγονός που μας επιτρέπει να δεχθούμε ότι υπάρχει μια αξιοσημείωτη τάση στις τιμές. Ειδικότερα, για τις λειτουργικές δοκιμασίες των T-κυττάρων ενώ υπάρχει σημαντική τάση στις τιμές, δεν επιβεβαιώνεται πάντα η σημαντικότητα, λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών που εξελίχθηκαν σε AIDS κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και του εγγενούς μεγάλου συντελεστή μεταβλητότητας της μεθόδου των δοκιμασιών αυτών.

Συζήτηση

Σε αυτή την εργασία, μελετήσαμε σε διάστημα παρακολούθησης δύο περίπου ετών μιας ομάδας 49 HIV θετικών αιμορροφιλικών ασθενών, την προγνωστική αξία για την εξέλιξη σε AIDS, τριών κυτταρικών προγνωστικών δεικτών: του αριθμού των CD4⁺ T-κυττάρων, της έκφρασης των μορίων ενεργοποίησης CD38 και CD45RO στα CD8⁺ T-κύτταρα, και της λειτουργικότητας των T-κυττάρων όπως εκφράζεται με την απάντηση πολλαπλασιασμού στο μιτογόνο PHA και στα mAbs CD3 και CD3⁺ CD28, καθώς και δύο ορολογικών δεικτών ενεργοποίησης: των επιπέδων της νεοπερίνης και της IgA του ορού. Στη συνέχεια θα συζητηθούν χωριστά τα ευρήματα από τις μετρήσεις αυτών των δεικτών.

1. Απόλυτος αριθμός CD4⁺ T-κυττάρων

Στην ομάδα I δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή στις διάμεσες τιμές του αριθμού των CD4⁺ T-κυττάρων μεταξύ αρχικής και τελικής μέτρησης, ενώ στην ομάδα II παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση των CD4⁺ T-κυττάρων (p=0,008). Κατά τη σύγκριση των διαφορών μεταξύ των ομάδων, στις πρώτες μετρήσεις των CD4⁺ T-κυττάρων της ομάδας II παρατηρήθηκαν σημαντικά μειωμένες τιμές σε σχέση με τις πρώτες τιμές της ομάδας I (p=0,006). Παρόλο που η ομάδα II εξελίχθηκε σε AIDS, διέφερε σημαντικά ως προς τις πρώτες μετρήσεις από την ομάδα III που είχε εκδηλωμένο AIDS (p=0).

Σε ό,τι αφορά τις δεύτερες μετρήσεις, ο αριθμός των CD4⁺ T-κυττάρων ήταν σημαντικά ελαττωμένος στην ομάδα II που μετέπεσε σε AIDS σε σχέση με την ομάδα I (p=0,0001), ενώ η ομάδα III είχε σημαντικά ακόμη χαμηλότερες τιμές (p=0,021). Τα αποτελέσματα αυτά υποσημαίνουν την προγνωστική αξία του δείκτη CD4 για την εξέλιξη σε AIDS, η οποία επιβεβαιώθηκε βάσει του μοντέλου εξάρτησης αναλογικού κινδύνου του Cox (ΣΚ=9,24 και ΣΚ=16,5). Οι σε σειρά μετρήσεις του απόλυτου αριθμού των CD4⁺ T-κυττάρων σε ομάδες HIV θετικών ατόμων που παρακολουθούνται συστηματικά, έχουν αποδείξει από πολύ νωρίς την κεντρική θέση της παραμέτρου αυτής ως προγνωστικού δείκτη.^{3,20,21} Αυτό παρατηρήθηκε και κατά τη μελέτη μεγάλου αριθμού αιμορροφιλικών ασθενών.^{22,23} Ο αριθμός, όμως, των CD4 λεμφοκυττάρων δεν είναι ο μόνος προγνωστικός δείκτης για την εξέλιξη της λοίμωξης HIV. Έχει π.χ. παρατηρηθεί ότι άτομα με πολύ χαμηλό αριθμό CD4 κυττάρων (<200/ml) μπορεί να παραμένουν ασυμπτωματικά επί μακρόν, εφόσον δεν παρουσιάζουν άλλους δείκτες κακής πρόγνωσης.²⁴ Φαίνεται, λοιπόν, ότι οι δείκτες ανοσολογικής ενεργοποίησης μπορούν να δώσουν σημαντικές πληροφορίες για την εξέλιξη της λοίμωξης HIV.

2. Κυτταρικοί δείκτες ενεργοποίησης

Σε αυτή την εργασία, μελετήθηκε ο βαθμός ενεργοποίησης των CD8⁺ T-κυττάρων με τη μέτρηση της εκατοστιαίας αναλογίας των υποπληθυσμών CD8⁺ CD38⁺ και CD8⁺ CD38⁺ CD45RO⁺. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ασθενείς της ομάδας I, παρόλο που δεν εμφάνισαν σημαντική μείωση του αριθμού των CD4⁺ κυττάρων, η μεταβολή του σταδίου τους κατά το τέλος σε σχέση με την αρχή της παρακολούθησης, παρουσίασαν μια στατιστικά σημαντική αύξηση στις διάμεσες τιμές των δύο αυτών υποπληθυσμών (p=0,0004 και 0,003 αντίστοιχα), που δείχνει έμμεσα την εξελισσόμενη βλαπτική δράση του HIV κατά τη διάρκεια ενός σχετικά σταθερού κλινικού σταδίου. Η σημασία των δεικτών ενεργοποίησης των CD8⁺ T-κυττάρων ως προγνωστικών δεικτών, φαίνεται περαιτέρω κατά τη σύγκριση των διαμέσων τιμών των πρώτων μετρήσεων μεταξύ των ομάδων I και II, όπου οι τιμές παρουσιάζονται σημαντικά αυξημένες στην ομάδα II σε σχέση με την ομάδα I (p=0,001 και 0,007 αντίστοιχα). Αλλά και στις δεύτερες μετρήσεις στην ομάδα II που εξελίχθηκε σε AIDS, οι τιμές της εκατοστιαίας αναλογίας των CD8⁺ CD38⁺ CD45RO⁺ κυττάρων είναι σημαντικά υψηλότερες

σε σχέση με την ομάδα I ($p=0,05$), ενώ δεν παρουσιάζουν διαφορές σε σχέση με την ομάδα III που είχε εξ αρχής εκδηλωμένο AIDS.

Τα συμπεράσματα της ανάλυσης με βάση το μοντέλο εξάρτησης αναλογικού κινδύνου του Cox, σε ό,τι αφορά την αρχική μέτρηση, συμφωνούν με τις ενδείξεις που προέκυψαν κατά την περιγραφική στατιστική ανάλυση, ως προς την προγνωστική αξία χωριστά για καθέναν από τους δείκτες ενεργοποίησης $CD8^+ CD38^+$ και $CD8^+ CD38^+ CD45RO^+$ ($\Sigma K=4,53$, 95% $\Delta E=1,08-1,9$ και $\Sigma K=4,4$, 95% $\Delta E=1,05-18,5$ αντίστοιχα). Στο πολυμεταβλητό μοντέλο εξάρτησης του Cox οι δείκτες $CD8^+ CD38^+$ και $CD8^+ CD38^+ CD45RO^+$ χάνουν τη σημαντικότητά τους μετά από στάθμιση του αριθμού των $CD4^+$ T-κυττάρων, γεγονός που δείχνει ότι ο αριθμός του $CD4$ δεν συνεπιδρά στην προγνωστικότητά τους. Η Giorgi et al.⁹ σε μια προοπτική μελέτη 6 ετών παρακολούθησης ασθενών με λοίμωξη HIV, απέδειξε ότι ύστερα από στάθμιση του αριθμού των $CD4^+$ T-κυττάρων, ο κυτταρικός υποπληθυσμός $CD8^+ CD38^+$ ήταν ο μόνος που είχε ανεξάρτητη, πρόσθετη προγνωστική αξία. Σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη η Bofill et al.¹⁴ διαπίστωσαν ότι οι αρχικές μετρήσεις των $CD8^+ CD38^+$ κυττάρων (σε μια διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 13,6 μηνών HIV θετικών ατόμων), παρουσίαζαν σημαντική συσχέτιση με την επακόλουθη ελάττωση των $CD4^+$ λεμφοκυττάρων και ότι αυτό αφορούσε ειδικά τον υποπληθυσμό των ενεργοποιημένων μνημονικών $CD8^+ CD38^+ CD45RO^+$ κυττάρων.

Είναι ενδιαφέρον, ότι ακόμη και σε πρόσφατες εργασίες η έκφραση του HLA-DR και $CD38$ χρησιμοποιείται ως προγνωστικός δείκτης ανοσολογικής ενεργοποίησης, τόσο των $CD8^+$ όσο και των $CD4^+$ T-κυττάρων σε συσχέτιση με το HIV ιικό φορτίο^{25,26} και από πολλούς ερευνητές θεωρείται πιο αξιόπιστος δείκτης ακόμη και από τη μέτρηση του HIV-RNA στο πλάσμα ιδιαίτερα κατά την αξιολόγηση της αντιρετροϊκής θεραπείας.^{13,27-29}

3. Ορολογικοί δείκτες ενεργοποίησης

Σε αυτή την εργασία μελετήθηκαν δύο από τους ορολογικούς δείκτες που έχουν αναφερθεί ως σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες για τη λοίμωξη HIV, τα επίπεδα της νεοπερίνης και της ανοσοσφαιρίνης IgA. Οι δείκτες ενεργοποίησης του ορού είναι παράγωγα της αυξημένης δράσης κυτταροκινών, που χαρακτηρίζει τη λοίμωξη HIV. Ειδικότερα, η αύξηση της IgA αποδίδεται στην ενεργοποίηση των B-κυττάρων. Κατά τη σύγκριση

των διαμέσων τιμών της νεοπερίνης εντός των ομάδων, διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή μεταξύ των δύο μετρήσεων (αρχικής-τελικής) στην ομάδα I καθώς και στην ομάδα II και III. Το ίδιο ισχύει και για τα επίπεδα της IgA του ορού. Αντίθετα, κατά τη σύγκριση των διαμέσων τιμών της νεοπερίνης και IgA των πρώτων αλλά και των δεύτερων μετρήσεων μεταξύ των ομάδων I και II, διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p=0,017$ και $0,030$ – $p=0,038$ και $0,023$ αντίστοιχα), ενώ δεν διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων II και III. Οι ενδείξεις αυτές για σημαντικά αυξημένες τιμές στην ομάδα II που εξελίσσονται σε AIDS σε σχέση με την ομάδα I, πιστοποιούν προγνωστικότητα.

Κατά την ανάλυση βάσει του μοντέλου εξάρτησης του Cox στις αρχικές μετρήσεις, δεν επιβεβαιώθηκε η ένδειξη σημαντικότητας της νεοπερίνης ως προγνωστικού παράγοντα, αντίθετα, με την IgA του ορού που στο πολυμεταβλητό μοντέλο εξάρτησης του Cox διατηρεί σημαντική και ανεξάρτητη προγνωστική αξία.

Το 1990 ο Fahey et al.³⁰ μελέτησαν την προγνωστική αξία 8 κυτταρικών και ορολογικών δεικτών και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι από όλους αυτούς η νεοπερίνη και η $\beta 2$ -μικροσφαιρίνη ($\beta 2-M$) σε συνδυασμό με τα επίπεδα των $CD4^+$ T-κυττάρων, αποτελούσαν τους πιο ακριβείς προγνωστικούς δείκτες για την εξέλιξη σε AIDS. Αυτό το επιβεβαίωσε η ίδια ομάδα το 1998,³¹ σε μελέτη που περιλάμβανε και μετρήσεις του HIV ιικού φορτίου στο πλάσμα. Επίσης, διαπίστωσαν ότι οι ορολογικοί δείκτες ενεργοποίησης σε προχωρημένα στάδια της νόσου, είναι πιο αξιόπιστοι κλινικοί δείκτες από τα επίπεδα του HIV RNA. Επιπλέον, πρότειναν τη χρήση και του λόγου $CD4$ /νεοπερίνης ως προγνωστικού κριτηρίου, κυρίως για γεωγραφικές περιοχές που δεν διαθέτουν δαπανηρούς εξοπλισμούς. Σε αυτή τη μελέτη σημείωσαν, επίσης, ότι δεν υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ των μεταβολών των $CD4^+$ T-κυττάρων και των δεικτών ενεργοποίησης του πλάσματος, παρατήρηση που συμφωνεί και με τα δικά μας ευρήματα.

Σε ό,τι αφορά την IgA, οι Phillips et al.³² αναφέρουν ότι ο υψηλός αριθμός των $CD8$ κυττάρων και τα αυξημένα επίπεδα της IgA κατά τα πρώτα χρόνια μετά τη μόλυνση με τον HIV, όταν ο αριθμός των $CD4$ λεμφοκυττάρων είναι ακόμη υψηλός, αποτελούν πρώιμο προγνωστικό δείκτη για την εξέλιξη της λοίμωξης HIV. Προηγήθηκαν και άλλες ανάλογες μελέτες αλλά με μικρότερο χρόνο παρακολούθησης των

ασθενών,^{33,34} που ανέφεραν συσχέτιση των επιπέδων της IgA μεταξύ και άλλων παραγόντων με τον ταχύτερο ρυθμό ελάττωσης των CD4⁺ T-κυττάρων.

4. Λειτουργικότητα των T-κυττάρων ως απάντηση πολλαπλασιασμού ύστερα από διέγερση *in vitro*

Κατά τη σύγκριση των μεταβολών εντός κάθε ομάδας μεταξύ πρώτης και τελικής μέτρησης, στην ομάδα I παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση στην απαντητικότητα πολλαπλασιασμού στην PHA και στο mAb αντι-CD3 ($p=0,008$ και $0,009$ αντίστοιχα) ως προς τις διάμεσες τιμές. Υπ' αυτή την έννοια, οι δείκτες αυτοί, όπως και οι δείκτες ενεργοποίησης CD8/CD38 και CD8/CD38/CD45RO, είναι πιο ευαίσθητοι στο να αποκαλύψουν την υπάρχουσα ανοσολογική διαταραχή από τον αριθμό των CD4 που εξακολουθεί να παραμένει σταθερός στους βραδέως εξελισσόμενους HIV θετικούς ασθενείς. Στην ομάδα II παρατηρήθηκε επίσης, μείωση στην απαντητικότητα έναντι της PHA και των συνδιεγερτικών mAbs αντι-CD3⁺ CD28 ($p=0,023$ και $0,039$ αντίστοιχα), ενώ στην ομάδα III ασθενών με AIDS που είχε ήδη πολύ χαμηλές τιμές δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω μείωση.

