Ιατρικά Χρονικά

Βορειοδυτικής Ελλάδας

Περιοδικό της Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας

Σεπτέμβριος 2010 - Τόμος 6 - Τεύχος 2

IATRIKA CHRONIKA NORTH-WESTERN GREECE

Journal of the Medical and Surgical Society of Corfu

September 2010 - Volume 6 - Number 2

ΙΑΤΡΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ Β.Δ. ΕΛΛΑΔΟΣ

Ιατρική Εκδοση της Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας

Διοικητικό Συμβούλιο
Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας
Περίοδος 2008-2011

Πρόεδρος: Μ. Μάνδυλα-Κουσουνή
Αντιπρόεδρος: Α. Γεωργόπουλος
Γραμματέας: Χ. Κουρή-Μπάμπαλη
Ταμίας: Κ. Χριστοδούλου
Εφορος: Μ. Βασιλείου

Επιτροπή σύνταξης

Πρόεδρος:
Μίλτος Βασιλείου, Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας.

Μέλη:
Μαρία Μάνδυλα-Κουσουνή
Αντώνης Γεωργόπουλος
Χριστίνα Κουρή-Μπάμπαλη
Καλλίνικος Χριστοδούλου
Ευστάθιος Κουλουρίδης
Διονύσιος Κάντας
Νίκος Δελλαπόρτας
Κάρμελος Τσίλιας
Ελένη Κούστα
Γιάννης Αλαμάνος
Παρασκευή Χρίστου
Μιχάλης Τζιλιάνος
Αγαθή Σπιτιέρη
Βασιλική Φατούρου-Πούλου
Γεώργιος Πανουσάκης

Εκδότης:
Μαρία Μάνδυλα

Επιμελητής Εκδοσης:
Γεώργιος Πανουσάκης

Η διεύθυνση μας στο Internet είναι:
http://www.ixek.gr
e-mail: info@ixek.gr

Υπέυθυνος Τυπογραφείου – Ανάτυπα
"ΤΥΠΟΕΚΔΟΤΙΚΗ"
Αλυκές Ποταμού – Κέρκυρα
Τηλ.26610 37755, Fax:26610 27273

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ: ΦΕΚ1926/Β/18.09.2007

ISSN:1108-4910

Σημείωμα σύνταξης

Συνάδελφοι

Κρατάτε στα χέρια σας το δεύτερο τεύχος των Ιατρικών Χρονικών Βορειοδυτικής Ελλάδος για την τρέχουσα χρονιά 2010. Ελπίζουμε, ότι η ύλη, που παρατίθεται θα ικανοποιήσει τις γνωστικές σας απαιτήσεις.
Είναι ιδιαίτερα σημαντικό, ότι στο τρέχον τεύχος φιλοξενούνται εργασίες -κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες και ανασκοπήσεις-, που έχουν εκπονηθεί από συναδέλφους εργαζόμενους στην Κέρκυρα και που αναφέρονται σε δουλειά τους στο Κερκυραϊκό χώρο, κύρια τον Νοσοκομειακό αλλά όχι μόνον. Για το περιοδικό, η συχνή παρουσίαση τέτοιων εργασιών είναι ζήτημα υψηλής προτεραιότητας και ικανοποίησης. Ασφαλώς, το περιοδικό παραμένει ανοικτό για δημοσίευση εργασιών από όλο τον Ελληνικό Ιατρικό κόσμο και όχι μόνον.
Κάνουμε ξεχωριστή αναφορά στο ιστορικό σημείωμα, που ο φίλος και εκλεκτός συνάδελφος Δημήτρης Πλουμπίδης, αναπληρωτής καθηγητής Ψυχιατρικής είχε την καλοσύνη να μας στείλει για δημοσίευση. Πρόκειται για την παρουσίαση σημαντικής και πρωτοπόρου για τα χρόνια της εργασία (έκθεση πεπραγμένων) του τότε (στα χρόνια της κατοχής) Επιστημονικού Διευθυντή του Ψυχιατρείου, Παναγιώτη Ζη, γνωστού και για την ευρύτερη κοινωνική του δραστηριότητα στον Κερκυραϊκό χώρο.
Να επαναλάβουμε κλείνοντας -όσο κι' αν είναι μονότονο- ότι η επιτυχία του περιοδικού είναι απόλυτα και μονοσήμαντα εξαρτημένη από την προθυμία των συναδέλφων του χώρου της Υγείας για την παρουσίαση της δουλειάς τους. Παράκληση για την τήρηση των οδηγιών προς τους συγγραφείς, Δημοσιεύονται σε κάθε τεύχος του περιοδικού και υπάρχουν στην ηλεκτρονική διεύθυνση: http://www.ixek.gr. Η εξαρχής προσαρμογή στην αναγκαία μορφοποίηση διευκολύνει αφάνταστα το έργο της συντακτικής επιτροπής.
Περιμένουμε την συμμετοχή σας για το επόμενο τακτικό τεύχος του περιοδικού μέχρι τις 30 Νοεμβρίου 2010.

Για την συντακτική επιτροπή
Μίλτος Π. Βασιλείου

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

για το περιοδικό «Ιατρικά Χρονικά Β.Δ. Ελλάδος»

Τα «ΙΑΤΡΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ Β.Δ. ΕΛΛΑΔΑΣ» είναι το επίσημο επιστημονικό όργανο της «Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας» και σκοπό έχει τη συνεχή και υπεύθυνη ενημέρωση των ιατρών της Β.Δ. Ελλάδας και των Επτανήσων σε θέματα που αφορούν το σύνολο των ιατρικών ειδικοτήτων. Για το σκοπό αυτό δέχεται άρθρα βασικής έρευνας, κλινικά, κλινικοεργαστηριακά, επιδημιολογικά ή άλλης φύσεως που αφορούν όλες τις ιατρικές ειδικότητες (κλινικές και εργαστηριακές). Τα άρθρα μπορούν να εμπίπτουν στις παρακάτω κατηγορίες:

Ενημερωτικά άρθρα: Αφορούν θέματα όπου υπάρχουν πρόσφατες εξελίξεις, ενεργό ερευνητικό ενδιαφέρον και πολλές φορές αντικρουόμενες απόψεις. Υποβάλλονται στο περιοδικό κατόπιν συνεννόησης ή πρόσκλησης από τη Συντακτική Επιτροπή. Η έκτασή τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 5-10 δακτυλογραφημένες σελίδες και οι βιβλιογραφικές παραπομπές τις 20. Για τις βιβλιογραφικές παραπομπές συγγραμμάτων απαιτούνται ο τίτλος του συγγράμματος, ο εκδοτικός οίκος, ο αριθμός έκδοσης, η χρονολογία έκδοσης, ο τίτλος του κεφαλαίου και οι συγκεκριμένες σελίδες αναφοράς.

Ανασκοπήσεις: Γράφονται από έναν ή δύο συγγραφείς διαφορετικής όμως ειδικότητας που είναι ιδιαίτερα γνώστες του θέματος ώστε να προσφέρουν πλήρη υπεύθυνη και ουσιαστική ενημέρωση. Καλύπτουν το θέμα συνολικά και διαχρονικά με ιδιαίτερη βέβαια έμφαση στα νεότερα δεδομένα. Η έκταση δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 15 - 25 δακτυλογραφημένες σελίδες και οι βιβλιογραφικές παραπομπές τις 60.

Πρωτότυπες εργασίες: Εχουν πειραματικό, κλινικό, κλινικό - εργαστηριακό ή επιδημιολογικό χαρακτήρα. Η έκταση τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 12 δακτυλογραφημένες σελίδες και οι βιβλιογραφικές παραπομπές τις 30. Η δομή των πρωτότυπων εργασιών είναι η παρακάτω: Περίληψη αυτοτελής ως 200 λέξεις που περιλαμβάνει το σκοπό, τη μεθοδολογία, τα κυριότερα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα. Μια βραχεία Εισαγωγή που περιέχει τα τελευταία δεδομένα του θέματος και το σκεπτικό που οδήγησε στην περαιτέρω διερεύνηση. Το Υλικό και οι Μέθοδοι της μελέτης. Τα Αποτελέσματα και τη Συζήτηση όπου περιλαμβάνονται και τα συμπεράσματα της μελέτης.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: Σ' αυτές περιγράφονται σπάνιες κλινικές εικόνες ή περιπτώσεις με ενδιαφέρον από άποψη εκδήλωσης, διαγνωστικής προσπέλασης ή αντιμετώπισης. Η έκτασή τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 8 δακτυλογραφημένες σελίδες και οι βιβλιογραφικές παραπομπές τις 15. Η δομή τους περιλαμβάνει Περίληψη, σύντομη Εισαγωγή, Περιγραφή της Περίπτωσης και βραχεία Συζήτηση.

Γράμματα προς τον εκδότη: Περιλαμβάνουν σχόλια, κριτική ή απαντήσεις σε ήδη δημοσιευμένα άρθρα τού περιοδικού ή πολύ βραχεία ανάλυση προκαταρκτικών αποτελεσμάτων με ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Η έκτασή τους δεν μπορεί να υπερβαίνει τις 3-4 δακτυλογραφημένες σελίδες συμπεριλαμβανομένων 3-4 βιβλιογραφικών παραπομπών.

Οδηγίες για τη σύνταξη των χειρογράφων: Τα άρθρα που υποβάλλονται για κρίση πρέπει να είναι γραμμένα στη νεοελληνική δημοτική με μονοτονικό σύστημα. Ο φιλόλογος διορθωτής του περιοδικού έχει το δικαίωμα για γλωσσικές τροποποιήσεις χωρίς να αλλοιώνει το ύφος του συγγραφέα. Οι εργασίες πρέπει να αποστέλλονται σε τρία αντίγραφα, δακτυλογραφημένα με διπλό διάστημα και περιθώρια στις δύο πλευρές.

Οι εξής ενότητες αρχίζουν σε καινούργια σελίδα. Η σελίδα τίτλου που περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων στην ονομαστική, το ίδρυμα από που προέρχεται, την επιστημονική εκδήλωση που πιθανόν ανακοινώθηκε, το ίδρυμα ή οργανισμό απ' όπου πιθανόν χρηματοδοτήθηκε η σχετική έρευνα, το όνομα, την πλήρη διεύθυνση και τηλέφωνα του συγγραφέα με τον οποίο γίνεται η αλληλογραφία. Η σελίδα της περίληψης που συμπεριλαμβάνει 3 - 7 λέξεις κλειδιά. Το κείμενο της εργασίας. Η σελίδα της περίληψης στην αγγλική που περιλαμβάνει και τα ονόματα των συγγραφέων, το ίδρυμα απ' όπου προέρχεται η εργασία και τις λέξεις κλειδιά στην αγγλική. Η σελίδα με τις ευχαριστίες προς πρόσωπα, ιδρύματα κλπ. Οι βιβλιογραφικές παραπομπές. Η σελίδα με τους υπότιτλους των εικόνων, οι πίνακες και οι εικόνες. Οι πίνακες αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς και έχουν βραχύ επεξηγηματικό τίτλο του περιεχομένου τους και τις συντμήσεις που τυχόν εμφανίζονται στο κάτω μέρος. Τα σχήματα πρέπει να είναι άριστης ποιότητας υπό μορφή φωτογραφιών ή πρωτοτύπων. Στην πίσω, επιφάνεια του σχήματος πρέπει να υπάρχει ο αριθμός, ένδειξη του πάνω μέρους και ένδειξη της εργασίας στην οποία ανήκει π.χ. το όνομα του πρώτου συγγραφέα. Πίνακες και σχήματα πρέπει να στέλλονται σε τριπλούν.

Βιβλιογραφικές παραπομπές: Ακολουθείται το σύστημα Vancouver. Στο κείμενο παρατίθενται υπό μορφή αριθμού με την σειρά που εμφανίζονται. **Στην βιβλιογραφία εμφανίζονται όλες οι παραπομπές και μόνο αυτές με τον αριθμό που έχουν στο κείμενο**. Στα αρχικά των συγγραφέων και στις συντμήσεις δεν μπαίνουν τελείες. Τα ονόματα των συγγραφέων χωρίζονται με κόμμα. Οι συντμήσεις των περιοδικών γίνονται με βάση το Index Medicus.

Παράδειγμα βιβλιογραφικών παραπομπών: Αρθρο δημοσιευμένο σε περιοδικό: Stewaret JF, Tattersall MH, Woods RL et. al. Unkown primary adenocarcinoma: incidence of over-investigation and natural history. Br Med J 1979; 1Q 1530 - 1533.

Οι εργασίες που υποβάλλονται για κρίση προς δημοσίευση στα «Ιατρικά Χρονικά Β.Δ. Ελλάδος» συνοδεύονται από ένα γράμμα που δηλώνει ότι τα αποτελέσματα δεν έχουν δημοσιευθεί σε άλλο περιοδικό ή δεν βρίσκονται υπό κρίση για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό και ότι όλοι οι συγγραφείς συμφωνούν για πιθανή δημοσίευση στα «Ιατρικά Χρονικά Β.Δ. Ελλάδος». Εφόσον η εργασία εκπληρώνει όλες τις παραπάνω οδηγίες, αποστέλλεται από τη Συντακτική Επιτροπή σε δύο από τους κριτές του περιοδικού. Ανάλογα με την κρίση, η εργασία απορρίπτεται ή γίνεται δεκτή χωρίς μεταβολές ή δεκτή με μεταβολές σύμφωνα με τις υποδείξεις των κριτών. Οταν η εργασία τυπωθεί αποστέλλεται δοκίμιο για διορθώσεις στους συγγραφείς. Διορθώσεις που επιτρέπονται αφορούν μόνο τυπογραφικά λάθη. Οποιαδήποτε άλλη διόρθωση δεν γίνεται δεκτή. Επίσης συμπληρώνεται από τους συγγραφείς έγγραφο παραγγελίας ανατύπων.

Οι εργασίες που δημοσιεύονται στα «Ιατρικά Χρονικά Β.Δ. Ελλάδος» αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του περιοδικού. Η αναδημοσίευση, μερική ή ολική, επιτρέπεται μόνο μετά από γραπτή άδεια της Συντακτικής Επιτροπής.

ΙΑΤΡΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ Β.Δ. ΕΛΛΑΔΟΣ

Ιατρική Εκδοση της Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ:

97 Εισαγωγή της νευροενδοσκόπησης στην Παιδονευροχειρουργική στην Ελλάδα
Τρ. Μπούρας, Σπ. Σγούρος

104 Εκτίμηση επιπέδου εμβολιαστικής κάλυψης των μαθητών της περιοχής του Κ.Υ. Αγ. Αθανασίου Κέρκυρας
Τ. Σπίγγου, Π. Τζάνου, Α. Μπρεγκόβα

108 Καρκίνωμα in situ της ουροδόχου κύστεως
Θ. Αρβανιτάκης

121 "Παρουσίαση περιστατικών που χειρουργήθηκαν στο Γενικό Νοσοκομείο Κέρκκυρας για κατάγματα τύπου Barton την πενταετία 2004-2009. Αποτελέσματα και συμπεράσματα"
Σπ. Καρδακάρης, Δ. Μάνδηλας, Β. Σταυρακόπουλος, Στ. Ζάκκας, Δ. Κάντας, Χρ. Σκούρτης, Απ. Δήμου, Κ. Κοντοστάνος, Β. Καρδακάρης

126 Πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με στενώσεις των καρωτίδων
Δ. Χριστόπουλος

133 Ικτερος στην εγκυμοσύνη
Αλ. Αλεξοπούλου

144 Ασθενής 67 ετών με οξεία κοιλία και υπεζωκοτική συλλογή
Ηλ. Παπανικολάου

149 Τα επίπεδα λεπτίνης και γκρελίνης ορού ως πραγματικοί παράγοντες ανταπόκρισης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και στεάτωση ήπατος
Χρ. Παυλίδης, Γ. Πανουτσόπουλος, Ντ. Τηνιακού, Σ. Κουτσουνάς, Ι. Βλαχογιάννης, Ειρ. Ζουμπούλη - Βαφειάδη