Κατά τη σύγκριση των διαμέσων των πρώτων τιμών μεταξύ των ομάδων I και II, παρατηρήθηκαν διαφορές από 100% σε 59,5% για την PHA και από 68,5% σε 36% για την απάντηση στα mAbs αντι-CD3⁺ CD28, αλλά οι ελαττωμένες τιμές της ομάδας II δεν έφθασαν σε επίπεδο σημαντικότητας, ίσως λόγω του μικρού αριθμού ασθενών αυτής της ομάδας. Αντίθετα, κατά τη σύγκριση των διαμέσων τιμών της δεύτερης μέτρησης, διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Δεν παρατηρήθηκαν επίσης, σημαντικές διαφορές σε ό,τι αφορά αυτές τις παραμέτρους μεταξύ των ομάδων II και III ούτε κατά τις πρώτες, ούτε κατά τις δεύτερες μετρήσεις που αφορούσαν και οι δύο ασθενείς σε στάδιο AIDS.

Κατά την ανάλυση με βάση το μοντέλο εξάρτησης του Cox, κατά την αρχική μέτρηση, δεν προέκυψε σημαντικότητα ως προς την προγνωστική αξία της απάντησης στα mAbs CD3 και CD3⁺ CD28, ενώ ως προς την απάντηση στην PHA το πολυμεταβλητό μοντέλο απέδειξε στατιστικά σημαντική προγνωστικότητα ($\Sigma K=6,8$ 95% $\Delta E=1,23-37,9$). Γενικά, η απάντηση στην PHA θεωρείται ότι διατηρείται επί μακρότερον απ' ό,τι η απάντηση στο PWM ή το anti-CD3 mAb στη λοίμωξη HIV.³⁵

Το 1990 οι Schellekens et al.⁵ παρουσίασαν προκαταρκτικά αποτελέσματα για την προγνωστική αξία της χαμηλής απαντητικότητας των T-κυττάρων, στην ενεργοποίηση *in vitro* δια της οδού CD3/TCR ως προς την εξέλιξη σε AIDS. Η ενεργοποίηση που προκαλείται με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του CD3 μορίου του συμπλέγματος TCR, μιμείται την αντιγονική διέγερση του υποδοχέα TCR και θεωρείται μια επαρκής μέτρηση της λειτουργικής ικανότητας των T-κυττάρων *in vitro*. Στη συνέχεια, οι Roos et al.⁷ σε μια πολυμεταβλητή ανάλυση αναλογικού κινδύνου του Cox για μια περίοδο παρακολούθησης 4,5 ετών HIV οροθετικών ασυμπτωματικών ατόμων, έδειξε ότι η χαμηλή απάντηση πολλαπλασιασμού (<30%) στο CD3 mAb ήταν ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης εξέλιξης σε AIDS, ανεξάρτητος από τον αριθμό των CD4⁺ κυττάρων και της παρουσίας του ιικού φαινοτύπου σχηματισμού συγκυτίων. Συγκεκριμένα, μπόρεσαν να αποδείξουν ότι ασυμπτωματικά άτομα που είχαν και τους τρεις επιβαρυντικούς παράγοντες, είχαν μια πιθανότητα 86% να εξελιχθούν σε AIDS εντός 15 μηνών, ενώ ασυμπτωματικά άτομα χωρίς αυτούς τους δείκτες, είχαν πολύ μικρό κίνδυνο να αναπτύξουν AIDS μέσα στα επόμενα 4,5 χρόνια. Η εργαστηριακή μέθοδος που χρησιμοποίησαν οι ερευνητές αυτοί για τη μέτρηση της λειτουργικότητας των λευκοκυττάρων ήταν ταυτόσημη με τη δική μας.

Οι de Wolf et al.³⁶ μελέτησαν μετά την ορομετατροπή την προγνωστική αξία τριών δεικτών: του αριθμού των CD4⁺ T-κυττάρων, του HIV-1 RNA και της λειτουργικότητας των T-κυττάρων όπως εκφράζεται με την απαντητικότητα στο mAb αντι-CD3 και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μέτρηση του HIV-1 RNA στο πλάσμα, αποτελεί πρώιμο προγνωστικό δείκτη κατά το πρώτο έτος μετά την ορομετατροπή, ενώ ο αριθμός των CD4⁺ T-κυττάρων και η λειτουργικότητα των T-κυττάρων αποκτούν προγνωστική αξία σε μεταγενέστερα στάδια της HIV-λοίμωξης.

Οι Roos et al.¹² ανέπτυξαν μέθοδο διέγερσης των λεμφοκυττάρων σε κυτταροκαλλιέργειες ολικού αίματος *in vitro*, χρησιμοποιώντας ένα συνδυασμό των mAbs CD3 και CD28 και διαπίστωσαν ότι ο συνδυασμός αυτός ενισχύει την απαντητικότητα των T-κυττάρων, ενώ ταυτόχρονα μειώνει τον συντελεστή μεταβλητότητας της μεθόδου, αυξάνοντας έτσι την προγνωστική της αξία. Οι Choremi et al.³⁷ σε μια ανάλογη μελέτη, χρησιμοποιώντας το μοντέλο Cox σε μια πολυμεταβλητή

χρονικά εξαρτημένη ανάλυση, βρήκαν ότι η απάντηση πολλαπλασιασμού των Τ-κυττάρων στη συνδιέγερση με το CD3⁺CD28 mAb, είχε προγνωστική αξία για την εξέλιξη σε AIDS, ενώ αυτή χάνονταν κατά τη χρησιμοποίηση μόνο του CD3 mAb.

Κατά την εφαρμογή του μοντέλου εξάρτησης αναλογικού κινδύνου του Cox, η ανάλυση με μια μεταβλητή στην αρχική μέτρηση, αναδεικνύει την προγνωστική αξία των παραμέτρων αριθμού CD4 και εκατοστιαίας αναλογίας των δεικτών ενεργοποίησης CD8⁺CD38⁺ και CD8⁺CD38⁺CD45RO⁺. Κατά τη χρονικά εξαρτημένη ανάλυση με μια μεταβλητή, αναδεικνύεται επιπλέον η προγνωστική αξία της απαντητικότητας των Τ-κυττάρων στη διέγερση με τα mAbs CD3⁺CD28, της νεοπερίνης και της IgA του ορού.

Σε ό,τι αφορά τις λοιπές λειτουργικές δοκιμασίες, παρότι υπήρχε σαφής τάση προγνωστικότητας κατά την περιγραφική ανάλυση, αυτή δεν επιβεβαιώθηκε ίσως λόγω του μικρού αριθμού των ατόμων που εξελίχθηκαν σε AIDS κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και του μεγάλου συντελεστή μεταβλητότητας της μεθόδου. Ένας παράγοντας που πρέπει επίσης να συζητηθεί, είναι η πιθανή επίδραση στα αποτελέσματα των μετρήσεων, της θεραπείας στην οποία υποβάλλονταν ορισμένοι ασθενείς πριν και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Ως προς την εξέλιξη σε AIDS των ασθενών της ομάδας II η θεραπεία δεν φαίνεται να έπαιξε ανασταλτικό ρόλο, δεδομένου ότι 5/7 ελάμβαναν ZDV πριν από την έναρξη της παρακολούθησης και 6/7 συνέχισαν με διπλή αντιρετροϊκή θεραπεία με ZDV+ddl ή 3TC έως το τέλος της παρακολούθησης. Ως προς την επίδραση της μονοθεραπείας με ZDV στους διάφορους προγνωστικούς δείκτες, οι περισσότερες εργασίες συμφωνούν ότι τους επηρεάζουν μόνο προσωρινά. Έτσι, οι Gruters et al.³⁸ αναφέρουν ότι η βελτίωση του αριθμού των CD4⁺ Τ-κυττάρων και της απάντησης του πολλαπλασιασμού στο CD3 mAb είχαν βραχεία διάρκεια. Οι Bass et al.³⁹ μελέτησαν διάφορους ανοσοφαινοτυπικούς δείκτες των Τ-κυττάρων, καθώς και τη νεοπερίνη και β2M του ορού και διαπίστωσαν ότι μετά τη χορήγηση ZDV οι δείκτες ενεργοποίησης CD8 και CD71 ελαττώθηκαν αρχικά, αλλά σε διάφορα χρονικά διαστήματα επανήλθαν στα προ θεραπείας επίπεδα. Αλλά και οι Roos et al.⁷ και Bindels et al.⁴⁰ σε μελέτη που αφορούσε τη λειτουργικότητα των Τ-κυττάρων ως προγνωστικού δείκτη για το AIDS σε ασυμπτω-

ματικούς ασθενείς, εξέτασαν και την επίδραση της ZDV δεδομένου ότι ένας αριθμός ασθενών ελάμβανε ZDV πριν ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και διαπίστωσαν ότι η χρησιμοποίησή της δεν επηρεάζει τη διάρκεια της ελεύθερης νόσου AIDS περιόδου ή τη λειτουργικότητα των Τ-κυττάρων. Σε μια μελέτη που γίνεται προσπάθεια να αξιολογηθεί η επίδραση της θεραπείας με ddl στην έκφραση διαφόρων ορολογικών δεικτών ενεργοποίησης, αναφέρεται ότι η θεραπεία αυτή δεν φαίνεται να έχει ουσιαστική επίδραση στα επίπεδα της νεοπερίνης και τη β2-μικροσφαιρίνης του ορού, ενώ φαίνεται να επηρεάζει βραχυπρόθεσμα τα επίπεδα του p24 αντιγόνου και του διαλυτού sCD8.⁴¹ Σχετικές δημοσιεύσεις επάνω σ' αυτό το θέμα έχουν γίνει και από τη δική μας ομάδα.^{42,43}

Συμπερασματικά, μπορούμε να θεωρήσουμε ότι τα αποτελέσματά μας ως προς την προγνωστική αξία των διαφόρων ανοσολογικών δεικτών που χρησιμοποιήσαμε κατά την παρακολούθηση HIV θετικών αιμορροφιλικών ασθενών, συμφωνούν σε γενικές γραμμές με τα δεδομένα ανάλογων εργασιών της διεθνούς βιβλιογραφίας και επιβεβαιώνουν την πρόσθετη σημασία τους κατά την αξιολόγηση της πορείας των ασθενών αυτών.

Βιβλιογραφία

1. Hoe DD., Neumann AV., Perelson AS., et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373:123-126.
2. Perelson AS., Neumann AW., Markowitz M., et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996; 271:1582-1586.
3. Lange JMA., De Wolf F., Goodsmi J. Markers for progression in HIV infection. *AIDS* 1990; 3(suppl.1):153-160.
4. Phillips AN. Studies of prognostic markers in HIV infection: implications for pathogenesis. *AIDS* 1992; 6:1391-1394.
5. Schellekens PTA., Roos MTL., De Wolf F., Lange JMA., Miedema F. Low T-cell responsiveness to activation via CD3/TCR is a prognostic marker for AIDS in HIV-1 infected men. *J Clin Immunol* 1990; 10:121-127.
6. Koot M., Schellekens PTA., Mulder JW., et al. Viral phenotype and T-cell reactivity in human immunodeficiency virus type 1-infected asymptomatic men treated with zidovudine. *J Infect Dis* 1993; 168:733-736.

7. Roos MTL., Miedema F., Koot M., et al. T-cell function in vitro is an independent progression marker for AIDS in human immunodeficiency virus (HIV)-infected asymptomatic individuals. *J Infect Dis* 1995; 171:531-536.
8. Levacher M., Hulstaert F., Tallet S., et al. The significance of activation markers on CD8 lymphocytes in human immunodeficiency syndrome: staging and prognostic value. *Clin Exp Immunol* 1992; 90:376-382.
9. Giorgi JV., Liu Z., Hultin LE., et al. Elevated levels of CD38⁺ CD8⁺ T-cells in HIV infection add to the prognostic value of low CD4⁺ T-cell levels: results of 6 years follow-up. The Los Angeles Center, Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:904-912.
10. Hoffmann B., Orskov Lindhardt B., Gerstoft J., et al. Lymphocyte transformation response to pokeweed mitogen as a marker for the development of AIDS and AIDS related symptoms in homosexual men with HIV antibodies. *Br Med J* 1987; 295:293-296.
11. Roos MTL., Miedema F., Meinesz AAP., et al. Low T-cell reactivity to combined CD3 plus CD28 stimulation is predictive for progression to AIDS: correlation with decreased CD28 expression. *Clin Exp Immunol* 1996; 105:409-415.
12. Roos MTL., Prins M., Koot M., et al. Low T-cell responses to CD3 plus CD28 monoclonal antibodies are predictive of development of AIDS. *AIDS* 1998; 12:1745-1751.
13. Mocroft A., Bofill M., Lipman M., et al. CD8⁺, CD38⁺ lymphocyte percent: a useful immunological marker for monitoring HIV-1 infected patients. *J AIDS and Hum Retrovirol* 1997; 14:158-162.
14. Bofill M., Mocroft A., Lipman M., et al. Increased numbers of primed activated CD8⁺ CD38⁺ CD45RO⁺ T-cells predict the decline of CD4⁺ T-cells in HIV-1 infected patients. *AIDS* 1996; 10:827-834.
15. Giorgi JV., Cheng H-L., Margolick JB., et al. Quality control in the flow cytometric measurement of T-lymphocyte subsets. The Multicenter AIDS Cohort Study Experience. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 55:173-186.
16. Froebel KS., Pakker NG., Aiuti F., et al. European Concerted Action on Immunological and Virological Markers of HIV Disease Progression. Standardisation and quality assurance of lymphocytes proliferation assays for use in the assessment of immune function. *J Immunol Methods* 1999; 227:85-97.
17. Mandy FF., Bergeron M., Izquire CA. Application tools for clinical flow cytometry. Gating parameters of immunophenotyping. *Newsletter Clin Immunol* 1992; 12:25-32.
18. Bocchieri MH., Talle MA., Maltese LM., et al. Whole blood culture for measuring mitogen induced T-cell proliferation provides superior correlations with disease state and T-cell phenotype in asymptomatic HIV-infected subjects. *J Immunol Methods* 1995; 181:233-243.
19. Fuchs D., Shearer GM., Boswell RN., et al. Increased serum neopterin in patients with HIV-1 infection is correlated with reduced in vitro interleukin-2 production. *Clin Exp Immunol* 1990; 80:44-48.
20. Mac Donnel K., Chmiel J., Poggenese L., et al. Predicting progression to AIDS: combined usefulness of CD4 lymphocyte counts and p24 antigenemia. *Am M J* 1990; 891:706-712.
21. Multicohort analysis project workshop. Part 1. Immunologic markers of AIDS progression: consistency across five HIV-infected cohorts. *AIDS* 1994; 8:911-921.
22. Goedert JJ., Kessler CM., Aledort LM., et al. A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infection and the development of AIDS in subjects with hemophilia. *N Engl J Med* 1989; 321:1141-1148.
23. Phillips AN., Elford JE., Janossy G., et al. Serial CD4 lymphocyte counts and development of AIDS. *Lancet* 1991; 337:389-392.
24. Keet IPM., Krol A., Koot M., et al. Predictors of disease progression in HIV-infected homosexual men with CD4⁺ cells <200x10⁶/L but free of AIDS – defining clinical disease. *AIDS* 1994; 8:1577-1583.
25. Landay A., Benning L., Bremer J., et al. Correlates of immune activation marker changes in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and high-risk HIV-seronegative women who use illicit drugs. *J Infect Dis* 2003; 188:209-218.
26. Eggena MP., Barugahare B., Okello M., et al. T-cell activation in HIV-seropositive Ugandans: differential associations with viral load, CD4⁺ T-cell depletion, and infection. *J Infect Dis* 2005; 191:694-701.
27. Bouscarat F., Levacher M., Landman R., et al. Changes in blood CD8⁺ lymphocyte activation status and plasma HIV RNA levels during anti-retroviral therapy. *AIDS* 1998; 12:1267-1273.
28. Psarra K., Kapsimali V., Evangelopoulos A., Pouloupoulou Z., et al. Study of immune reconstitution of AIDS patients after triple combination treatment with emphasis on activation markers and intracellular cytokine production. 12th World AIDS Conference, Geneva-Switzerland, 1998. Manduzzi Editore, Intern Proceedings Division, pp. 93-98.