163 Ανάγκες διασύνδεσης της ψυχικής με την γενική υγεία
Α. Κατσαρός

168 Ογκος αριστερής κοιλίας με ασυνήθη φυσική ιστορία
Χρ. Καρδάμης

174 Αποφρακτικό σύνδρομο απνοιών-υποπνοιών κατά τον ύπνο (Σ.Α.Υ.Υ.): Επιδημιολογία - συμπτώματα - συνέπειες
Ειρ. Αυλωνίτη, Μ. Κούγιας, Φ. Καψιμάλης, Γ. Βαρουχάκης, Μ. Π. Βασιλείου, Π. Κ. Μπεχράκης

183 Η ιστορία του ειδικού προστατικού αντιγόνου
Ε. Κουτσιαρής, Α. Οικονόμου, Ε. Πουλάκου-Ρεμπελάκου

187 Εκθεση πεπραγμένων του Δημοσίου Ψυχιατρείου της Κέρκυρας το 1941, από τον τότε Διευθυντή Παναγιώτη Ζη
Δημ. Ν. Πλουμπίδης

Ανασκόπηση

Εισαγωγή της νευροενδοσκόπησης στην Παιδονευροχειρουργική στην Ελλάδα

Τριαντάφυλλος Μπούρας,
Σπυρίδων Σγούρος

Β' Παν. Νευροχειρουργική Κλινική,
Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Επικοινωνία
Σ. Σγούρος, MD, FRCS(SN)
Επ. Καθηγητής Νευροχειρουργικής
Β' Παν. Νευροχειρουργική Κλινική
Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
Ρίμινι 1, Χαϊδάρι 124 62, Αθήνα

Τηλ: 210-5831000
Φαξ: 210-5832229
e-mail: sgouros@med.uoa.gr

Σκοπός: Η νευροενδοσκόπηση αποτελεί ένα ιδιαίτερα χρήσιμο εργαλείο για τη χειρουργική ορισμένων παθήσεων του εγκεφάλου. Συγκεκριμένα χρησιμοποιείται για την πραγματοποίηση τρίτης κοιλιοστομίας σε περιπτώσεις αποφρακτικού υδροκεφάλου και ως υποβοήθηση για την εξαίρεση όγκων ενδοκοιλιακών ή της βάσης του κρανίου (πχ κρανιοφαρυγγίωμα). Η ενδοσκοπική νευροχειρουργική έχει τις περισσότερες ενδείξεις στην παιδονευροχειρουργική. Παρουσιάζουμε τη σειρά ενδοσκοπικής παιδονευροχειρουργικής της Β' Νευροχειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Αττικό Νοσοκομείο.

Ασθενείς – μέθοδος: Από Απρίλιο 2008 έως Μάϊο 2010 πραγματοποιήθηκαν 15 νευροενδοσκοπήσεις σε 14 παιδιατρικούς ασθενείς. Επρόκειτο για 10 αγόρια και 4 κορίτσια. Η μέση ηλικία των παιδιών ήταν 5.6 έτη (2 μηνών – 17 ετών). Οι επεμβάσεις ήταν: τρίτη κοιλιοστομία σε 9 περιπτώσεις, μαρσιποποίηση αραχνοειδούς κύστης σε 4 περιπτώσεις, μία ενδοσκοπική αφαίρεση κρανιοφαρυγγιώματος και μία ενδοσκοπική αφαίρεση κολλοειδούς κύστης.

Αποτελέσματα: Η άμεση μετεγχειρητική έκβαση των ασθενών με τρίτη κοιλιοστομία ήταν άριστη. Ο μέσος χρόνος παραμονής στο νοσοκομείο μετεγχειρητικά ήταν 2 ημέρες. Κατά τη διάρκεια της απώτερης παρακολούθησης (μέσος χρόνος 16.3 μήνες), πέντε κοιλιοστομίες έπαψαν να λειτουργούν. Σε μία περίπτωση η διαδικασία επαναλήφθηκε με επιτυχία. Στις δύο περιπτώσεις ενδοσκοπικής αφαίρεσης όγκων, αυτή ήταν ολική και η μετεγχειρητική πορεία άριστη.

Συμπεράσματα: Η τρίτη κοιλιοστομία αποτελεί επέμβαση πρώτης εκλογής σε περιπώσεις αποφρακτικού υδροκεφάλου στα παιδιά. Η ενδοσκοπική αφαίρεση όγκων, όταν ενδείκνυται, και πραγματοποιείται από έμπειρο χειρουργό, έχει άριστα αποτελέσματα.

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια η ενδοσκόπηση χρησιμοποιείται για την εκτέλεση διαφόρων νευροχειρουργικών επεμβάσεων όλο και συχνότερα, και σε ορισμένες περιπτώσεις θεωρείται τεχνική πρώτης εκλογής. Η τεχνική έχει περιγραφεί από τις αρχές του 20ού αιώνα. Η πρόσφατη αναβίωση της χρήσης της ενδοσκόπησης οφείλεται κατά κύριο λόγο στην τεχνολογική πρόοδο, χάρη στην οποία κατέστη εφικτή η κατασκευή τεχνικών μέσων όπως οι πηγές ψυχρού φωτισμού, οι οπτικές ίνες και τα λεπτότατα εργαλεία ακριβείας που απαιτούνται για την πραγματοποίηση μιας ενδοσκοπικής επέμβασης.

Η συχνότερα πραγματοποιούμενη ενδοσκοπική επέμβαση είναι η ενδοσκοπική κοιλιοστομία τρίτης κοιλίας (Endoscopic Third Ventriculostomy – ETV) που τα τελευταία χρόνια έχει επικρατήσει ως θεραπεία πρώτης εκλογής σε ορισμένες κατηγορίες υδροκεφάλου[3 5]. Οι ενδείξεις της επέμβασης αυτής διαρκώς επεκτείνονται, καθώς δημοσιεύονται μελέτες που δικαιολογούν τη χρήση της σε παλαιότερα λιγότερο αποδεκτές περιπτώσεις[1 8]. Παράλληλα, η ενδοσκοπική τεχνική αποδεικνύεται πολύτιμη σαν υποβοηθητικό όργανο σε περιπτώσεις εξαιρέσεως όγκων εγκεφάλου, κυρίως κρανιοφαρυγγιωμάτων, ενδοκοιλιακών όγκων και αδενωμάτων υπόφυσης.

Η ETV είναι μια επέμβαση που τις περισσότερες φορές πραγματοποιείται από παιδονευροχειρουργούς. Αυτό συμβαίνει γιατί οι κυριότερες ενδείξεις της είναι ο αποφρακτικός υδροκέφαλος που εμφανίζεται κατά τη βρεφική ή παιδική ηλικία, και ο οποίος μπορεί να οφείλεται σε στένωση του υδραγωγού, να συνοδεύει άλλες καταστάσεις όπως η μυελομηνιγγοκήλη, να προκαλείται από όγκους του κωναρίου, των κοιλιών ή του οπισθίου βόθρου, παθήσεις που, όπως είναι γνωστό είναι συχνότερες στα παιδιά.

Η κατ' εξοχήν χρήση της μεθόδου στην παιδιατρική νευροχειρουργική έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη ιδιαίτερης εμπειρίας επ' αυτής από τους παιδονευροχειρουργούς, γεγονός που επεκτείνει τη χρήση της σε μεγάλο εύρος παιδονευροχειρουργικών περιστατικών[16]. Πρέπει να σημειωθεί ότι η επαρκής εκπαίδευση στην ενδοσκόπηση είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς πρόκειται για τεχνική με μεγάλη καμπύλη εκμαθήσεως, και σχετικά «απομονωμένη» από εκπαιδευτικής και τεχνικής άποψης, δεδομένων των σημαντικότατων διαφορών της ακόμα και από τη μικροσκοπική νευροχειρουργική. Αυτό το γεγονός αποτυπώνεται και σε μελέτες με τις οποίες διαπιστώνεται σημαντική συσχέτιση της επιτυχίας της ETV, του ποσοστού επαναστένωσης του στομίου και των επιπλοκών της επέμβασης με την εμπειρία του κέντρου ή του χειρουργού που πραγματοποίησε την επέμβαση[22]. Συνεπώς, η «συγκέντρωση» των περιστατικών σε ειδικά κέντρα, ιδιαίτερα δε σε παιδονευροχειρουργικά, θεωρείται μονόδρομος και έχει επικρατήσει στις Ευρωπαϊκές χώρες και τις ΗΠΑ[7].

Παρά τα παραπάνω, μέχρι πρόσφατα στην Ελλάδα δεν υπήρχε κέντρο παιδονευροχειρουργικής με εμπειρία στην πραγματοποίηση ενδοσκοπικών επεμβάσεων. Η μη ύπαρξη τέτοιου κέντρου έχει ως αποτέλεσμα αφενός να εφαρμόζονται σε ορισμένες περιπτώσεις υδροκεφάλου μέθοδοι που θεωρούνται πλέον λύσεις ανάγκης σε περίπτωση αποτυχίας της ETV, όπως η τοποθέτηση κοιλιοπεριτονϊκής παροχετευσης, αφετέρου να μην είναι δυνατόν να πραγματοποιηθούν πιο απαιτητικές επεμβάσεις που διευκολύνονται αρκετά με τη λελογισμένη χρήση του ενδοσκοπίου από έμπειρο χειρουργό, όπως για παράδειγμα η εξαίρεση ενδοκοιλιακών όγκων ή κρανιοφαρυγγιωμάτων. Το αποτέλεσμα αυτής της έλλειψης βαίνει εις βάρος του ασθενούς, και δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις παιδιατρικών ασθενών με υδροκέφαλο π.χ. λόγω στένωσης υδραγωγού, στους οποίους, ενώ υπάρχει απόλυτη ένδειξη για πραγματοποίηση ETV, τοποθετείται βαλβίδα με όλα τα γνωστά μειονεκτήματα της μεθόδου (λοιμώξεις, δυσλειτουργία, δια βίου εξάρτηση).

Περιγράφουμε μία σειρά νευροενδοσκοπικών επεμβάσεων, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν στο Π.Γ.Ν. «Αττικόν» από 2008 έως 2010 σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Μέθοδος

Ακολουθεί μια σύντομη περιγραφή της μεθόδου της τρίτης κοιλιοστομίας:

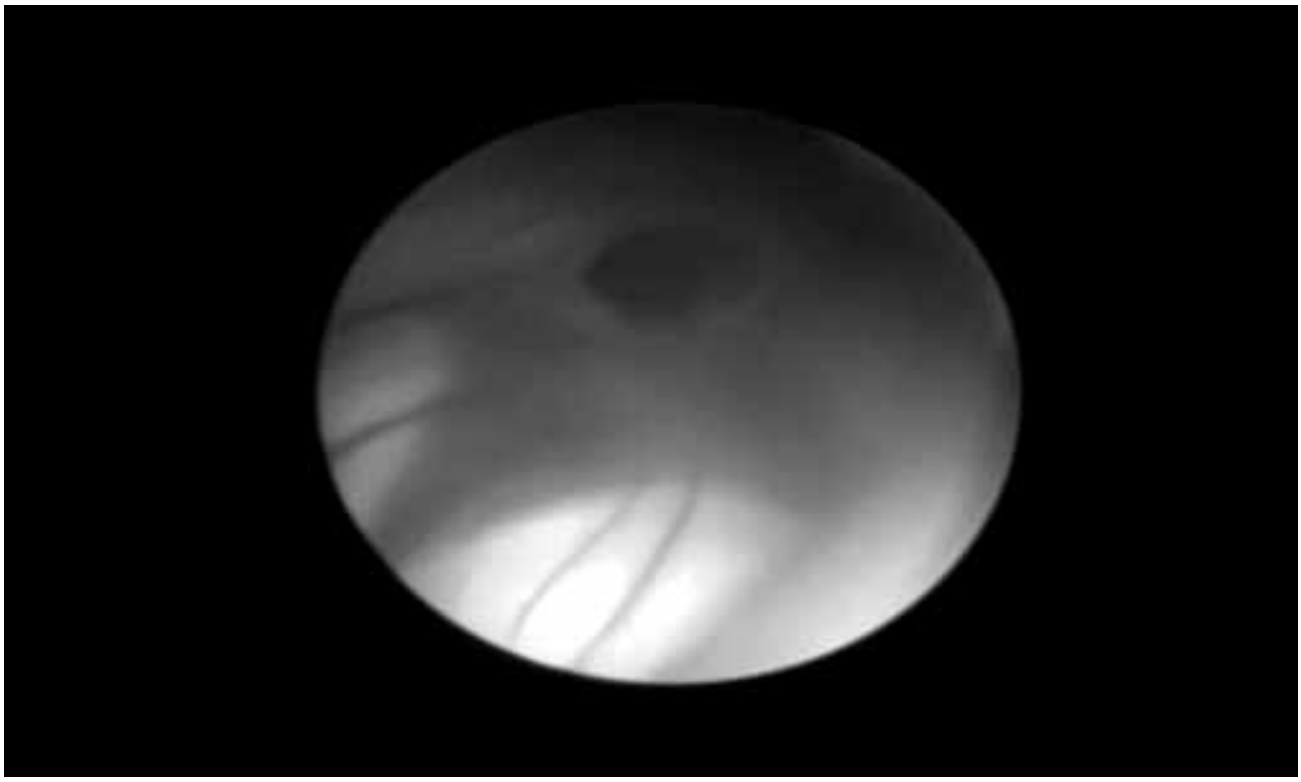
Με τον ασθενή σε ύπτια και το κεφάλι σε ουδέτερη θέση, πραγματοποιείται δερματική τομή μήκους 3 cm μπροστά από τη στεφανιαία ραφή, σε απόσταση 2.5 cm από τη μέση γραμμή. Κατόπιν πραγματοποιείται κρανιοανάτρηση. Διανοίγεται σημειακά η μήνιγγα και εισέρχεται το ενδοσκόπιο κάθετα στην επιφάνεια του εγκεφάλου.

Οταν διαπιστωθεί η είσοδος στην πλάγια κοιλία γίνεται προσπάθεια να εντοπιστεί το τρήμα Monro. Η διαδικασία αυτή διευκολύνεται από το γεγονός ότι τόσο το χοριοειδές πλέγμα, όσο και οι εμφανείς φλέβες (θαλαμοραβδωτή και φλέβα του διαφανούς διαφράγματος) καταλήγουν στο τρήμα.

Κατόπιν, δια του τρήματος, και με προσοχή για να αποφευχθεί ο τραυματισμός των ανωτέρω στοιχείων αλλά του πρόσθιου σκέλους της ψαλίδας, εισέρχεται το ενδοσκόπιο στην τρίτη κοιλία. Το επόμενο βήμα συνίσταται στην αναγνώριση των αντομικών δομών του εδάφους της τρίτης κοιλίας, και συγκεκριμένα των μαστίων, του κολπώματος της χοάνης και του υπερχιασματικού κολπώματος, το οποία είναι ορατά με το άκαμπτο ενδοσκόπιο. Ακολουθεί η αναγνώριση των δομών που συχνότατα είναι ορατές πίσω από το, λεπτυμένο λόγω του υδροκεφάλου, έδαφος της κοιλίας. Πρόκειται για τη βασική αρτηρία, το απόκλιμα, τη ράχη του τουρκικού εφιππίου και τη γέφυρα.

Μετά από το στάδιο της αναγνώρισης, πραγματο-

ποιείται η κυρίως κοιλιοστομία στο έδαφος της τρίτης κοιλίας. Το σημείο που επιλέγεται είναι επί της μέσης γραμμής, μεταξύ μαστίων και αποκλίματος, πίσω από το κόλπωμα της χοάνης (Εικόνα 1). Πρέπει να σημειωθεί ότι σε περιπτώσεις χρονίου υδροκεφάλου το έδαφος της τρίτης κοιλίας μπορεί να είναι πεπαχυσμένο και γλοιωτικό, με αποτέλεσμα να μη διακρίνονται οι δομές. Σε αυτήν την περίπτωση απαιτείται μεγάλη εμπειρία και το σημείο της στομίας εντοπίζεται συνήθως σε ελαφρώς υπέρχρωμη περιοχή πίσω από το κόλπωμα της χοάνης.



Εικόνα 1
Διεγχειρητική εικόνα ληφθήσα κατά τη διάρκεια ενδοσκοπικής κοιλιοστομίας τριτης κοιλίας. Διακρίνεται η στομία-οπή στο έδαφος της τρίτης κοιλίας, μπροστά από τα μαστία

Η κοιλιοστομία πραγματοποιείται με τη χρήση ειδικής μονοπολικής διαθερμίας. Ακολουθεί η εισαγωγή του μπαλονιού τύπου Fogarty, στο οποίο εισάγεται αέρας έτσι ώστε να διευρυνθεί η στομία. Κατόπιν το μπαλόνι αποσύρεται και ακολουθεί έκπλυση μέχρι να διαπιστωθεί ότι τυχόν μικροαιμορραγία έχει σταματήσει. Το ενδοσκόπιο αποσύρεται και η επέμβαση ολοκληρώνεται με τη συρραφή του δέρματος.