29. Giorgi JV., Hultin LE., Mc Keating JA., et al. Shorter survival in advanced Human Immunodeficiency Virus type 1 infection is more closely associated with T-lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis* 1999; 179:859-870.
30. Fahey JL., Taylor JMG., Detels R., et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1990; 332:166-172.
31. Fahey JL., Taylor JMG., Manna B., et al. Prognostic significance of plasma markers of immune activation, HIV viral load and CD4 T-cell measurements. *AIDS* 1998; 12:1581-1590.
32. Phillips AN., Sabin CA., Elford J., et al. CD8 lymphocyte count and serum immunoglobulin A levels early in HIV infection as predictors of CD4 lymphocyte depletion during 8 years of follow-up. *AIDS* 1993; 7:975-980.
33. Munoz A., Carey V., Saah A., et al. Predictors of decline in CD4 lymphocytes in a cohort of homosexual men infected with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988; 1:396-404.
34. Salmon D., Lambin P., Courouze AM., et al. Prediction of the clinical course of AIDS in a cohort of 77 seropositive persons. Importance of p24 antigen in the blood and the level of serum IgA. *Rev Fr Transm Hemobiol* 1990; 33:21-29.
35. Hofmann B., Jakobsen KD., Odum N., et al. HIV induced immunodeficiency. Relatively preserved phytohemagglutinin as opposed to decreased pokeweed mitogen responses may be due to possibly preserved responses via CD2/phytohemagglutinin pathway. *J Immunol* 1989; 142:1874-1880.
36. De Wolf F., Spijkerman I., Schellekens PTh., et al. AIDS prognosis based on HIV-1 RNA, CD4⁺ T-cell count and function: markers with reciprocal predictive value over time after seroconversion. *AIDS* 1997; 11:1799-1806.
37. Choremi-Papadopoulou H., Panagiotou N., Samoulidou E., et al. CD28 costimulation and CD28 expression in T-lymphocyte subsets in HIV-1 infection with and without progression to AIDS. *Clin Exp Immunol* 2000; 119:499-506.
38. Gruters RA., Terpstra FG., Lange JMA., et al. Differences in clinical course in zidovudine-treated asymptomatic HIV-infected men associated with T-cell function at intake. *AIDS* 1991; 5:43-47.
39. Bass HZ., Hardy WD., Mitsuyasu RT., et al. Eleven lymphoid phenotypic markers in HIV infection: selective changes induced by zidovudine treatment. *J Acquir Immune Def Syndr* 1992; 5:890-897.
40. Bindels PJE., Krol A., Roos M., et al. The predictive value of T-cell function in vitro and pre-AIDS zidovudine use for survival after AIDS diagnosis in a cohort of homosexual men in Amsterdam. *J Infect Dis* 1995; 172:97-104.
41. Reddy MM., Mc Kinley GF., Gucco MH. Evaluation of HIV p24 antigen, beta 2-microglobulin, neopterin, soluble CD4, soluble CD8 and soluble interleukin-2 receptor levels in patients with AIDS or AIDS-related complex, treated with 2, 3-dideoxyinosine (ddl). *J Clin Lab Anal* 1996; 5:396-398.
42. Μανδαλάκη Τ., Καραφουλίδου Α., Στανούδη Μ., Παλεράκη Α., Οικονομίδου Ι., Ψαρρά Α., Πουλοπούλου Ζ., Μακρής Π. Θεραπεία με Zidovudine επί 3,5 έτη σε ομάδα πολυμεταγχιζομένων ασθενών. 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS και Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων, Αθήνα 23-26/1/1991. *Ελλ. Επιθ. Δερματολ. Αφροδ. Συμπληρωματικό Τεύχος* 1990, σελ. 377-380.
43. Καψιμάλη Β., Ψαρρά Α., Πουλοπούλου Ζ., Οικονομίδου Ι., Καραφουλίδου Α., Μανδαλάκη Τ., Χατζηβασιλείου Μ., Σταυριανέας Ν., Λαζανάς Μ., Μερτζάνος Ε. Η σημασία του αριθμού των CD4⁺ Τ-λεμφοκυττάρων σαν προγνωστικού δείκτη σε ασθενείς με λοίμωξη HIV υπό θεραπεία με AZT. *Ελλην. Αρχεία AIDS* 1993; 1:48-53.

Πρωτοπαθές λέμφωμα ήπατος σε HIV θετικό ασθενή

B. Γώγου,¹ Σ. Μεταλλίδης,² Μ. Παπαϊωάννου,¹ Θ. Χρυσανθίδης,² Ε. Γατσά,¹ Π. Κολλάρας,²
I. Νικολαΐδης,² Μ. Πυρπασόπουλος,² Δ. Βαλαγκούτη,² Π. Νικολαΐδης²

Περίληψη

Τα non-Hodgkin λεμφώματα αντιπροσωπεύουν το 3% των νοσημάτων που ορίζουν το AIDS. Υπολογίζεται ότι από τους ασθενείς με HIV λοίμωξη 5%-20% θα αναπτύξουν non-Hodgkin λέμφωμα με σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης 60-200 φορές μεγαλύτερο από εκείνον του γενικού πληθυσμού. Αν και ηπατική προσβολή απαντά αρκετά συχνά σε ασθενείς με συστηματικό λέμφωμα, το πρωτοπαθές λέμφωμα του ήπατος αποτελεί ιδιαίτερα σπάνια οντότητα, τόσο στους οροθετικούς όσο και στο γενικό πληθυσμό. Περιγράφουμε περίπτωση HIV οροθετικού ασθενούς με πρωτοπαθές λέμφωμα του ήπατος.

Λέξεις κλειδιά: ηπατικό λέμφωμα, HIV.

Primary liver lymphoma in a HIV positive patient

V. Gogou,¹ S. Metallidis,² M. Papaioannou,¹ T. Chrysanthidis,² E. Gatsa,¹ P. Kollaras,²
J. Nikolaidis,² M. Pyrasopoulos,² D. Valagouti,² P. Nikolaidis²

Abstract

Non-Hodgkin lymphomas in HIV patients account for 3-4% of AIDS-defining illnesses, while 5-20% of these patients will eventually develop non-Hodgkin lymphoma with a relative risk of 60-200 times higher than in general population. Although hepatic involvement is quite common in those with systemic lymphoma, primary liver lymphoma is a rare entity among HIV positive patients and healthy population as well. We report a case of HIV positive patient with primary liver lymphoma.

Key words: hepatic lymphoma, HIV.

Εισαγωγή

Τα non-Hodgkin λεμφώματα (NHL) αντιπροσωπεύουν το 3% των νοσημάτων που ορίζουν το AIDS (Category C AIDS-defining illnesses). Είναι 60-200 φορές πιο συχνά σε οροθετικούς ασθενείς σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.¹ Τα NHL που σχετίζονται με το AIDS ταξινομούνται σε 3 κατηγορίες:

1. Συστηματικό NHL
2. Πρωτοπαθές λέμφωμα ΚΝΣ
3. Πρωτοπαθές λέμφωμα των ορογόνων (primary effusion lymphoma).

Η ηπατική συμμετοχή είναι αρκετά συχνή στο συστηματικό λέμφωμα και μπορεί να είναι κλινικά σιωπηλή, να παρουσιαστεί με εικόνα χολόστασης ή με αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Από την άλλη πλευρά, το πρωτοπαθές λέμφωμα ήπατος, είναι μια σπάνια οντότητα τόσο στους οροθετικούς όσο και στο γενικότερο πληθυσμό.²

Περιγραφή περίπτωσης

Άνδρας, ηλικίας 39 ετών, θετικός για HIV από το 1994, ο οποίος είχε διακόψει την παρακολούθησή

του και την αντιρετροϊκή αγωγή από το 2004, προσήλθε για θάμβος όρασης δεξιού οφθαλμού, πάρεση του προσωπικού νεύρου δεξιά (αδυναμία πλήρους σύγκλισης του οφθαλμού και πτώση γωνίας στόματος) και αιμωδίες στο δεξιό ημιμόριο του προσώπου από διμήνου. Επιπλέον, το τελευταίο δεκαπενθήμερο παρουσίασε διαρροϊκές κενώσεις και χαμηλή πυρετική κίνηση.

Από την κλινική εξέταση προέκυψε πάρεση του προσωπικού νεύρου δεξιά και ψηλαφητή μάζα στο δεξιό υποχόνδριο. Από τη λοιπή κλινική εξέταση δεν υπήρξαν αξιόλογα ευρήματα. Από την οφθαλμολογική εκτίμηση του ασθενούς διαπιστώθηκε παρουσία αίματος στο υαλοειδές σώμα (πιθανολογήθηκε αιμορραγία ή CMV αμφιβληστροειδοπάθεια).

Από τον εργαστηριακό έλεγχο που πραγματοποιήθηκε κατά την εισαγωγή του προέκυψαν τα ακόλουθα αποτελέσματα: Λευκά αιμοσφαίρια: 7980/ml, αιμοσφαιρίνη: 14,9 g/dl, αιμοπετάλια: 25.4000/ml, LDH: 354 u/l (φ.τ. 230-450), ALP: 353 u/l (φ.τ. 20-130), SGOT: 123 u/L, SGPT: 97 u/l (φ.τ.

¹Αιματολογικό Τμήμα, Α' Παθολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
²Τμήμα Λοιμώξεων, Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων, Α' Παθολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

¹Hematology Department, ^{1st} Department of Internal Medicine, AHEPA General Hospital, Thessaloniki
²Infectious Diseases Department Special Immunology Unit, ^{1st} Department of Internal Medicine, AHEPA General Hospital, Thessaloniki

<40), γGT: 486 u/l (φ.τ. <50), σφαιρίνες: 5,16 g/dl (φ.τ. 2,3-3,5), ολική χολερυθρίνη: 0,36 mg/dl (<1,2), χρόνος προθρομβίνης: 11,4 sec, χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης: 35,7 sec (φ.τ. 26-40"), CRP: 1,39 mg/dl (φ.τ. <0,5), anti-HBc: (-), anti-HBs: (-), HBsAg: (-), anti-HCV: (-), CD4: 114 cells/ml, ιικό φορτίο: 36.0996 copies/ml.

Η ακτινογραφία και η αξονική τομογραφία θώρακος ήταν φυσιολογικές. Η αξονική άνω και κάτω κοιλίας, έδειξε πολλαπλά υπόπυκνα οζίδια στον αριστερό και δεξιό λοβό του ήπατος, τα οποία απεικονίστηκαν καλύτερα μετά την έγχυση σκιαστικού και απουσία διογκωμένων λεμφαδένων (Εικόνα 1). Η απεικόνιση του εντέρου και του στομάχου ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ήταν φυσιολογική.

Κατά τη νοσηλεία, ο πυρετός παρουσίασε άνοδο (38,5°C) με ήπια ακροαστικά ευρήματα από τον δεξιό πνεύμονα χωρίς να επιβεβαιωθεί ακτινολογικά πύκνωση. Ωστόσο, τέθηκε σε εμπειρική αγωγή με πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη και φλουκοναζόλη. Επίσης, λόγω των χαμηλών CD4 T-λεμφοκυττάρων έγινε έναρξη χορήγησης των πρωτογενών προφυλάξεων (αζιθρομυκίνη και τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη). Το CMV DNA σε δείγμα ολικού αίματος ανιχνεύτηκε θετικό και ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με γκανσικλοβίρη.

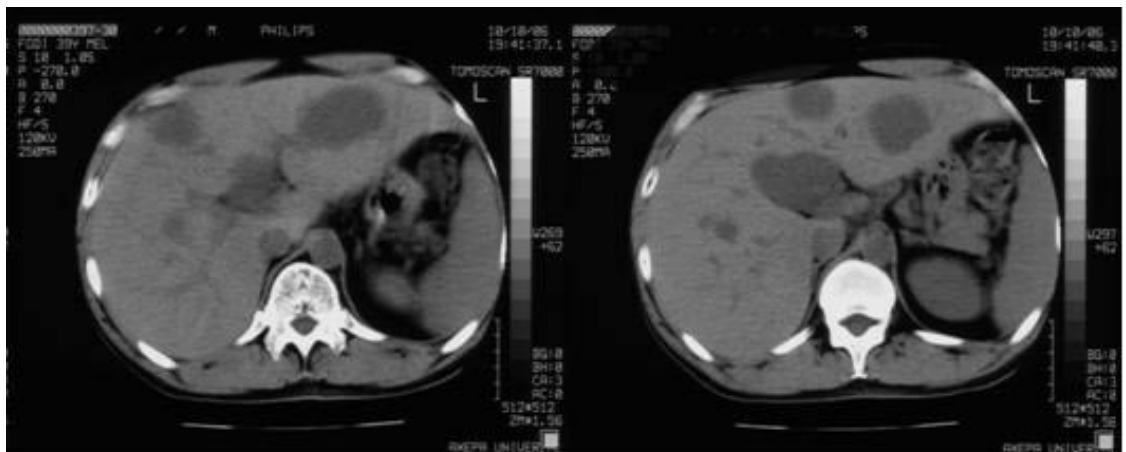
Λόγω των παθολογικών ευρημάτων στην αξονική κοιλίας και υψηλού βαθμού υποψίας ηπατικού νεοπλασματος, πραγματοποιήθηκε διαδερμική βιοψία ήπατος που έθεσε τη διάγνωση μη-Hodgkin λεμφώματος Β-κυτταρικής αρχής υψηλής κακοήθειας. Η ανοσοϊστοχημική εξέτα-

ση έδειξε ότι τα λεμφοειδή κύτταρα ήταν θετικά για CD20 (Εικόνα 2), CD45 RA, CD10, BC16. Δεν ανευρέθησαν έγκλειστα του κυτταρομεγαλοϊού και αποκλείστηκε η διάγνωση της CMV ηπατίτιδας.