Αποτελέσματα

Στη Β' Νευροχειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο «Αττικό» Νοσοκομείο, από τον Απρίλιο 2008 μέχρι τον Μάϊο 2010 έχουν πραγματοποιηθεί 15 νευροενδοσκοπήσεις σε 14 παιδιατρικούς ασθενείς. Επρόκειτο για 10 αγόρια και 4 κορίτσια. Ενα από τα αγόρια, υπεβλήθη σε επανεπέμβαση (κοιλιοστομία τρίτης κοιλίας), λόγω όψιμης συγκλήσεως της στομίας 12 μήνες μετά την πρώτη επέμβαση. Η μέση ηλικία των παιδιών ήταν 5.6 έτη (2 μηνών – 17 ετών).

Συγκεκριμένα, οι επεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν ήταν: κοιλιοστομία τρίτης κοιλίας σε 9 ασθενείς, μαρσιποποίηση αραχνοειδούς κύστης σε 4 ασθενείς (δύο με κύστεις μέσου βόθρου, μία οπισθίου βόθρου και μία κύστη στην περιοχή του τετραδύμου πετάλου), ενδοσκοπική αφαίρεση κρανιοφαρυγγιώματος σε έναν ασθενη και ενδοσκοπική αφαίρεση κολλοειδούς κύστης σε έναν ασθενή. Η αιτιολογία του υδροκεφάλου στους ασθενείς στους οποίους έγινε κοιλιοστομία τρίτης κοιλίας ήταν στένωση του υδραγωγού του Sylvius σε 4 ασθενείς, σύνδρομο Dandy-Walker σε 1 ασθενή, όγκος οπισθίου βόθρου σε 1 ασθενή (μετά την αφαίρεση του όγκου), όγκος θαλάμου σε 1 ασθενή (σε συνδυασμό με βιοψία του όγκου) και όγκος στελέχους σε 2 ασθενείς (σε συνδυασμό με βιοψία του όγκου).

Η άμεση μετεγχειρητική έκβαση των ασθενών ήταν άριστη, αφού δεν υπήρχαν μείζονες επιπλοκές. Θνητότητα και μόνιμη νευρολογική νοσηρότητα δεν παρουσιάστηκαν. Σε μία περίπτωση υπήρξε μικρή διεγχειρητική αιμορραγία εντός της αραχνοειδούς κύστης, χωρίς αυτό να επηρεάσει την έκβαση. Ελάσσονες επιπλοκές όπως εμπύρετο, παρατεταμένοι έμετοι, καθυστέρησαν σε τρείς περιπτώσεις την έξοδο του ασθενούς. Η μέση

μετεγχειρητική παραμονή στο νοσοκομείο ήταν 2.5 μέρες μετά από τρίτη κοιλιοστομία.

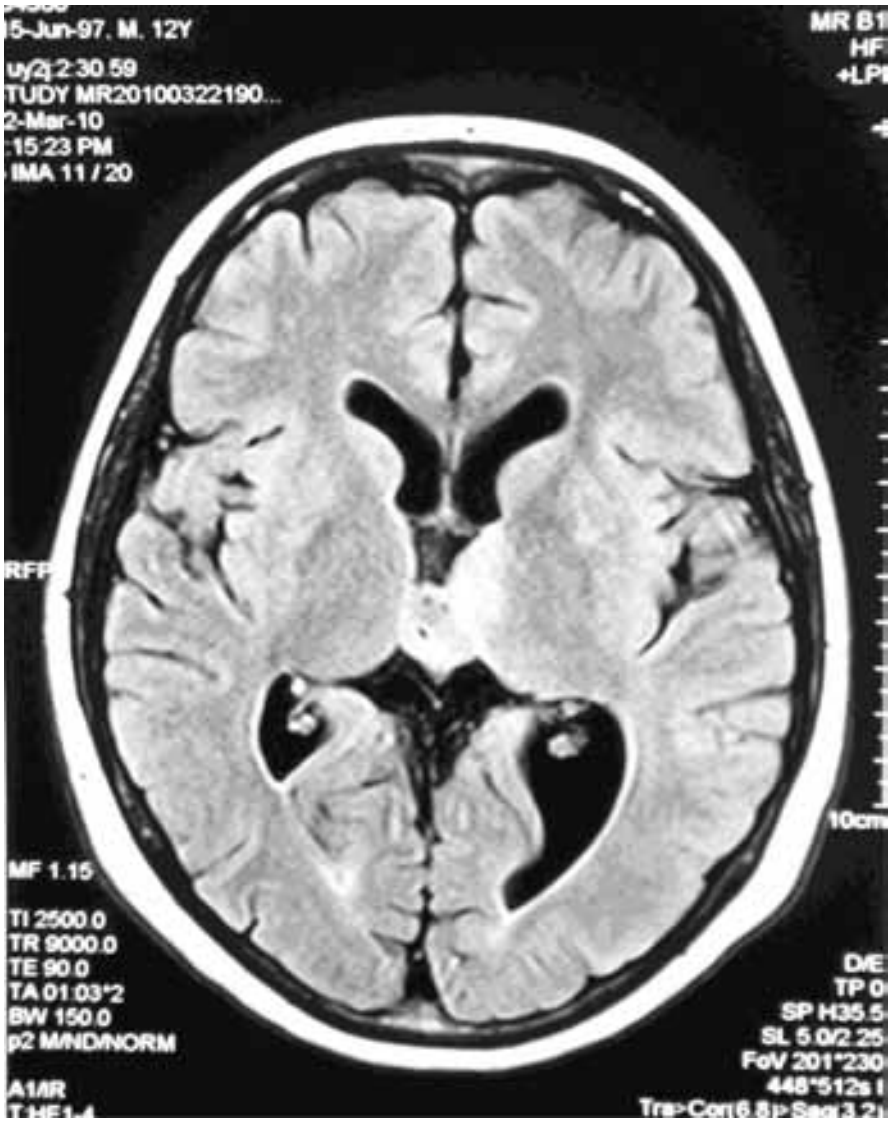
Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών είναι 16.3 μήνες (2 – 27 μήνες). Σε αυτή τη χρονική περίοδο, ο επανέλεγχος συνίσταται σε κλινική και απεικονιστική (MRI) εκτίμηση (Εικόνα 2). Σε 5 περιπτώσεις (3 υδροκέφαλος, 2 αραχνοειδείς κύστεις) κρίθηκε ότι η στομία έπαψε να λειτουργεί ενωρίς μετεγχειρητικά (χρόνος: 0.5, 1.5, 2, 2 και 3 μήνες αντιστοίχως) . Σε όλους αυτούς τους ασθενείς τοποθετήθηκε βαλβίδα παροχετεύσεως ΕΝΥ. Σε μία περίπτωση, όπως αναφέρθηκε, υποτροπίασαν τα συμπτώματα του ασθενούς που οφείλονταν σε αποφρακτικό υδροκέφαλο, ένα έτος μετά την κοιλιοστομία. Η MRI δεν κατέδειξε ροή ΕΝΥ δια της στομίας και ο ασθενής υπεβλήθη σε επανάληψη της κοιλιοστομίας, με καλύτερα αποτελέσματα. Κατά την δεύτερη εγχείρηση διαπιστώθηκε ότι η κοιλιοστομία είχε πλήρως επουλωθεί.

Αναφορικά με τους δύο ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ενδοσκοπική εξαίρεση όγκων, αυτή αποδείχθηκε ότι ήταν πλήρης με τη μετεγχειρητική MRI εγκεφάλου. Και αυτοί οι ασθενείς είχαν άριστη μετεγχειρητική πορεία.

Συζήτηση

Οι ενδείξεις της νευροενδοσκόπησης διαρκώς αυξάνονται, καθώς συσσωρεύεται η χειρουργική εμπειρία και επεκτείνεται η χρήση της σε περιπτώσεις που μέχρι σήμερα εφαρμοζόταν αποκλειστικά η «ανοικτή» χειρουργική[3, 8].

Η βασικότερη ένδειξη είναι η αντιμετώπιση αποφρακτικού υδροκεφάλου με την πραγματοποίηση τρίτης κοιλιοστομίας. Η τρίτη κοιλιοστομία αποτελεί σήμερα τη θεραπεία πρώτης εκλογής του υδροκεφάλου που οφείλεται σε στένωση υδραγωγού[9], καθώς και του υδροκεφάλου που συνοδεύει όγκους κωναρίου και τρίτης κοιλίας, σε παιδιά και ενήλικες[18, 19]. Πέρα από αυτό, εφαρόζεται συχνά και σε αποφρακτικούς υδροκεφάλους άλλης αιτιολογίας, για τους οποίους τα ποσοστά επιτυχίας της μεθόδου είναι μεν μικότερα, αλλά τα πλεονεκτήματά της έναντι της κοιλιοπεριτοναϊκής παροχέτευσης την καθιστούν



Εικόνα 2

Μαγνητική Τομογραφία παιδιού με υδροκέφαλο, μετά επιτυχή κοιλιοστομία τρίτης κοιλίας. Α (επάνω): Εγκάρσια Τ-1 ακολουθία, στην οποία διακρίνεται εξωφυτικό όγκος στο θάλαμο (αστροκύττωμα βαθμού Ι), ο οποίος αποφράσσει το οπίσθιο τμήμα της τρίτης κοιλίας, προκαλώντας υδροκέφαλο. Β (κάτω): Οβελιαία Τ-2 ακολουθία. Διακρίνεται χαμηλό σήμα στο έδαφος της τρίτης κοιλίας, μπροστά από την βασική αρτηρία, το οποίο οφείλεται στην ροή του ΕΝΥ δια της κοιλιοστομίας.

προτιμητέα[11]. Τέτοιες περιπτώσεις είναι ο μεθαιμορραγικός και μεταλοιμώδης υδροκέφαλος, ο υδροκέφαλος που συνυπάρχει με μηνιγγομυελοκήλη, καθώς και ο υδροκέφαλος που συνοδεύει ορισμένα σύνδρομα όπως Chiari I και II, και Dandy Walker[12, 20, 23]. Τέλος, η τρίτη κοιλιοστομία μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε περίπτωση δυσλειτουργίας βαλβίδας που έχει τοποθετηθεί παλαιότερα για αντιμετώπιση αποφρακτικού υδροκεφάλου[11].

Η τρίτη κοιλιοστομία παρουσιάζει σχετικά μεγάλο εύρος ποσοστών επιτυχίας ανάλογα με ορισμένους παράγοντες, οι βασικότεροι από τους οποίους είναι η υποκείμενη παθολογία (όπως αναφέρεται παραπάνω) και η ηλικία του παιδιού, καθώς σε βρέφη μικρότερα του ενός έτους η πιθανότητα αποτυχίας είναι μεγαλύτερη[2,8]. Η αποτυχία της κοιλιοστομίας μπορεί να είναι πρώιμη, οπότε συνίσταται στην επιμονή της συμπτωματολογίας μετά το χειρουργείο, ή όψιμη, οπότε συνίσταται στην υποτροπή των συμπτωμάτων μετά από άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα[14]. Σε κάθε περίπτωση, η αποτυχία αυτή επιβεβαιώνεται συνήθως και απεικονιστικά, με τη βοήθεια μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου (MRI) και μέτρηση της ροής του ΕΝΥ δια της στομίας, που καταδεικνύει είτε τη σύγκλειση αυτής, είτε την ανοικτή μεν στομία, χωρίς όμως ροή ΕΝΥ.

Οι επιπλοκές της μεθόδου παρουσιάζονται σε ποσοστό 8% και η μόνιμη νευρολογική ή ορμονολογική νοσηρότητα είναι 2%[6, 15, 21], ενώ η θνητότητα είναι μικρότερη του 0.5%[4, 10]. Τα ποσοστά αυτά είναι συγκρίσιμα με τα αντίστοιχα της τοποθέτησης κοιλιοπεριτοναϊκής παροχέτευσης.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, γίνεται κατανοητό ότι σε περιπτώσεις με σαφή ένδειξη, η τρίτη κοιλιοστομία υπερέχει σαφώς της τοποθέτησης βαλβίδας, αφού δε δεσμεύει τον ασθενή με ένα υλικό που συνοδεύεται από υψηλό ποσοστό απώτερων επιπλοκών, οδηγώντας ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών σε επανεπεμβάσεις[3].

Η νευροενδοσκόπηση χρησιμοποιείται επίσης για τη χειρουργική θεραπεία αραχνοειδών κυστών, όταν αυτές αποδεικνύεται ότι πρέπει να αντιμετωπιστούν (σε περίπτωση δηλαδή συμπτωματικών κυστών με αντίστοιχα απεικονιστικά ευρήματα. Σε αυτήν την περίπτωση, διενεργείται ενδοσκόπησ της κύστης και μαρσιποποίηση αυτής, διάνοιξη δηλαδή ενός στομίου προς τη γειτνιάζουσα κατά περίπτωση δεξαμενή του υπαραχνοειδούς χώρου. Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου είναι ανάλογη της τρίτης κοιλιοστομίας, και τα πλεονεκτήματά της έναντι της τοποθέτησης παράκαμψης ΕΝΥ, προφανώς τα αντίστοιχα[17].

Οι παραπάνω ενδείξεις της ενδοσκόπησης αφορούν κυρίως τον παιδιατρικό πληθυσμό, καθώς οι περισσότερες περιπτώσεις συγγενούς αποφρακτικού υδροκεφάλου και συμπτωματικών ευμεγέθων αραχνοειδών κύστεων αποκαλύπτονται κατά την παιδική ηλικία, ενώ οι όγκοι του οπισθίου βόθρου είναι επίσης αναλογικά συχνότεροι στα παιδιά.

Η νευροενδοσκόπηση αποτελεί και πολύτιμο εργαλείο για τη πραγμτοποίηση βιοψιών, ή σε επιλεγμένες περιπτώσεις για την αφαίρεση όγκων του ΚΝΣ που εντοπίζονται είτε στις κοιλίες (πχ κολλοειδείς κύστεις, όγκοι του κωναρίου, επενδυμώματα των πλαγίων κοιλιών), είτε σε δυσπρόσιτες περιοχές όπως ο υπερεφιππιακός χώρος.

Η τελευταία περίπτωση περιλαμβάνει στους μεν ενήλικες κυριώς τα αδενώματα της υπόφυσης, στα δε παιδιά τα κρανιοφαρυγγιώματα, η εξαίρεση των οποίων διευκολύνται αρκετά με την ενδοσκοπική υποβοήθηση. Η προσπέλαση που χρησιμοποιείται είναι η διασφηνοειδική, και το ενδοσκόπιο χρησιμοποιείται για να επιτρέψει την όραση σε δυσπρόσιτα σημεία του όγκου[13].

Πρέπει να σημειωθεί ότι η χρήση του ενδοσκοπίου ως εργαλείου καλύτερης όρασης κατά την εξαίρεση ενός όγκου πρέπει να γίνεται με προσοχή, ειδικά όταν αναμένεται αιμορραγία, η οποία, ακόμα και όταν είναι μικρής κλίμακας, δυσχεραίνει σε μεγάλο βαθμό τη διαδικασία, και η αιμόσταση δεν είναι πάντα εφικτή. Επίσης, η χρήση του ενδοσκοπίου απαιτεί εξοικείωση που αποκτάται με την πραγματοποίηση σημαντικού αριθμού επεμβάσεων. Για αυτούς τους λόγους είναι προφανές ότι η νευροενδοσκόπηση πρέπει να παγματοποιείται μόνο από χειρουργούς με σημαντική σχετική εμπειρία[22].

Summary

Introduction of pediatric neuroendoscopy in Greece

T. Bouras, S. Sgouros

Objective: Neuro-endoscopy is a useful tool regarding surgery of various brain pathologies. It is used for the realization of third ventriculostomy in cases of obstructive hydrocephalus and in order to assist the excision of intraventricular tumours and of tumours of the cranial base (i.e. craniopharyngiomas). Endoscopic neurosurgery is mo often indicated in pediatric patients. We present the series of pediatric neuro-endoscopies of the 2nd Department of Neurosurgery of the University of Athens, in "Attikon" Hospital.