Πραγματοποιήθηκε οστεομυελική βιοψία, η οποία ήταν φυσιολογική. Επίσης, έγινε οσφυονωτιαία παρακέντηση και η κυτταρολογική εξέταση του ΕΝΥ ήταν αρνητική για νεοπλασματικά κύτταρα.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα όλων των παραπάνω εξετάσεων τέθηκε η διάγνωση του πρωτοπαθούς non-Hodgkin λεμφώματος ήπατος. Ο ασθενής παρά το γεγονός ότι λάμβανε αντιβιοτικά ευρέος φάσματος καθώς και αντιμυκητιασική αγωγή, παρέμενε εμπύρετος με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της χημειοθεραπείας. Η αγωγή τροποποιήθηκε (μεροπενέμη, αμικασίνη, φλουκοναζόλη), ο πυρετός υφέθηκε πλήρως και κατόπιν έγινε έναρξη της χημειοθεραπείας.

Επτά ημέρες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας με κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη, αδριαμυκίνη, δεξαμεθαζόνη και rituximab (CVAD/Mabthera), ο ασθενής παρουσίασε πυρετό (39,7°C) με συνοδό δύσπνοια και ταχύπνοια. Πραγματοποιήθηκε επείγουσα αξονική θώρακος, η οποία αποκάλυψε διηθήσεις στον δεξιό κάτω λοβό του πνεύμονα. Τις επόμενες ημέρες λόγω της επιδείνωσης της κλινικής του εικόνας παρά τη συνδυασμένη αντιμικροβιακή και αντιμυκητιακή αγωγή (μεροπενέμη, τεικοπλανίνη, αμικασίνη, βορικοναζόλη), ο ασθενής μεταφέρθηκε στη μονάδα εντατικής θεραπείας όπου και κατέληξε. Από τις καλλιέργειες αίματος απομονώθηκε *Stenotrophomonas maltophilia*.



Εικόνα 1. Αξονική τομογραφία ήπατος με πολλαπλά υπόπυκνα οζίδια στον αριστερό και δεξιό λοβό.

Συζήτηση

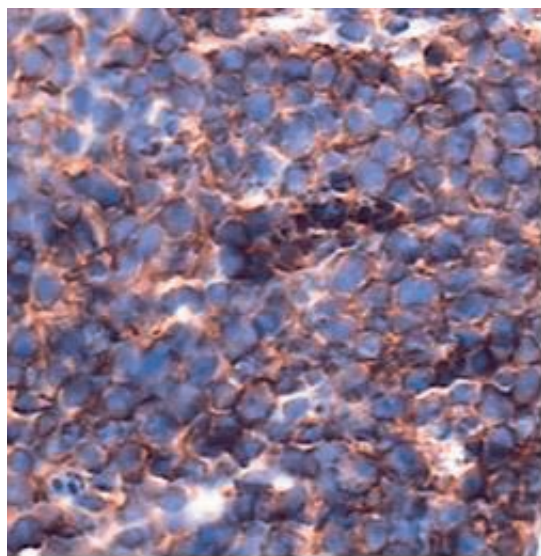
Τα non-Hodgkin λεμφώματα (NHL) Β-κυτταρικής αρχής, είναι η 2^η πιο συχνή νεοπλασία στους ασθενείς με HIV νόσο μετά από το σάρκωμα Καρσί. Τα NHL αντιπροσωπεύουν το 3% των νοσημάτων που ορίζουν το AIDS (Category C AIDS-defining illnesses), ενώ σε 5-20% των HIV θετικών ατόμων θα αναπτυχθεί NHL, με σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης 60-200 φορές μεγαλύτερο από εκείνον του γενικού πληθυσμού.³ Η πλειονότητα των NHL σε ασθενείς με HIV νόσο, αφορούν εξωλεμφαδενικές θέσεις και πιο συχνά το γαστρεντερικό σύστημα και τον εγκέφαλο. Αν και ηπατική προσβολή απαντά αρκετά συχνά σε ασθενείς με συστηματικό λέμφωμα, το πρωτοπαθές λέμφωμα του ήπατος αποτελεί ιδιαίτερα σπάνια οντότητα τόσο στους οροθετικούς όσο και στο γενικό πληθυσμό.⁴

Η πρώτη αναφορά για πρωτοπαθές λέμφωμα ήπατος έγινε από τους Ata και Kamal το 1965.⁵ Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές και μικρές σειρές από μεγάλα κέντρα. Συνήθως πρόκειται για ασθενείς μέσης ηλικίας που προσέρχονται με άλγος επιγαστρίου ή δεξιού υποχονδρίου, ηπατομεγαλία και συχνά ίκτερο και ασκίτη. Τα ηπατικά ένζυμα είναι τυπικά αυξημένα, ενώ το καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA) και η α-φετοπρωτεΐνη (AFP) τις περισσότερες φορές είναι φυσιολογικά. Στις περισσότερες περιπτώσεις απεικονιστικά ανευρίσκονται μεγάλες μάζες στο ήπαρ, λιγότερο συχνά διάσπαρτες μικρές βλάβες και σπάνια διάχυτη ηπατομεγαλία. Η διάγνωση γίνεται

δύσκολα, με βιοψία με βελόνη ή ακόμη και με ανοιχτή βιοψία. Όπως με κάθε φτωχά διαφοροποιημένο όγκο, ο ρόλος των ειδικών εξετάσεων (ανοσοϊστοχημεία, λεμφικοί επιφανειακοί δείκτες) είναι απαραίτητος. Ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος είναι το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα.⁶

Η πρώτη αναφορά πρωτοπαθών non-Hodgkin λεμφωμάτων ήπατος σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, έγινε από τους Reichert και συνεργάτες το 1983 σε μια σειρά νεκροψιών. Συνήθως εμφανίζεται σε συνδυασμό με διήθηση και άλλων ενδοκοιλιακών οργάνων και λεμφαδένων.⁷

Το πρωτοπαθές λέμφωμα ήπατος είναι εξαιρετικά σπάνιο σε ασθενείς με AIDS. Μόνο 15 περιπτώσεις έχουν περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίστηκαν με πολλαπλές μάζες στο ήπαρ, μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται στο σάρκωμα Καρσί και στις ευκαιριακές λοιμώξεις. Οι προσβεβλημένοι ασθενείς παρουσιάζουν «B» συμπτωματολογία (πυρετό, απώλεια βάρους), κοιλιακά άλγη και ηπατομεγαλία με ή χωρίς ίκτερο. Οι απεικονιστικές μέθοδοι (υπερηχογράφημα, αξονική τομογραφία) αν και βοηθούν στη διάγνωση, δεν παρέχουν πληροφορίες για να τη θέσουν οριστικά. Βιοψία ήπατος με λεπτή βελόνη θεωρείται η εξέταση εκλογής σε συνδυασμό με τον αποκλεισμό συστηματικής προσβολής. Η μέση επιβίωση είναι 4-6 μήνες.^{8,9} Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία αποτελεί τη μόνη διαθέσιμη επιλογή. Τα ποσοστά ανταπόκρισης είναι 50% και το 25% αυτών υποτροπιάζει στους 6 μήνες.¹⁰



Εικόνα 2. Ανοσοϊστοχημική χρώση σε παρασκευάσμα ήπατος με anti-CD20.

Βιβλιογραφία

1. Carbone A. AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. From pathology and molecular pathogenesis to treatment. *Human Pathology* 2002; 33:392-404.
2. Lisker-Melman M., Pittaluga S., Pluda JM. Lymphoma of the liver in a patient with acquired immune deficiency syndrome and chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1445-1448.
3. Tanaka PY., Pessoa VP. Jr, Pracchia LF., Buccheri V., Chamone DA., Calore EE. Hodgkin lymphoma among patients infected with HIV in post-HAART era. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007; (5):364-368.
4. Salmon JS., Thompson MA., Arildsen RC., Greer JP. Non-Hodgkin's lymphoma involving the liver: clinical and therapeutic considerations. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 6(4):273-280.

5. Ata AA., Kamal IA. Primary reticulum sarcoma of the liver. A case report. *J Egypt Med Assoc* 1965; 48:514–521.
6. DeMent SH., Mann RB., Staal SP., Kuhajda FP., Boitnott JK. Primary Lymphomas of the liver. Report of six cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1987; 88:255–263.
7. Reichert CM., O’Leary TJ., Levens DL., Simrell CR., Macher AM. Autopsy pathology in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Pathol* 1983; 112:357-382.
8. Scerpella EG., Villareal AA., Casanova PF., Moreno JN. Primary lymphoma of the liver in AIDS: Report of one new case and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22:51-53.
9. Osborne BM., Butler JJ., Guarda LA. Primary lymphoma of the liver. Ten cases and a review of the literature. *Cancer* 1985; 56:2902–2910.
10. Hartmann P., Rehwald U., Salzberger B., Franzen C., Diehl V. Current treatment strategies for patients with Hodgkin’s lymphoma and HIV infection. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4(3):401-410.

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ως αίτιο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενή με HIV λοίμωξη

Θ. Χρυσανθίδης, Σ. Μεταλλίδης, Β. Γώγου, Ι. Νικολαΐδης, Π. Κολλάρας, Δ. Βαλαγκούτη, Π. Νικολαΐδης

Περίληψη

Η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σε ασθενείς με HIV λοίμωξη είναι αρκετά συχνό φαινόμενο. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η ανίχνευσή τους δεν συνδυάζεται με αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις. Το αληθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο δεν απαντάται συχνά σε HIV οροθετικούς ασθενείς και οι συνηθέστερες εκδηλώσεις του είναι η ανάγγειος οστική νέκρωση και οι δερματικές βλάβες. Περιγράφουμε την περίπτωση ενός νεαρού HIV οροθετικού ασθενούς που εκδήλωσε ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στα πλαίσια αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου.

Λέξεις κλειδιά: αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, HIV λοίμωξη.

Antiphospholipid syndrome as a cause of ischemic stroke in a patient with HIV infection

T. Chrysanthidis, S. Metallidis, V. Gogou, I. Nikolaidis, P. Kollaras, D. Valagouti, P. Nikolaidis

Abstract

The presence of antiphospholipid antibodies in patients with HIV infection is a quiet common phenomenon. In the majority of cases, their detection is not associated with clinical manifestations. The true antiphospholipid syndrome is not common in HIV positive patients and the most common presentations are avascular bone necrosis and cutaneous lesions. We report a case of a young HIV positive patient who presented with an ischemic stroke due to antiphospholipid syndrome.

Key words: antiphospholipid syndrome, anticardiolipin antibodies, stroke, HIV infection.

Α' Παθολογική Κλινική,
Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων,
ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

1st Internal Medicine
Department, Division of
Infectious Diseases,
AHEPA Hospital

Εισαγωγή

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα είναι μια ομάδα αυτοαντισωμάτων τα οποία συνδέονται είτε με αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια, είτε με πρωτεΐνες του πλάσματος συνδεδεμένες με φωσφολιπίδια.¹ Συσχετίζονται με θρομβωτικά επεισόδια τόσο στο αρτηριακό όσο και στο φλεβικό δίκτυο, καθώς και με εμβρυϊκούς θανάτους.² Τα παραπάνω αποτελούν τις κύριες κλινικές εκδηλώσεις του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Από έρευνες που έγιναν στον γενικό πληθυσμό προέκυψε ότι τα παραπάνω αντισώματα ανιχνεύονται και σε υγιή άτομα σε ποσοστό 5%.³

Μελέτες σε ασθενείς προσβεβλημένους από τον ιό της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας, έδειξαν υψηλό επιπολασμό των συγκεκριμένων αυτοαντισωμάτων. Ωστόσο, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η παρουσία τους δεν συνοδεύ-

εται από αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις. Η πλήρης κλινική εικόνα του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου είναι σπάνια στους HIV θετικούς ασθενείς, με συνηθέστερες εκδηλώσεις την ανάγγειο νέκρωση των οστών και τις δερματικές βλάβες. Περιγράφουμε την περίπτωση ενός νεαρού οροθετικού άνδρα με θρόμβωση της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας λόγω αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου.

Περιγραφή περίπτωσης

Άνδρας ηλικίας 36 ετών παρουσιάστηκε με δυσαρθρία και ελαττωμένη μυϊκή ισχύ στο δεξιό άνω και κάτω άκρο. Ο ασθενής είχε HIV λοίμωξη η οποία διαγνώστηκε προ δεκαετίας και λάμβανε αντιρετροϊκή αγωγή ισάριθμα χρόνια. Τους τελευταίους δύο μήνες διέκοψε με δική του πρωτοβουλία τη θεραπεία λόγω άρνησής του να

τροποποιηθεί η αγωγή και να λάβει την υποδο-
ριώς χορηγούμενη ενφουβιρίτιδη.

Από την αρχική κλινική εξέταση διαπιστώθηκε
αφασία μικτού τύπου, πάρεση του προσωπικού
νεύρου δεξιά, ημιπάρεση δεξιά και σύστοιχη
υπαισθησία. Ο ασθενής ανέφερε εμπύρετο την
προηγούμενη ημέρα αλλά η θερμοκρασία κατά
την προσέλευσή του ήταν φυσιολογική. Υποβλή-
θηκε σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου η οποία
δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα και ακολού-
θως διενεργήθηκε οσφυονωτιαία παρακέντηση.
Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό ήταν διαυγές και από
την περαιτέρω ανάλυσή του προέκυψαν τα ακό-
λουθα αποτελέσματα:

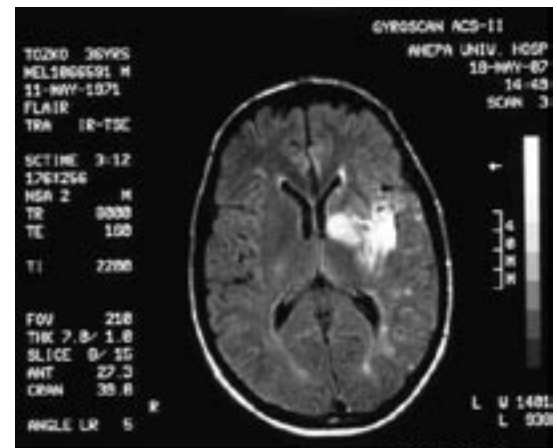
Κύτταρα $10/\text{mm}^3$ (πολυμορφοπύρηνα), σάκχα-
ρο 42 mg/dl, ολικά λευκώματα 55 mg/dl. Ορολογι-
κές δοκιμασίες, καλλιέργειες και PCR του εγκεφα-
λονωτιαίου υγρού πραγματοποιήθηκαν με σκοπό
να αποκλειστεί λοίμωξη από παθογόνα όπως
CMV, Epstein Barr, VZV, κρυπτόκοκκο, τοξόπλα-
σμα και μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Όλες οι
δοκιμασίες ήταν αρνητικές τόσο για οξεία όσο και
για χρόνια λοίμωξη. Κατά την εισαγωγή του στο
νοσοκομείο ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων
στο αίμα ήταν $10.100/\text{ml}$ (Π 50%, Λ 41,5%, Μ 8,4%),
ο αιματοκρίτης 42,7%, η αιμοσφαιρίνη 14,9 mg/dl
και τα αιμοπετάλια $224.000/\text{ml}$. Ο χρόνος προ-
θρομβίνης και ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης
ήταν φυσιολογικοί, η T.K.E 23, η CRP 3 mg/dl
(φ.τ. <1 mg/dl) και η προκαλσιτονίνη 0,1 ng/ml
(φ.τ. <0,1 ng/ml). Ο αριθμός των CD4^+
Τ-λεμφοκυττάρων ήταν 458 cells/ml και το ιικό
φορτίο του HIV-1 ήταν 212.348 copies/ml.

Την τρίτη ημέρα νοσηλείας ο ασθενής υποβλή-
θηκε σε μαγνητική τομογραφία (MRI) η οποία κα-
τέδειξε βλάβες που θα μπορούσαν να αποδοθούν
σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ισχαιμικού τύ-
που (Εικόνα 1). Ακολούθως πραγματοποιήθηκε
μαγνητική αγγειογραφία (MRA) εγκεφάλου από
την οποία διαπιστώθηκε πλήρης απόφραξη της
αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (Εικόνα
2). Δεν ευρέθησαν άλλες βλάβες που θα συνηγο-
ρούσαν υπέρ αγγειίτιδας.

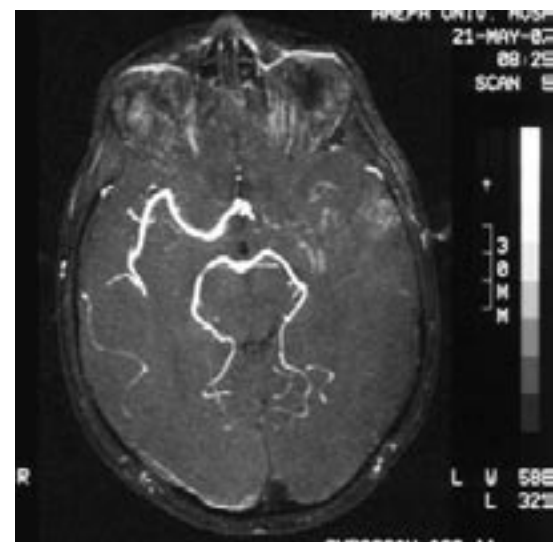
Λόγω των ευρημάτων της MRI/MRA και του νε-
αρού της ηλικίας του ασθενούς, ακολούθησαν
περαιτέρω εξετάσεις για τον καθορισμό της αιτιο-
λογίας του θρομβωτικού επεισοδίου. Διαπιστώ-
θηκε αυξημένος τίτλος των IgM αντικαρδιολιπινι-
κών αντισωμάτων (500 MPLU/ml, θετικό >30
MPLU/ml), ενώ τα IgG αντικαρδιολιπινικά αντισώ-
ματα ήταν φυσιολογικά, και επιπλέον το αντιπη-

κτικό λύκου και τα anti-b2 GP I αντισώματα δεν
ανιχνεύτηκαν. Ο έλεγχος των επιπέδων των πρω-
τεϊνών C, S και της Αντιθρομβίνης III ήταν φυσιο-
λογικός. Άλλα αίτια διαταραχών πήκτικότητας
όπως υπερομοκυστεϊναιμία, παράγων V Leiden
και μετάλλαξη προθρομβίνης αποκλείστηκαν με
αντίστοιχες δοκιμασίες. Ο τίτλος των IgM αντι-
καρδιολιπινικών αντισωμάτων παρέμεινε υψηλός
ακόμη και κατά την 6η και 12η εβδομάδα μετά το
θρομβωτικό επεισόδιο (69,5 MPLU/ml και 57,5
MPLU/ml αντίστοιχα).

Επιπρόσθετα, ο ασθενής δεν είχε ιστορικό δυ-
σλιπιδαιμίας, με τιμές λιπιδίων κατά την εισαγωγή:



Εικόνα 1. Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, όπου απεικονίζεται ισχαιμικό έμφρακτο στην περιοχή κατανομής της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.



Εικόνα 2. Μαγνητική αγγειογραφία εγκεφάλου, όπου φαίνεται η πλήρης απόφραξη της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας αριστερά.

ολική χοληστερόλη 216 mg/dl (HDL 55 mg/dl, LDL 138 mg/dl) και τριγλυκερίδια 113 mg/dl. Επιπλέον, δεν παρουσίαζε υπέρταση και κατά την εισαγωγή η αρτηριακή πίεση ήταν 110/70 mmHg. Επίσης, δεν ανέφερε προηγούμενη ενδοφλέβια χρήση ουσιών ή καπνίσματος. Το φυσιολογικό ΗΚΓ και υπερηχογράφημα καρδιάς απέκλεισαν την πιθανότητα υποκείμενης μυοκαρδιοπάθειας και καρδιοεμβολικής νόσου. Επιπλέον, το Doppler καρωτίδων ήταν φυσιολογικό.

Συμπερασματικά, ο συνδυασμός της θρόμβωσης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και των σταθερά υψηλών τίτλων των IgM αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων, έθεσε τη διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Στον ασθενή αρχικά χορηγήθηκε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους η οποία κατόπιν αντικαταστάθηκε από αντιπηκτικά *per os* (Ασενουκουμαρόλη) με σταδιακή βελτίωση της νευρολογικής σημειολογίας. Παράλληλα έγινε επανέναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής.

Συζήτηση

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι ένα αυτοάνοσης αιτιολογίας νόσημα το οποίο εκδηλώνεται με θρομβωτικά επεισόδια του αρτηριακού ή φλεβικού συστήματος και συχνά με εμβρικούς θανάτους. Συνδυάζεται με την ανίχνευση ειδικών αυτοαντισωμάτων στον ορό. Τα αντισώματα έναντι των καρδιολιπινών, της β2 γλυκοπρωτεΐνης 1 (anti β2 GP I), της προθρομβίνης και το αντιπηκτικό του λύκου, αποτελούν την ομάδα των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Επιπρόσθετα τα παραπά-

νω αντισώματα εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς με Σ.Ε.Λ., νεοπλασίες, λοιμώξεις καθώς και στο 5% του υγιούς πληθυσμού. Η διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου τίθεται όταν υπάρχει ο συνδυασμός ενός ή περισσότερων κλινικών ευρημάτων και ενός ή περισσότερων εργαστηριακών εξετάσεων όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.⁴

Ο επιπολασμός αυτών των αυτοαντισωμάτων είναι σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς με HIV λοίμωξη. Το ποσοστό ανίχνευσής τους κυμαίνεται από 20-90% όπως καταδεικνύουν διάφορες μελέτες,^{1,5,6,7} και οφείλεται στις διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος.^{1,5} Τις περισσότερες φορές η ανίχνευση αντιφωσφολιπιδικών αυτοαντισωμάτων δεν συνοδεύεται από τις κλινικές εκδηλώσεις που χαρακτηρίζουν το σύνδρομο. Μόνο ένα μικρό ποσοστό HIV οροθετικών ατόμων με υψηλούς τίτλους αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων παρουσιάζει σημεία και συμπτώματα πλήρους συνδρόμου. Η άσηπτη νέκρωση οστών και οι δερματικές βλάβες (δικτυωτή πελίωση, νεκρώσεις, έμφρακτα, εξελκώσεις, γάγγραινα δακτύλων)^{2,8,9} είναι οι συνηθέστερες εκδηλώσεις, ενώ τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια παρουσιάζονται λιγότερο συχνά. Τα τελευταία προκαλούνται συχνότερα λόγω διαταραχών του πηκτικού μηχανισμού (όπως ανεπάρκειας πρωτεΐνης C), μηνιγγίτιδας, καρδιοεμβολικών νοσημάτων, υπέρτασης, αθηρωματικών βλαβών και αγγειίτιδας.^{10,11} Σύμφωνα με πρόσφατα ανακοινωμένη μελέτη των Tipping B. και συνεργατών (2007), τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα ενοχοποιούνται στο 14% των ισχαιμικών αγγειακών επεισοδίων

Πίνακας 1. Κριτήρια αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (κατά Miyakis S et al.⁴).

Κλινικά κριτήρια

- 1 ≥1 επεισόδια φλεβικής ή αρτηριακής θρόμβωσης (απεικονιστική ή ιστολογική επιβεβαίωση)
- 2 Ανεξήγητος θάνατος μορφολογικά φυσιολογικού κυήματος μετά την 10^η εβδ. κύησης
- 3 ≥1 τοκετοί πρόωρων εμβρύων προ της 34^{ης} εβδομάδας κύησης λόγω εκλαμψίας, προεκλαμψίας ή ανεπάρκειας πλακούντος
- 4 ≥3 αποβολές εμβρύων (προ της 10^{ης} εβδομάδος κύησης) που δεν οφείλονται σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες των γονέων ή σε ορμονικές ή ανατομικές διαταραχές της μητέρας

Εργαστηριακά κριτήρια

- 1 IgG ή/και IgM αντικαρδιολιπινικά αντισώματα σε μέτρια αυξημένο ή υψηλό τίτλο (>40 units GPL ή MPL)
- 2 Αντισώματα έναντι της β2 γλυκοπρωτεΐνης
- 3 Αντιπηκτικό λύκου

Για τη διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου απαιτούνται τουλάχιστον ένα κλινικό και ένα εργαστηριακό κριτήριο.

Απαιτούνται υψηλοί τίτλοι αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σε δύο ή περισσότερες διαδοχικές μετρήσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 12 εβδομάδων.

που παρουσιάζουν ασθενείς με HIV λοίμωξη.¹² Όπως όμως προαναφέρθηκε, η επίπτωση των αυτοαντισωμάτων αυτών κυμαίνεται σε υψηλότερα επίπεδα μεταξύ των οροθετικών ασθενών σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

Συμπερασματικά, ο έλεγχος για την παρουσία αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων, ως έλεγχος ρουτίνας, δεν θα προσέφερε ουσιαστικά στην καθ' ημέραν ιατρική πράξη. Θα πρέπει, ωστόσο, να αποτελεί μέρος του ελέγχου σε θρομβωτικά επεισόδια. Ο συνδυασμός θρομβωτικού επεισοδίου και παρουσίας αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σε σταθερά υψηλότερους από τους φυσιολογικούς τίτλους, θέτει τη διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου και στους HIV οροθετικούς ασθενείς. Μετά τη διάγνωση του συνδρόμου οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή.

Βιβλιογραφία

1. Coll Daroca J., Gutiérrez-Cebollada J., Yazbeck H, Bergés A., Rubiés-Prat J. Anticardiolipin antibodies and acquired immunodeficiency syndrome: prognostic marker or association with HIV infection? *Infection*, 1992; 20:140-142.
2. Cervera R., Piette JC., Font, J., et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*, 2002; 46:1019.
3. Shah I., Chudgar P. Antiphospholipid syndrome in a human immunodeficiency virus 1-infected child. *Pediatr Infect Dis J*, 2006; 25(2):185-6.
4. Miyakis S., Lockshin MD., Atsumi T., et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 2006; 4(2):295-306.
5. Stimmmler MM., Quismorio FP. Jr, McGehee WG., Boylen T., Sharma OP. Anticardiolipin antibodies in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*, 1989; 149(8):1833-5.
6. Capel P., Janssens A., Clumeck N., et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) are most often not associated with lupus-like anticoagulant (LLAC) in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Am J Hematol*, 1991; 37(4):234-8.
7. Shahnaz S., Parikh G., Opran A. Antiphospholipid antibody syndrome manifesting as a deep venous thrombosis and pulmonary embolism in a patient with HIV. *Am J Med Sci*, 2004; 327(4):231-2.
8. Ramos-Casals M., Cervera R., Lagrutta M., et al. Hispanoamerican Study Group of Autoimmune Manifestations of Chronic Viral Disease (HISPA-MEC). Clinical features related to antiphospholipid syndrome in patients with chronic viral infections (hepatitis C virus/HIV infection): description of 82 cases. *Clin Infect Dis*, 2004; 38(7):1009-16.
9. Gibson GE., Su WP., Pittelkow MR. Antiphospholipid syndrome and the skin. *J Am Acad Dermatol*, 1997; 36(6):970-82.
10. Mochan A., Modi M., Modi G. Stroke in black South African HIV-positive patients: a prospective analysis. *Stroke*, 2003; 34(1):10-5.
11. Ortiz G., Koch S., Romano JG., Forteza AM., Rabinstein AA. Mechanisms of ischemic stroke in HIV-infected patients. *Neurology* 2007; 68(16):1257-61.
12. Tipping B., de Villiers L., Wainwright H., Candy S., Bryer A. Stroke in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007; 78(12):1320-4.

Δημοσίευση καταστατικού της «Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Αντιμετώπισης του AIDS» και τροποποίησή του όπως ισχύει σήμερα

Άρθρο 1

Επωνυμία - Έδρα

Ιδρύεται Σωματείο με την επωνυμία «ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ AIDS» και έδρα την Αθήνα.

Άρθρο 2

Σκοπός - Μέσα

1. Σκοπός του Σωματείου είναι η προώθηση με κάθε μέσο της βασικής και εφαρμοσμένης έρευνας και η ανάπτυξη δραστηριοτήτων για την προληπτική και θεραπευτική αντιμετώπιση του AIDS και άλλων ιώσεων που προκαλούνται από παρόμοιους ιούς.
2. Βασική προϋπόθεση για την επίτευξη των σκοπών αυτών είναι η εφαρμογή κανόνων δικαίου που προασπίζουν τα ανθρώπινα δικαιώματα και διέπονται από ανθρωπιστικές και ηθικές αρχές.

Άρθρο 3

Για να εκπληρώσει το σκοπό της η Εταιρεία, χρησιμοποιεί τα ακόλουθα μέσα:

1. Οργανώνει μόνη της ή σε συνεργασία με άλλες ενώσεις, εταιρείες ή οργανισμούς, επιστημονικές ανακοινώσεις, διαλέξεις ή συντονισμένες συζητήσεις. Οργανώνει ή συμμετέχει σε εθνικά ή διεθνή συνέδρια.
2. Συμμετέχει σε Εθνικές Εταιρείες ή Σωματεία με ευρύτερο περιεχόμενο και σκοπούς. Επίσης συμμετέχει ή και εκπροσωπεί τη χώρα μας, σε συναφείς διεθνείς εταιρείες και Σωματεία.
3. Οργανώνει εκπαιδευτικά και ενημερωτικά σεμινάρια στην έδρα της εταιρείας, όσο και σε διάφορα άλλα μέρη της Ελλάδας. Εκδίδει περιοδικό ή συμμετέχει σε εκδοτικές δραστηριότητες άλλων, ευρύτερου περιεχομένου, εταιρειών. Εκδίδει διάφορες μελέτες, μονογραφίες, ενημερωτικά φυλλάδια, αφίσες, μαγνητοσκοπήσεις, ή ταινίες ή οτιδήποτε άλλο υλικό μπορεί να χρησιμοποιηθεί για αγωγή υγείας και ειδική καθοδήγηση του γενικότερου πληθυσμού και των ομάδων υψηλού κινδύνου στην αντιμετώπιση του AIDS.
4. Γνωματεύει για κάθε θέμα που έχει σχέση με τη μελέτη ή που προκύπτει από την πορεία της

επιδημίας καθώς και από την αντιμετώπιση του AIDS σε διάφορα επίπεδα.