Patients and methods: Fifteen neuro-endoscopic procedures have been performed on 14 patients (10 male and 4 female). Mean age was 5.6 years (2 months – 17 years). The procedures consisted in third ventriculostomy in 9 cases, marsipialization of arachnoid cyst in 4 cases, one endoscopic excision of craniopharyngioma and one endoscopic excision of a colloid cyst of the third ventricle.

Results: The immediate post-operative outcome of patients undergone third ventriculostomy was excellent. The mean post-operative hospital stay was 2 days. During follow-up (mean duration 16.3 months), five ventriculostomies failed. In one case the patient was re-operated (third ventriculostomy) with a good result. In the two cases of endoscopic tumour removal, this was total and the neurological outcome was excellent.

Conclusions: Third ventriculostomy is the first choice treatment in cases of pediatric obstructive hydrocephalus. Endoscopic tumour removal, when indicated and performed by an experienced neurosurgeon, has excellent results.

Βιβλιογραφία

1. Baykan N, Isbir O, Gercek A, Dagcnar A, Ozek MM. Ten years of experience with pediatric neuroendoscopic third ventriculostomy: features and perioperative complications of 210 cases. J Neurosurg Anesthesiol 2005;17(1):33-7.
2. Brockmeyer D, Abtin K, Carey L, Walker ML. Endoscopic third ventriculostomy: an outcome analysis. Pediatr Neurosurg 1998;28(5):236-40.
3. de Ribaupierre S, Rilliet B, Vernet O, Regli L, Villemure JG. Third ventriculostomy vs ventriculoperitoneal shunt in pediatric obstructive hydrocephalus: results from a Swiss series and literature review. Childs Nerv Syst 2007;23(5):527-33.
4. Drake J, Chumas P, Kestle J, Pierre-Kahn A, Vinchon M, Brown J, et al. Late rapid deterioration after endoscopic third ventriculostomy: additional cases and review of the literature. J Neurosurg 2006;105(2 Suppl):118-26.
5. Drake JM, Kulkarni AV, Kestle J. Endoscopic third

ventriculostomy versus ventriculoperitoneal shunt in pediatric patients: a decision analysis. Childs Nerv Syst 2009;25(4):467-72.

6. Ersahin Y, Arslan D. Complications of endoscopic third ventriculostomy. Childs Nerv Syst 2008;24(8):943-8.
7. Garton HJ, Kestle JR, Cochrane DD, Steinbok P. A cost-effectiveness analysis of endoscopic third ventriculostomy. Neurosurgery 2002;51(1):69-77; discussion 77-8.
8. Gorayeb RP, Cavalheiro S, Zymberg ST. Endoscopic third ventriculostomy in children younger than 1 year of age. J Neurosurg 2004;100(5 Suppl Pediatrics):427-9.
9. Grunert P, Charalampaki P, Hopf N, Filippi R. The role of third ventriculostomy in the management of obstructive hydrocephalus. Minim Invasive Neurosurg 2003;46(1):16-21.
10. Hader WJ, Drake J, Cochrane D, Sparrow O, Johnson ES, Kestle J. Death after late failure of third ventriculostomy in children. Report of three cases. J Neurosurg 2002;97(1):211-5.
11. Hailong F, Guangfu H, Haibin T, Hong P, Yong C, Weidong L, et al. Endoscopic third ventriculostomy in the management of communicating hydrocephalus: a preliminary study. J Neurosurg 2008;109(5):923-30.
12. Hopf NJ, Grunert P, Fries G, Resch KD, Perneczky A. Endoscopic third ventriculostomy: outcome analysis of 100 consecutive procedures. Neurosurgery 1999;44(4):795-804; discussion 04-6.
13. Kadri H, Mawla AA. Endoscopy-assisted microsurgical total resection of craniopharyngioma in childhood. Minim Invasive Neurosurg 2006;49(6):369-72.
14. Kadrian D, van Gelder J, Florida D, Jones R, Vonau M, Teo C, et al. Long-term reliability of endoscopic third ventriculostomy. Neurosurgery 2005;56(6):1271-8; discussion 78.
15. Kurschel S, Ono S, Oi S. Risk reduction of subdural collections following endoscopic third ventriculostomy. Childs Nerv Syst 2007;23(5):521-6.
16. Navarro R, Gil-Parra R, Reitman AJ, Olavarria G, Grant JA, Tomita T. Endoscopic third ventriculostomy in children: early and late complications and their avoidance. Childs Nerv Syst 2006;22(5):506-13.
17. Oertel JM, Wagner W, Mondorf Y, Baldauf J, Schroeder HW, Gaab MR. Endoscopic Treatment of Arachnoid Cysts: A Detailed Account of Surgical Techniques and Results. Neurosurgery 2010.
18. Ray P, Jallo GI, Kim RY, Kim BS, Wilson S, Kothbauer K, et al. Endoscopic third ventriculostomy for tumor-related hydrocephalus in a pediatric population. Neurosurg Focus 2005;19(6):E8.
19. Ruggiero C, Cinalli G, Spennato P, Aliberti F, Cianciulli E, Trischitta V, et al. Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of hydrocephalus in posterior fossa tumors in children. Childs Nerv Syst 2004;20(11-12):828-33.
20. Sacko O, Boetto S, Lauwers-Cances V, Dupuy M, Roux FE. Endoscopic third ventriculostomy: outcome analysis in 368 procedures. J Neurosurg Pediatr 2010;5(1):68-74.
21. Santamarta D, Diaz Alvarez A, Goncalves JM, Hernandez J. Outcome of endoscopic third ventriculostomy. Results from an unselected series with noncommunicating hydrocephalus. Acta Neurochir (Wien) 2005;147(4):377-82; discussion 82.
22. Schroeder HW, Niendorf WR, Gaab MR. Complications of endoscopic third ventriculostomy. J Neurosurg 2002;96(6):1032-40.
23. van Beijnum J, Hanlo PW, Fischer K, Majidpour MM, Kortekaas MF, Verdaasdonk RM, et al. Laser-assisted endoscopic third ventriculostomy: long-term results in a series of 202 patients. Neurosurgery 2008;62(2):437-43; discussion 43-4.

Επιδημιολογική μελέτη

Εκτίμηση επιπέδου εμβολιαστικής κάλυψης των μαθητών της περιοχής του Κ.Υ. Αγ. Αθανασίου Κέρκυρας

Τατιάνα Σπίγγου*
Πασχαλιά Τζίνου**
Αλμίντα Μπρεγκόβα***

* Παιδίατρος επιμελήτρια Α' Κ.Υ. Αγ. Αθανασίου Κέρκυρας
** Επισκέπτρια υγείας Κ.Υ. Αγ. Αθανασίου Κέρκυρας
*** Ιατρός Κ.Υ. Αγ. Αθανασίου Κέρκυρας

Διεύθυνση για επικοινωνία
Τατιάνα Σπίγγου
Φιλαρμονικής 12 49100 Κέρκυρα
Τηλ.: 2663360305, 6973997196
tatianispigou@yahoo.gr

Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση του επιπέδου της εμβολιαστικής κάλυψης των μαθητών της περιοχής του Κ.Υ Αγ. Αθανασίου Κέρκυρας για ορισμένα εμβόλια. Η μελέτη έγινε με καταγραφή των εμβολιασμών από το «Βιβλιάριο Υγείας του Παιδιού» στους μαθητές τεσσάρων τάξεων του δημοτικού και της τρίτης τάξης γυμνασίου.