5. Αναλαμβάνει κατόπιν αποφάσεως του Δ.Σ. την εκπόνηση ή συμμετέχει μαζί με άλλα φυσικά ή νομικά πρόσωπα στην εκπόνηση ερευνητικών προγραμμάτων του Υπουργείου Υγείας Πρόνοιας και Κοινωνικών Ασφαλίσεων, του ΚΕΣΥ, της Ευρωπαϊκής Κοινότητας ή άλλων Εθνικών, Ευρωπαϊκών ή Διεθνών οργανισμών, που χρηματοδοτούνται εν όλω ή εν μέρει από τους οργανισμούς αυτούς. Σε κάθε περίπτωση 10% του επιχορηγούμενου ποσού θα διατίθεται για την κάλυψη των λειτουργικών αναγκών της εταιρείας.

Άρθρο 4

Μέλη

1. Τα μέλη του Σωματείου διακρίνονται σε τακτικά και επίτιμα. Τακτικά μέλη του Σωματείου μπορούν να γίνουν με απόφαση της Γενικής Συνέλευσης (Γ.Σ.) υγειονομικοί, αλλά και επιστήμονες άλλων κλάδων, ως και πολίτες με αποδεδειγμένο ενδιαφέρον και δραστηριότητες συναφείς με τους σκοπούς της εταιρείας, αφού τους προτείνει το Διοικητικό Συμβούλιο (Δ.Σ.), προς το οποίο υποβάλλουν αίτηση να ψηφιστούν από τα 3/4 των παρόντων μελών στη Συνέλευση. Επίτιμα μέλη μπορούν να ανακηρυχθούν πρόσωπα τα οποία έχουν συμβάλλει σημαντικά στην προαγωγή του σκοπού της Εταιρείας και στην οικονομική ενίσχυσή της ή έχουν προσφέρει μεγάλες υπηρεσίες στην Εταιρεία. Τα επίτιμα μέλη της Εταιρείας ανακηρύσσονται με απόφαση της Γενικής Συνέλευσης και μπορούν να συμμετέχουν στις Γ.Σ., αλλά χωρίς δικαίωμα ψήφου να εκλέγουν και να εκλέγονται.
2. Τα τακτικά μέλη έχουν το δικαίωμα να μετέχουν στις συζητήσεις των Γενικών Συνελεύσεων, να ψηφίζουν, να εκλέγουν και να εκλέγονται. Έχουν το δικαίωμα επίσης, να παίρνουν μέρος στην επιστημονική και γενικότερη δράση του Σωματείου όπως αυτή καθορίζεται κάθε φορά από το Δ.Σ., ή τη Γ.Σ., και να προτείνουν οτιδήποτε κρίνουν ότι συντελεί στην εκπλήρωση των σκοπών του Σωματείου. Τα τακτικά μέλη έχουν την υποχρέωση να

- εργάζονται για την προαγωγή των σκοπών του Σωματείου, να εκτελούν με προθυμία τις επιστημονικές ή άλλες σχετικές με τους σκοπούς του Σωματείου εργασίες, που τους έχουν αναθέσει τα αρμόδια όργανα ή οι επιτροπές του Σωματείου, να δείχνουν πνεύμα επιστημονικής και συναδελφικής συνεργασίας, να συμμετέχουν στις Γ.Σ. και στις συνεδριάσεις των ειδικών επιτροπών, να αποφεύγουν κάθε δραστηριότητα που αντιστρατεύεται στους σκοπούς του Σωματείου και να καταβάλουν έγκαιρα τη συνδρομή τους. Επίσης, τα τακτικά μέλη είναι υποχρεωμένα να εκπληρώνουν τακτικά και με επιμέλεια τις συγγραφικές τους υποχρεώσεις, αλλά και κάθε άλλη δραστηριότητα, όπως αυτές καθορίζονται κάθε φορά από το Δ.Σ.
3. Η ιδιότητα του μέλους παύει στις περιπτώσεις:
- A. Έγγραφης παραίτησης μέλους.
 - B. Διαγραφής, μέλους για λόγους αδικαιολόγητης παράλειψης ως προς την εκπλήρωση των συγγραφικών και άλλων επιστημονικών υποχρεώσεων που του έχουν ανατεθεί.
 - Γ. Διαγραφής μέλους για λόγους αδικαιολόγητης παράλειψης για την εκπλήρωση των ταμειακών υποχρεώσεων του για δύο συνεχή χρόνια.
 - Δ. Διαγραφής μέλους για ανάρμοστη συμπεριφορά, ή ασυγχώρητη αδιαφορία ή αν η δραστηριότητά του είναι ενάντια στους σκοπούς του Σωματείου ή αν εμποδίζει την εκτέλεση των αποφάσεων των οργάνων διοίκησης του Σωματείου. Η απόφαση για τη διαγραφή σ' όλες τις παραπάνω περιπτώσεις παίρνεται από το Δ.Σ. και γίνεται τελεσίδικη μετά την επικύρωσή της από τη Γ.Σ. Η απόφαση του Δ.Σ., πρέπει να είναι αιτιολογημένη και η απόφαση της Γ.Σ., για την επικύρωση της παραπάνω απόφασης του Δ.Σ., παίρνεται με πλειοψηφία των 3/4 των παρόντων. Η απόφαση μόλις γίνει τελεσίδικη κοινοποιείται υποχρεωτικά στον ενδιαφερόμενο μέσα σε πέντε (5) ημέρες από την τελεσιδικία της. Η διαγραφή επιβάλλεται μετά από προηγούμενη κλήση σε απολογία του μέλους. Αν δεν παρουσιαστεί, η ποινή επιβάλλεται χωρίς αιτιολογία. Το υπό κατηγορία μέλος μπορεί να προσκομίσει οποιαδήποτε στοιχεία, για να υποστηρίξει την αθωότητά του. Αν παραδώσει τα στοιχεία αυτά στο Διοικητικό Συμβούλιο, δικαιούται να λάβει απόδειξη. Είναι δυνατή η ανάκληση της ποινής, που γίνεται με την ίδια διαδικασία.
4. Κάθε τακτικό μέλος μπορεί να αντιπροσωπεύει, ένα μόνο τακτικό μέλος του σωματείου που απουσιάζει και είναι ταμειακά εντάξει, με έγ-

γραφη εξουσιοδότηση. Η αντιπροσώπευση ισχύει για τη διαπίστωση απαρτίας, για τη λήψη αποφάσεων στις Γεν. Συνελεύσεις (τακτικές και έκτακτες) και για όλες τις ψηφοφορίες (ανάδειξη Διοικητικού Συμβουλίου κ.λπ.).

Άρθρο 5 **Πόροι**

Πόροι του Σωματείου:

1. Η ετήσια συνδρομή των μελών του (το ύψος της οποίας καθορίζεται με απόφαση του Δ.Σ.).
2. Τα δικαιώματα εγγραφής.
3. Έκτακτες εισφορές.
4. Δωρεές κάθε είδους.
5. Τυχόν έσοδα από την κυκλοφορία επιστημονικού περιοδικού ή άλλης έκδοσης της εταιρείας.
6. Τυχόν έσοδα από άλλες συναφείς προς τους σκοπούς του σωματείου εκδηλώσεις.
7. Δάνεια των μελών του Σωματείου ή τρίτων προς αυτό και
8. Ενισχύσεις από την Πολιτεία ή άλλους Δημόσιους Οργανισμούς ως και κάθε άλλος νόμιμος πόρος.

Άρθρο 6 **Όργανα**

Όργανα του Σωματείου είναι:

1. Η Γενική Συνέλευση
2. Το Διοικητικό Συμβούλιο και
3. Η Ελεγκτική Επιτροπή.

Άρθρο 7 **Γενική Συνέλευση**

1. Η Γενική Συνέλευση είναι το ανώτατο και κυρίαρχο όργανο του Σωματείου και αποφασίζει για κάθε θέμα που δεν έχει ανατεθεί από το νόμο ή το παρόν Καταστατικό σε άλλα όργανα. Η Γ.Σ. ασκεί τον έλεγχο και την εποπτεία στα άλλα όργανα του Σωματείου. Αποκλειστική αρμοδιότητα η Γ.Σ. έχει:
 - α. Να εκλέγει τα μέλη της Εφορευτικής Επιτροπής.
 - β. Να εκλέγει τα μέλη του Δ.Σ. και της Ελεγκτικής Επιτροπής.
 - γ. Να εγκρίνει ή όχι το διοικητικό και οικονομικό απολογισμό του Δ.Σ. και την έκθεση της Ελεγκτικής Επιτροπής και αποφασίζει για την απαλλαγή τους από τις ευθύνες τους.
 - δ. Να αποφασίζει, κατά το άρθρο 4, για τα μέλη του Σωματείου.
 - ε. Να αποφασίζει για κάθε τροποποίηση του Καταστατικού και

- στ. Να αποφασίζει για τη διάλυση του Σωματείου.
2. Η Γενική Συνέλευση συνέρχεται: i) **Τακτικά** μια (1) φορά το χρόνο, κατά τη διάρκεια του ετήσιου Πανελληνίου Συνεδρίου για το AIDS. Εφόσον δεν πραγματοποιηθεί Πανελλήνιο Συνέδριο για το AIDS εντός του έτους, τότε η τακτική Γ.Σ. θα λαμβάνει χώρα το μήνα Δεκέμβριο ή τον Ιανουάριο του επόμενου έτους και ii) **Έκτακτα**: α) όσες φορές κρίνεται απαραίτητο από το Δ.Σ. και β) όταν το ζητήσει το 1/10 των μελών του Σωματείου ή της Ελεγκτικής Επιτροπής, με αίτηση προς το Δ.Σ., όπου πρέπει να είναι γραμμένα και τα θέματα που θα απασχολήσουν τη Συνέλευση. Στην περίπτωση αυτή το Δ.Σ., συγκαλεί τη Γ.Σ., μέσα σε είκοσι (20) ημέρες από τότε που θα ζητηθεί, αν όμως αδρανήσει το Δ.Σ. τότε η Έκτακτη Γενική Συνέλευση μπορεί να συγκαληθεί απευθείας από το 1/10 των μελών ή την Ελεγκτική Επιτροπή.
3. Η σύγκληση της Γ.Σ., γίνεται μετά από έγγραφη προσωπική πρόσκληση του Δ.Σ., προς όλα τα μέλη, η οποία αποστέλλεται δέκα (10) τουλάχιστον ημέρες πριν από τη Συνέλευση. Στην πρόσκληση αναγράφεται: α) ο τόπος, β) ο χρόνος και γ) τα θέματα της ημερήσιας διάταξης. Δικαίωμα συμμετοχής και ψήφου στη Γ.Σ. έχουν όσα μέλη έχουν εκπληρώσει τις ταμειακές τους υποχρεώσεις προς το Σωματείο.
4. Η Γ.Σ. ευρίσκεται σε απαρτία, όταν παρευρίσκεται το 1/3 των ταμειακά εντάξει μελών, εκτός από περιπτώσεις τις οποίες ο νόμος ή το παρόν Καταστατικό ορίζουν αλλιώς (ειδική απαρτία). Σε περίπτωση κατά την οποία δεν επιτυγχάνεται απαρτία στην πρώτη συνεδρίαση της Γ.Σ., συγκαλείται νέα μέσα σε οκτώ (8) ημέρες, η οποία άσχετα με τον αριθμό των παρόντων μελών θεωρείται ότι ευρίσκεται σε απαρτία εκτός από τις περιπτώσεις ειδικής απαρτίας.
5. Οι αποφάσεις της Γ.Σ. παίρνονται με απόλυτη πλειοψηφία των παρόντων μελών, εκτός από τις περιπτώσεις που ορίζεται ρητά άλλη πλειοψηφία. Οι αποφάσεις παίρνονται με ανάταση του χεριού, σε περίπτωση αμφισβήτησης του αποτελέσματος, διενεργείται καταμέτρηση. Απόφαση για θέμα που δεν αναγράφεται στην πρόσκληση και την Ημερήσια Διάταξη είναι άκυρη.
6. Η ψηφοφορία είναι υποχρεωτικά μυστική στις παρακάτω περιπτώσεις:
- α. Εκλογής Δ.Σ. και Ελεγκτικής Επιτροπής, σύμφωνα με τα οριζόμενα στην παράγραφο 8 του παρόντος άρθρου
- β. Διαγραφής μέλους της Εταιρείας σύμφωνα με τα οριζόμενα στο άρθρο 4 του παρόντος
- γ. Παύσης μέλους του Δ.Σ. σύμφωνα με τα οριζόμενα στο άρθρο 8
- δ. Εισδοχής τακτικού μέλους
- ε. Διάλυσης του σωματείου.
7. **Εργασίες της Γ.Σ.**
- Μόλις διαπιστωθεί απαρτία από το Δ.Σ., η Γ.Σ. αρχίζει τις εργασίες της, εκλέγοντας τριμελές προεδρείο (Πρόεδρο, Αντιπρόεδρο, Γραμματέα) με ανάταση του χεριού. Στη συνέχεια ο Πρόεδρος της Γ.Σ. διαβάζει τη διαδικασία λειτουργίας της, που είναι η παρακάτω:
- α. Ανάγνωση της ημερήσιας διάταξης, έγκριση ή και τροποποίησή της σύμφωνα με προτάσεις των μελών.
- β. Εισήγηση για κάθε θέμα επί της ημερήσιας διάταξης.
- γ. Ερωτήσεις επί της εισήγησης.
- δ. Συζήτηση επί των εισηγήσεων με κατάλογο ομιλητών κατά τη σειρά που θέλουν να μιλήσουν.
- ε. Μετά το τέλος των ομιλιών, δευτερολογία του εισηγητή και
- στ. Ψηφοφορία επί των προτάσεων.
8. Η τήρηση της παραπάνω διαδικαστικής λειτουργίας της Συνέλευσης είναι έργο του Προεδρείου και όλων των μελών, που συμμετέχουν σε αυτή.
9. **Αρχαιρεσίες**
- α. Κάθε δύο (2) χρόνια στην τακτική Γ.Σ. κατά τη διάρκεια του ετήσιου Πανελληνίου Συνεδρίου για το AIDS ή κατά το μήνα Δεκέμβριο ή τον Ιανουάριο του επόμενου έτους σύμφωνα με τα οριζόμενα στην παράγραφο 2 του παρόντος άρθρου γίνονται αρχαιρεσίες για την εκλογή των τακτικών και αναπληρωματικών μελών του Δ.Σ. και της Ελεγκτικής Επιτροπής.
- β. Κάθε υποψήφιος για το Δ.Σ. και την Ελεγκτική Επιτροπή πρέπει να συγκεντρώνει τις προϋποθέσεις για την εκλογή του και να γνωστοποιεί εγγράφως στο Δ.Σ. την υποψηφιότητά του, το αργότερο επτά (7) ημέρες πριν από τη σύγκληση της Γ.Σ.
- γ. Οι αρχαιρεσίες διεξάγονται με τη μέριμνα τριμελούς Εφορευτικής Επιτροπής, που εκλέγεται από τη Συνέλευση και της οποίας προεδρεύει ο οριζόμενος από τα μέλη της Πρόεδρος. Υποψήφιοι για το Δ.Σ. και την Ελεγκτική Επιτροπή δεν μπορούν να είναι μέλη της Εφορευτικής Επιτροπής.

- δ. Οι εκλογές γίνονται με μυστική ψηφοφορία και χρησιμοποιείται ένα ψηφοδέλτιο, όπου αναγράφονται με αλφαβητική σειρά τα ονόματα των υποψηφίων για το Δ.Σ. και κάτω από αυτά τα ονόματα των υποψηφίων για την Ελεγκτική Επιτροπή. Το ψηφοδέλτιο είναι έγκυρο, όταν οι σταυροί προτιμήσεως που έχουν τεθεί είναι μέχρι εννέα (9) για το Δ.Σ. και μέχρι τρεις (3) για την Ελεγκτική Επιτροπή.
- ε. Το ψηφοδέλτιο μπαίνει σε φάκελο που φέρει τη σφραγίδα της εταιρείας και παραδίδεται στην Εφορευτική Επιτροπή. Η Εφορευτική Επιτροπή, αφού τελειώσει η ψηφοφορία και συντάξει το σχετικό Πρωτόκολλο διαλογής των ψήφων, προβαίνει στην ανάδειξη των τακτικών και αναπληρωματικών μελών του Δ.Σ. και της Ελεγκτικής Επιτροπής με πράξη της, όπου αναγράφονται τα ονόματα των υποψηφίων με τη σειρά της εκλογής τους.
- στ. Το εκλογικό υλικό, μαζί με το πρακτικό υπογεγραμμένο από την Εφορευτική Επιτροπή, παραδίδεται στο Γραμματέα του απερχόμενου Συμβουλίου. Αυτός είναι υποχρεωμένος να τα παραδώσει στο νέο Δ.Σ.

Άρθρο 8 **Διοικητικό Συμβούλιο**

1. Το Σωματείο διοικείται από το Διοικητικό Συμβούλιο, που αποτελείται από εννέα (9) τακτικά μέλη, εκλεγόμενα από τη Γ.Σ. μεταξύ των μελών της Εταιρείας που έχουν δικαίωμα ψήφου. Η θητεία του Δ.Σ. είναι διετής.
 2. Το νεοεκλεγόμενο Δ.Σ. μέσα σε πέντε (5) ημέρες από την εκλογή του συνέρχεται υποχρεωτικά με την πρωτοβουλία, την ευθύνη και υπό την προεδρία εκείνου που πήρε τις περισσότερες ψήφους (σε περίπτωση ισοψηφίας γίνεται κλήρωση) και εκλέγει με μυστική ψηφοφορία μεταξύ των μελών του τον Πρόεδρο, Αντιπρόεδρο, Γενικό Γραμματέα, Ειδικό Γραμματέα και Ταμία.
 3. Μέχρι τη συγκρότηση σε σώμα του εκλεγέντος νέου Δ.Σ., υπεύθυνο για τη διαχείριση των τρεχουσών υποθέσεων της εταιρείας είναι το απερχόμενο Δ.Σ.
 4. Αυτός που πήρε τις περισσότερες ψήφους στις εκλογές καλεί στην ίδια συνεδρίαση και το απερχόμενο Δ.Σ., να παραδώσει στο νέο Προεδρείο τα κλειδιά, τις σφραγίδες, το αρχείο, και την περιουσία του Σωματείου με πρωτόκολλο παραλαβής, που υπογράφεται και από τα δύο Προεδρεία.
 5. Το Δ.Σ. μπορεί να παυθεί με απόφαση έκτακτης Γ.Σ. στην οποία πρέπει να παρευρίσκεται το 1/2 από τα δικαιούμενα ψήφου μέλη του Σωματείου και η οποία αποφασίζει με πλειοψηφία των 3/4 των παρόντων. Τη σύγκληση της έκτακτης για το σκοπό αυτό Γ.Σ. μπορεί να ζητήσει εγγράφως το 1/5 τουλάχιστο των μελών της εταιρείας. Η έκτακτη Γ.Σ. συγκαλείται, υποχρεωτικά από το Δ.Σ. μέσα σε είκοσι (20) ημέρες από τότε που θα ζητηθεί. Σε περίπτωση αμέλειας και αδιαφορίας του Δ.Σ., η Γ.Σ. συγκαλείται από το 1/5 των μελών μέσα σε δέκα (10) ημέρες από την εκπνοή της παραπάνω εικοσαήμερης προθεσμίας.
- 6. Το Διοικητικό Συμβούλιο**
- α. Διοικεί το Σωματείο και μεριμνά για την επίτευξη του σκοπού του και την τήρηση του παρόντος Καταστατικού και των αποφάσεων των Γ.Σ.
 - β. Εισηγείται την εγγραφή νέων μελών του Σωματείου.
 - γ. Προτείνει τη διαγραφή των μελών σύμφωνα με τα οριζόμενα στο άρθρο 4, παρ. 3, περιπτ. β, γ και δ του παρόντος Καταστατικού.
 - δ. Συγκροτεί, όταν κρίνεται αναγκαίο, υποεπιτροπές για τη μελέτη και προώθηση συγκεκριμένων στόχων του σωματείου.
 - ε. Χορηγεί άδειες απουσίας στα μέλη του.
 - στ. Εξουσιοδοτεί τον Πρόεδρό του να προσλαμβάνει ή να απολύει το προσωπικό του Σωματείου.
 - ζ. Συγκαλεί τη Γ.Σ. των μελών του Σωματείου, που προβλέπει το άρθρο 7 του παρόντος Καταστατικού και συντάσσει τα θέματα ημερήσιας διάταξης.
 - η. Προβαίνει σε κάθε άλλη ενέργεια ή πράξη που του έχει ανατεθεί από το νόμο ή το παρόν καταστατικό.
7. Το Δ.Σ. συνεδριάζει τακτικά στην Αθήνα μια φορά τουλάχιστον το μήνα, ύστερα από πρόσκληση του Προέδρου του και έκτακτα, οσάκις το ζητήσει ο Πρόεδρος ή εγγράφως τρία (3) τουλάχιστον μέλη του Δ.Σ. Το Δ.Σ. αν δεν ορίζεται διαφορετικά:
- α. Βρίσκεται σε απαρτία, αν είναι παρόντα πέντε (5) τουλάχιστον από τα μέλη του και αποφασίζει για κάθε θέμα της ημερήσιας διάταξης. Αν δεν υπάρξει απαρτία, η συνεδρίαση επαναλαμβάνεται με την ίδια απαρτία σε δύο (2) ημέρες.
 - β. Οι αποφάσεις του λαμβάνονται με φανερή ψηφοφορία και με απόλυτη πλειοψηφία των

παρόντων μελών. Σε περίπτωση ισοψηφίας υπερισχύει η ψήφος του Προέδρου ή του νόμιμου αναπληρωτή του.

- γ. Ειδικά για τις αποφάσεις του Δ.Σ. στην περίπτωση διαγραφής μέλους της εταιρείας απαιτείται ειδικά αυξημένη απαρτία του Δ.Σ. η οποία ορίζεται στην παρουσία επτά (7) τουλάχιστον μελών.
- Οι αποφάσεις του Δ.Σ. καταχωρούνται με ευθύνη του Γενικού Γραμματέα σε ειδικό βιβλίο πράξεων του Δ.Σ. που τηρείται γι' αυτό το λόγο, χρονολογούνται, αριθμούνται και υπογράφονται από όλα τα παρόντα στη συνεδρίαση μέλη, ισχύουν δε από και με την υπογραφή τους από αυτά.
- Στις αρχαιρεσίες που γίνονται κάθε δύο (2) χρόνια για την ανάδειξη των τακτικών μελών του Δ.Σ., η Γ.Σ. εκλέγει τρία (3) αναπληρωματικά μέλη του Δ.Σ. που δεν έχουν ανάμειξη στις εργασίες του Δ.Σ. Σε περίπτωση αποχώρησης μέλους του Δ.Σ. λόγω θανάτου, παραίτησης ή παύσης του, το μέλος αναπληρώνεται από το πρώτο κατά σειρά αναπληρωματικό μέλος.
- Σε περίπτωση παραίτησης Προέδρου, Αντιπροέδρου, Γενικού Γραμματέα, Ειδικού Γραμματέα ή Ταμία από το αξίωμά του, το Δ.Σ. εκλέγει νέο με ταξύ των μελών του.
- Σε περίπτωση εξάντλησης των αναπληρωματικών, η θέση του Δ.Σ. παραμένει κενή και συμπληρώνεται στην πρώτη Γ.Σ. με απόφασή της, από τους υπόλοιπους υποψηφίους, που πήραν τις περισσότερες ψήφους στις εκλογές. Αν ο κατάλογος των υποψηφίων εξαντληθεί, ή δεν υπάρχουν άλλοι υποψήφιοι, τότε προκηρύσσεται Γ.Σ. αρχαιρεσιών Δ.Σ.
- Ο Πρόεδρος μπορεί για λογαριασμό του Δ.Σ. να υποβάλλει ομαδική παραίτησή του σε έκτακτη Γ.Σ. που συγκαλείται ειδικά για το σκοπό αυτό, η οποία αποφασίζει για την αποδοχή ή όχι της παραίτησης του Δ.Σ. Σε περίπτωση αποδοχής της παραίτησης, ορίζεται νέα Γ.Σ. για εκλογή νέου Δ.Σ.
- Μέλος του Δ.Σ. που απουσιάζει αδικαιολόγητα από τρεις (3) τουλάχιστον συνεχείς συνεδριάσεις του, αποβάλλει την ιδιότητά του με απόφαση του Δ.Σ. και αντικαθίσταται σύμφωνα με την παραγρ. 9 του παρόντος άρθρου.

Άρθρο 9

Πρόεδρος-Αντιπρόεδρος

Ο Πρόεδρος του Διοικητικού Συμβουλίου:

1. Προεδρεύει στις συνεδριάσεις του Δ.Σ.
2. Εκπροσωπεί το Σωματείο ενώπιον των Δικαστηρίων και κάθε άλλης αρχής και γενικά στις

συναλλαγές με τρίτους, υπογράφει συμβόλαια και αξιόγραφα κάθε είδους και συνομολογεί δάνεια.

3. Συντάσσει τα θέματα της ημερήσιας διάταξης του Δ.Σ.
4. Συγκαλεί το Δ.Σ.
5. Εισηγείται τη λήψη κάθε πρόσφορου μέτρου, που αφορά στην πρόοδο του Σωματείου ή στην υλοποίηση του σκοπού του.
6. Με ειδική κάθε φορά εξουσιοδότηση από το Δ.Σ. προσλαμβάνει ή απολύει το προσωπικό του Σωματείου.
7. Υπογράφει με το Γενικό Γραμματέα όλα τα έγγραφα που αποστέλλει το Δ.Σ.
8. Εκδίδει αντίγραφα των πράξεων του Δ.Σ. ή των Γ.Σ.
9. Προεδρεύει στη Συντακτική Επιτροπή.

Ο Αντιπρόεδρος αναπληρώνει τον Πρόεδρο για κάθε αρμοδιότητά του σε περίπτωση κωλύματος ή απουσίας του. Τον Αντιπρόεδρο σε περίπτωση κωλύματος ή απουσίας του αναπληρώνει ένα από τα μέλη του Δ.Σ. που ορίζεται ειδικά γι' αυτό από το Δ.Σ.

Άρθρο 10

Γενικός Γραμματέας-Ειδικός Γραμματέας

Ο Γενικός Γραμματέας

1. Συντάσσει και συνυπογράφει με τον Πρόεδρο του Δ.Σ. τα πρακτικά του Δ.Σ.
2. Συνυπογράφει με τον Πρόεδρο τα διάφορα έγγραφα.
3. Διεξάγει την αλληλογραφία του Σωματείου.
4. Έχει την ευθύνη των βιβλίων του Σωματείου, πλην των διαχειριστικών και του ταμείου, κρατάει το αρχείο και φυλάσσει τη σφραγίδα του Σωματείου.
5. Συμμετέχει στη Συντακτική Επιτροπή.

Ο Ειδικός Γραμματέας αναπληρώνει το Γενικό Γραμματέα σε περίπτωση κωλύματος ή απουσίας του.

Άρθρο 11

Ταμίας

Ο Ταμίας:

1. Έχει την ευθύνη του ταμείου, τηρεί όλα τα διαχειριστικά βιβλία και στοιχεία του Σωματείου, υπογράφει κάθε έγγραφο σχετικό με την οικονομική διαχείριση και ελέγχεται από την Ελεγκτική Επιτροπή για την καλή διαχείριση της περιουσίας του Σωματείου.
2. Εισπράττει κάθε έσοδο του Σωματείου και υπογράφει τις σχετικές διπλότυπες αποδείξεις.

3. Εκτελεί τις διάφορες πληρωμές με βάση τα νόμιμα δικαιολογητικά.
4. Κάθε δαπάνη που ξεπερνάει το ποσό των 10.000 δρχ. αναπροσαρμοζόμενο με απόφαση της Γ.Σ. γίνεται ύστερα από απόφαση του Δ.Σ.
5. Υποβάλλει κάθε μήνα συνοπτική κατάσταση εσόδων και εξόδων στο Δ.Σ. και είναι υποχρεωμένος να καταθέτει σε Τράπεζα ποσά ανώτερα των 10.000 δρχ.
6. Στην Τράπεζα οι καταθέσεις θα γίνονται στο όνομα του Σωματείου. Η ανάληψη των χρημάτων που έχουν κατατεθεί γίνεται με απόφαση του Δ.Σ., το οποίο μπορεί να δίνει κάθε φορά εντολή για την ανάληψή τους σε ένα ή περισσότερα μέλη του.

Άρθρο 12 **Ειδικές Επιτροπές**

Το Δ.Σ. προβαίνει στη σύσταση ειδικών Επιτροπών αποτελούμενων κατά την κρίση του από απλά μέλη του Σωματείου και μέλη του Δ.Σ., στις οποίες αναθέτει την οργάνωση και διεκπεραίωση ειδικών και ρητά καθοριζόμενων σκοπών του Σωματείου, όπως π.χ. Συντακτική Επιτροπή του Επιστημονικού Περιοδικού της εταιρείας, Επιτροπή επαφής με αλλοδαπούς επιστήμονες κ.λπ., Επιτροπή Οργανώσεων συνεδρίων ή άλλων συναφών προς τους σκοπούς της εταιρείας εκδηλώσεων. Οι επιτροπές αυτές συγκροτούνται σε σώμα και συντάσσουν κανονισμό εσωτερικής λειτουργίας, τον οποίο εγκρίνει το Δ.Σ.

Άρθρο 13 **Ελεγκτική Επιτροπή**

1. Η Ελεγκτική Επιτροπή αποτελείται από τρία (3) τακτικά μέλη και δύο (2) αναπληρωματικά.
2. Η Ελεγκτική Επιτροπή συνέρχεται τακτικά μια (1) φορά το χρόνο πριν από την ετήσια Τακτική Γ.Σ., και έκτακτα όσες φορές κρίνει αναγκαίο, με πρωτοβουλία του πρώτου εκλεγμένου, ο οποίος ασκεί καθήκοντα προεδρεύοντα. Στην τακτική συνεδρίασή της συντάσσει κατατοπιστική έκθεση για τη διαχείριση του Σωματείου, που γράφεται σε ειδικό βιβλίο, και υποβάλλεται υποχρεωτικά για έγκριση στην τακτική Γ.Σ., μετά την έκθεση των πεπραγμένων.

Άρθρο 14

Η απόκτηση από το Σωματείο ακίνητων ή κινητών σημαντικής αξίας από επαχθή αιτία, γίνεται

πάντοτε μετά από έγκριση της Γ.Σ. Η εκμετάλλευση της περιουσίας του Σωματείου δεν μπορεί σε καμιά περίπτωση να συνεπάγεται την ανάμιξη της εταιρείας σε κερδοσκοπική επιχείρηση ή τη λήψη προμήθειας κατά τη διενέργεια πράξεων εκμετάλλευσης της περιουσίας της.

Άρθρο 15 **Τροποποίηση Καταστατικού και Διάλυση του Σωματείου**

1. Για την τροποποίηση του Καταστατικού και τη διάλυση του Σωματείου αποφασίζει η Γ.Σ. των μελών.
2. Η Γ.Σ. αποφασίζει για τροποποίηση του Καταστατικού και διάλυση του Σωματείου με απαρτία 51% των ταμειακά τακτοποιημένων μελών και πλειοψηφία 3/4 των παρόντων.

Άρθρο 16

Η περιουσία του Σωματείου σε περίπτωση διάλυσής του πηγαίνει στο Ιατρικό Τμήμα του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Άρθρο 17

Το Σωματείο έχει σφραγίδα στρογγυλή που φέρει περιφερειακά τις λέξεις «ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ AIDS» και στο κέντρο την εικόνα του ιού.

Άρθρο 18

Το Σωματείο γίνεται μέλος Διεθνούς Ομοσπονδίας, Εταιρείας ή άλλης Ένωσης εφόσον αποφασίσει γι' αυτό η Γ.Σ.

Άρθρο 19

Κάθε τι που δεν προβλέπεται από το παρόν Καταστατικό ρυθμίζεται σύμφωνα με το πνεύμα του και από τις σχετικές διατάξεις του Αστικού Κώδικα και από τους Νόμους.

Άρθρο 20

Το παρόν καταστατικό, αποτελούμενο από 20 άρθρα, αποτελεί τροποποίηση του ισχύοντος καταστατικού και εγκρίθηκε από την Καταστατική Γενική Συνέλευση στις 22 Φεβρουαρίου 1993 και θα ισχύει από τη χρονολογία της δικαστικής απόφασης που θα το εγκρίνει.

Το πιο πάνω καταστατικό εγκρίθηκε με την υπ' αριθ. 3198/1993 απόφαση του Πολυμελούς Πρωτοδικείου Α.

Τροποποίηση Καταστατικού Αριθμός απόφασης 6531/2006

Το Μονομελές Πρωτοδικείο Αθηνών αποτελούμενο από το δικαστή Ιωάννη Ναυπλιώτη, Έμμισθο Δικαστικό Πάρεδρο, τον οποίο όρισε ο Πρόεδρος του Τριμελούς Συμβουλίου της Διοικήσεως του Πρωτοδικείου και τη Γραμματέα Σταυρούλα Λεβέντη.

Συνεδρίασε δημόσια στο ακροατήριό του στις 20-11-2006 για να δικάσει την υπόθεση:

Του αιτούντος Σωματείου με την επωνυμία «ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ AIDS», που εδρεύει στην Αθήνα, όπως εκπροσωπείται νόμιμα, το οποίο εκπροσωπήθηκε διά της πληρεξουσίου της δικηγόρου, Ελένης Παπαευαγγέλλου.

Το αιτούν ζητεί να γίνει δεκτή η από 24-07-2006 αίτησή του, η οποία κατατέθηκε στη Γραμματεία του Δικαστηρίου τούτου με αριθμό κατάθεσης 6130/2006, προσδιορίστηκε για τη δικάσιμο που αναφέρεται στην αρχή της παρούσας και γράφτηκε στο πινάκιο.

Κατά τη συζήτηση της υπόθεσης η πληρεξούσια δικηγόρος του αιτούντος, ανέπτυξε τους ισχυρισμούς του και ζήτησε να γίνουν δεκτά όσα αναφέρονται στις προτάσεις του.

Αφού μελέτησε τη δικογραφία σκέφτηκε κατά νόμο

Η διάταξη του άρθρου 91 ΑΚ επιτρέπει στο καταστατικό να ορίζει δυνατότητα αντιπροσώπευσης στα μέλη. Δεν επιτρέπεται, όμως, αντιπροσώπευση αν δεν παρέχεται τέτοια δυνατότητα από το καταστατικό. Στο καταστατικό συνήθως ορίζεται αν η αντιπροσώπευση μέλους στη Γ.Σ. θα γίνει από άλλο μέλος ή και από πρόσωπο που δεν είναι μέλος. Η δυνατότητα αντιπροσώπευσης στη Γ.Σ. γεννά ζήτημα που αναφέρεται στο αν και πώς το αντιπροσωπευόμενο μέλος θα υπολογιστεί στην απαρτία. Το σχετικό ζήτημα αμφισβητείται. Κατά μία άποψη που μπορεί να χαρακτηριστεί ως αυστηρή, η απαρτία υπολογίζεται κατά κεφαλές παρόντων και όχι κατά ψήφους (βλ. ΕιρΑμαρ 209/1972, ΝοΒ 1972, 1498 και Καρακατσάνη στην ΕρμΑΚ, άρθρο 97 αρ. 13). Κατά την άποψη αυτή, οι αντιπροσωπευόμενοι δεν υπολογίζονται στο σχηματισμό απαρτίας. Στην ουσία, τότε η αντιπροσώπευση του απουσιάζοντος μέλους έχει αξία μόνο στην περίπτωση που θα σχηματιστεί προηγουμένως απαρτία από άλλα μέλη οπότε και μόνο το απολειπόμενο μέλος θα μπορεί να ψηφίσει μέσω του αντιπροσώπου του. Κατά την άποψη αυτή, η

αντιπροσώπευση έχει αξία μόνο στην ψηφοφορία. Ορθότερη, όμως, πρέπει να θεωρηθεί η αντίθετη άποψη την οποία δέχεται και το Δικαστήριο τούτο, κατά την οποία ο αντιπροσωπευόμενος πρέπει να υπολογίζεται και στο σχηματισμό της απαρτίας. Υπέρ της άποψης αυτής συνηγορεί εν πρώτοις το γράμμα της ΑΚ 91 που δεν περιέχει κανένα περιορισμό στην εξουσία αντιπροσώπευσης του απόντος μέλους. Ο μη συνυπολογισμός στην απαρτία του απόντος, αλλά αντιπροσωπευόμενου μέλους, διαμορφώνει μία έννοια περιτετμημένης αντιπροσώπευσης. Προσθέτως, τονίζεται ότι υπό την αντίθετη άποψη δημιουργείται αιφνιδιασμός των μελών που επιθυμούν να παραστούν στη Γ.Σ. και να ψηφίσουν μέσω αντιπροσώπου. Μετά τη ματαίωση της Γ.Σ. θα πληροφορούνται ότι η διάλυση της Γ.Σ. οφείλεται σε έλλειψη απαρτίας, η οποία δεν κατέστη δυνατό να σχηματιστεί γιατί δεν συνυπολογίστηκαν και αυτοί (αντιπροσωπευόμενοι) (βλ. Αθ. Κρητικό, Όρια νόμιμης λειτουργίας συλλογικών οργάνων σωματείων, συνδικαλιστικών οργανώσεων και συνεταιρισμών, εκδ. 1994, §§257 επ., σελ. 63 επ.). Στην προκειμένη περίπτωση, το αιτούν σωματείο ζητεί, με την υπό κρίση αίτησή του, να εγκριθεί η τροποποίηση του καταστατικού του που ψηφίστηκε από τη Γενική Συνέλευση των μελών του και να εγγραφεί η τροποποίηση αυτή στο δημόσιο βιβλίο σωματείων, που τηρείται στο Δικαστήριο τούτο. Με αυτό το περιεχόμενο και αίτημα, η αίτηση αρμοδίως εισάγεται ενώπιον του Δικαστηρίου τούτου (άρθρα 739, 740§1 και 787 ΚπολΔ) κατά τη διαδικασία της εκούσιας δικαιοδοσίας, είναι δε νόμιμη, στηριζόμενη στις διατάξεις των άρθρων 12 του Συντάγματος, 79, 80, 81, 84, 99 ΑΚ και 107 εισΝΑΚ. Πρέπει, επομένως, να ερευνηθεί περαιτέρω κατ' ουσίαν.

Το αιτούν νόμιμα προσκομίζει τα ακόλουθα έγγραφα: 1) το από 20-07-2006 αντίγραφο του πρακτικού της από 03-07-2006 Γενικής Συνέλευσής του, από το οποίο προκύπτει ότι από το σύνολο των 49 ταμειακώς τακτοποιημένων μελών του, παρέστησαν τα 34, εκ των οποίων τα 10 μέσω αντιπροσώπου σύμφωνα με το άρθρο 4§4 του ισχύοντος καταστατικού, τα οποία και ομόφωνα ενέκριναν τις υπό έγκριση τροποποιήσεις του ισχύοντος καταστατικού, πληρούνται επομένως οι προϋποθέσεις των άρθρων 99 σε συνδ. με 91 Α.Κ και των άρθρων 15 σε συνδ. με 4§4 του ισχύοντος καταστατικού για την απαιτούμενη απαρτία και πλειοψηφία, σύμφωνα με την ως άνω νομική σκέψη, 2) το από 20-07-2006 αντίγραφο του από 13-02-2004

πρακτικού του Δ.Σ του αιτούντος σωματείου, το οποίο περιέχει τον Πίνακα μελών του Διοικητικού Συμβουλίου, 3) το υπ' αριθμ. 2294/21-11-2006 πιστοποιητικό της Γραμματέας του Πρωτοδικείου από το οποίο προκύπτει η αναγνώριση του σωματείου καθώς και η έγκριση της τροποποίησης του καταστατικού του με την υπ' αριθμ. 3999/1988 απόφαση του Πολυμελούς Πρωτοδικείου Αθηνών, 4) την υπ' αριθμ. 4176/1987 απόφαση του Πολυμελούς Πρωτοδικείου Αθηνών με την οποία αναγνωρίστηκε σωματείο, 5) την υπ' αριθμ. 3999/1988 απόφαση του Πολυμελούς Πρωτοδικείου Αθηνών με την οποία εγκρίθηκε η τροποποίηση του καταστατικού του, 6) την υπ' αριθμ. 3198/1993 απόφαση του Μονομελούς Πρωτοδικείου Αθηνών με την οποία εγκρίθηκε η τροποποίηση του καταστατικού του, 7) το ισχύον από 22-02-1993 καταστατικό και 8) το από 03-06-2006 μετά τις τροποποιήσεις που έγιναν στο καταστατικό του σωματείου, που αποτελείται από 20 άρθρα.

Από τα ανωτέρω έγγραφα προκύπτει ότι τηρήθηκαν όλες οι προϋποθέσεις που τάσσει ο νόμος για την τροποποίηση των άρθρων 4 (μέλη), 7 (γενική συνέλευση), 8 (διοικητικό συμβούλιο), 11 (ταμίας), 16 (τύχη της περιουσίας του σωματείου σε περίπτωση διάλυσής του) του καταστατικού του αιτούντος σωματείου, το οποίο αναγνωρίστηκε με την υπ' αριθμ. 4176/1987 απόφαση του Πολυμελούς Πρωτοδικείου Αθηνών και καταχωρήθηκε στο δημόσιο βιβλίο σωματείων του δικαστηρίου με αριθμό μητρώου 15802, τροποποιήθηκε δε το καταστατικό αυτού και η τροποποίηση αυτού εγκρίθηκε με την υπ' αριθμ. 3999/1988 απόφαση

του Πολυμελούς Πρωτοδικείου Αθηνών, κατόπιν δε τροποποιήθηκε και πάλι το καταστατικό αυτού και η τροποποίηση αυτού εγκρίθηκε με την υπ' αριθμ. 3198/1993 απόφαση του Μονομελούς Πρωτοδικείου Αθηνών. Περαιτέρω, προκύπτει ότι το νέο καταστατικό περιέχει τα στοιχεία που προβλέπονται με ποινή ακυρότητας από τη διάταξη του άρθρου 80 ΑΚ ο δε σκοπός και η λειτουργία του σωματείου και μετά τις τροποποιήσεις που έγιναν στο καταστατικό, εξακολουθούν να μην αντίκειται στους νόμους, την ηθική και γενικά τη δημόσια τάξη. Κατ' ακολουθία των ανωτέρω, πρέπει η αίτηση να γίνει δεκτή και ως ουσιαστικά βάσιμη και να διαταχθούν όσα ορίζονται στις διατάξεις των άρθρων 81§1, 84 ΑΚ και 11§2 ν.δ. 4114/1960 περί Ταμείου Νομικών.

Για τους λόγους αυτούς

Δέχεται την αίτηση.

Διατάσσει: α) τη δημοσίευση περίληψης του τροποποιημένου καταστατικού του σωματείου με την επωνυμία «ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ AIDS», που εδρεύει στην Αθήνα, σε μία ημερήσια εφημερίδα, που εκδίδεται στην Αθήνα, καθώς και στο Δελτίο Δικαστικών Δημοσιεύσεων του Ταμείου Νομικών, η οποία (περίληψη) πρέπει να περιέχει τα ουσιώδη στοιχεία του καταστατικού και β) την εγγραφή των τροποποιήσεων του καταστατικού στο δημόσιο βιβλίο σωματείων, που τηρείται στο Δικαστήριο τούτο.

Κρίθηκε, αποφασίστηκε και δημοσιεύθηκε σε έκτακτη δημόσια συνεδρίαση στο ακροατήριό του στην Αθήνα στις 19 Δεκεμβρίου 2006.