Αποτελέσματα: 1. Στα παιδιά του δημοτικού παρατηρήθηκε υψηλό επίπεδο εμβολιαστικής κάλυψης για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη και ηπατίτιδα Β, υψηλό για μηνιγγιτιδόκοκκο C κυρίως στις πρώτες τάξεις, χαμηλό για ηπατίτιδα Α ενώ η κάλυψη με τη δεύτερη δόση του εμβολίου ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας απέχει από το επιθυμητό κυρίως στην πρώτη τάξη
2. Στα παιδιά της τρίτης γυμνασίου παρατηρήθηκε υψηλό επίπεδο εμβολιαστικής κάλυψης για ηπατίτιδα Β, ιλαρά-ερυθρά-παρωτίτιδα και μηνιγγιτιδόκοκκο C, χαμηλό για ηπατίτιδα Α ενώ σε σημαντικό ποσοστό δεν είχε γίνει η αναμνηστική δόση Td. Πολύ μικρό ποσοστό κοριτσιών συμμετείχε στον εμβολιασμό κατά του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων
Συμπεράσματα: για τα εμβόλια που μελετήθηκαν, η εμβολιαστική κάλυψη των μαθητών της περιοχής του Κ.Υ Αγ. Αθανασίου βρέθηκε αντίστοιχη με εκείνη που καταγράφεται σε εθνικό επίπεδο. Υπάρχουν περιθώρια βελτίωσης των ποσοστών αυτών. Αξιοσημείωτη είναι η μικρή συμμετοχή των κοριτσιών της τρίτης γυμνασίου στον εμβολιασμό κατά του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων.

Λέξεις κλειδιά: εμβολιασμοί, καταγραφή εμβολιασμών, εμβολιαστική κάλυψη

Εισαγωγή

Οι εμβολιασμοί είναι ένα από τα αποτελεσματικότερα μέσα πρόληψης των ασθενειών και προάσπισης της δημόσιας υγείας[1]. Η καταγραφή των εμβολιασμών είναι ιδιαίτερα σημαντική και αποτελεί προϋπόθεση χάραξης στρατηγικών αποτελεσματικής παρέμβασης[2]. Η καταγραφή των εμβολιασμών με επίσκεψη στα σχολεία και έλεγχο των βιβλιαρίων υγείας έχει το πλεονέκτημα της αποτύπωσης του συνόλου των εμβολιασμών, που έχουν διενεργηθεί από κρατικούς φορείς και ιδιώτες παιδίατρους. Επιπρόσθετα, δίνει την δυνατότητα άμεσης παρέμβασης με γραπτή σύσταση προς τους γονείς στις περιπτώσεις που διαπιστώνονται ελλείψεις. Στην Ελλάδα πρόσφατα (2006) διενεργήθηκε «Εθνική μελέτη κατάστασης εμβολιασμού και συχνότητας φυματικής λοίμωξης στα παιδιά, 2006»[3].

Είναι προφανές, ότι χωρίς την καταγραφή τοπικών δεδομένων για το επίπεδο εμβολιαστικής κάλυψης δεν μπορούν να συναχθούν ασφαλή και ακριβή συμπεράσματα, ικανά να οδηγήσουν σε διαμόρφωση προτάσεων εμβολιαστικής πολιτικής. Εκτιμάται, ότι η καταγραφή της εμβολιαστικής κάλυψης των μαθητών στην περιοχή του Κ.Υ Αγ. Αθανασίου και η σύγκρισή τους με αυτά της εθνικής μελέτης μπορεί να αποτελέσει τη βάση για σχεδιασμό δράσεων με στόχο τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα των εμβολιασμών στην περιοχή.

Υλικό και μέθοδος

Κατά τη διάρκεια του σχολικού έτους 2008-2009 ελέγχθηκαν τα βιβλιάρια υγείας 614 μαθητών της πρώτης, δεύτερης, πέμπτης και έκτης τάξης των δημοτικών σχολείων Αγρού, Αυλιωτών, Βελονάδων, Βιρού, Δουκάδων, Καναλίων, Καρουσάδων, Καστελλάνων, Λακώνων, Λιαπάδων, Νυμφών και 38 μαθητών της τρίτης τάξης των γυμνασίων Αγρού και Καρουσάδων που βρίσκονται στην περιοχή του Κ.Υ. Αγ. Αθανασίου Κέρκυρας. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 117 μαθητές του δημοτικού σχολείου Αχαράβης περιοχής ευθύνης Κ.Υ. Αγίου Μάρκου.

Ελέγχθηκε η εμβολιαστική κάλυψη των παιδιών για: διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη, ηπατίτιδα Β, ιλαρά-ερυθρά-παρωτίτιδα, μηνιγγιτιδόκοκκο C, ηπατίτιδα Α, καθώς και η συμμετοχή των κοριτσιών της τρίτης γυμνασίου στον εμβολιασμό για τον ιό ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV). Σύμφωνα με το νέο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών[4], **οι μαθητές θεωρήθηκαν επαρκώς εμβολιασμένοι για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη όταν είχαν λάβει πέντε δόσεις εμβολίου οι μαθητές όλων των τάξεων του δημοτικού και και έξι δόσεις (η έκτη δόση ως Td ή TdaP/IPV) οι μαθητές της τρίτης γυμνασίου, για ηπατίτιδα Β όταν είχαν λάβει τρεις δόσεις εμβολίου, για ιλαρά-ερυθρά-παρωτίτιδα δύο δόσεις εμβολίου, για μηνιγγιτιδόκοκκο C μία δόση εμβολίου και για ηπατίτιδα Α δύο δόσεις εμβολίου**. Οσον αφορά το εμβόλιο κατά του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV), εκτιμήθηκε το ποσοστό των κοριτσιών της τρίτης γυμνασίου που είχαν εμβολιαστεί έναντι του ιού ανεξάρτητα από τον αριθμό των δόσεων που είχαν λάβει. Σε κάθε παιδί που διαπιστώθηκαν ελλείψεις, δόθηκαν γραπτές συστάσεις.

Αποτελέσματα

Από τα 206 παιδιά της πρώτης τάξης του συνόλου των δημοτικών που ελέγχθηκαν, το ποσοστό των επαρκώς εμβολιασμένων παιδιών για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη ήταν 89%, για ηπατίτιδα Β 96%, για ιλαρά-ερυθρά-παρωτίτιδα 68%, για μηνιγγιτιδόκοκκο C 94% και για ηπατίτιδα Α 57%. Από τα 174 παιδιά της δεύτερης τάξης του δημοτικού, το ποσοστό των επαρκώς εμβολιασμένων παιδιών για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη ήταν 93%, για ηπατίτιδα Β 95%, για ιλαρά-ερυθρά-παρωτίτιδα 80%, για μηνιγγιτιδόκοκκο C 93% και για ηπατίτιδα Α 55%. Από τα 163 παιδιά της πέμπτης τάξης του δημοτικού, το ποσοστό των επαρκώς επαρκώς εμβολιασμένων παιδιών για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη ήταν 93%, για ηπατίτιδα

Πίνακας 1

Ποσοστά επαρκώς εμβολιασμένων παιδιών ανά τάξη για τα εμβόλια διφθερίτιδας –τετάνου-κοκκύτη(DTP), ηπατίτιδας Β (HepB), ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας (MMR), μηνιγγιτιδόκοκκου C/συζευγμένο (MCVC), ηπατίτιδας Α (HepA).

ΤΑΞΗ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΙΔΙΩΝ	DTP (%)	HepB (%)	MMR (%)	MCVC (%)	HepA (%)
Α δημοτικού	206	89	96	68	94	57
Β δημοτικού	174	93	95	80	93	55
Ε δημοτικού	163	93	94	86	86	41
ΣΤ δημοτικού	188	95	94	89	86	35
Γ δημοτικού	38	74	97	92	90	50

Β 94%, για ιλαρά-ερυθρά-παρωτίτιδα 86%, για μηνιγγιτιδόκοκκο C 86% και για ηπατίτιδα Α 41%. Από τα 188 παιδιά της έκτης τάξης, το ποσοστό των επαρκώς εμβολιασμένων παιδιών για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη ήταν 95%, για ηπατίτιδα Β 94%, για ιλαρά-ερυθρά-παρωτίτιδα 89%, για μηνιγγιτιδόκοκκο C 86% και για ηπατίτιδα Α 35%.Από τα 38 παιδιά της τρίτης γυμνασίου, το ποσοστό των επαρκώς εμβολιασμένων παιδιών για διφθερίτιδα-τέτανο-κοκκύτη ήταν 74%, για ηπατίτιδα Β 97%, για ιλαρά-ερυθρά-παρωτίτιδα 92%, για μηνιγγιτιδόκοκκο C 90% και για ηπατίτιδα Α 50%. Τα παραπάνω αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Από τα 21 κορίτσια της τρίτης γυμνασίου που ελέγχθηκαν, ποσοστό 24% είχαν λάβει έστω μία δόση του εμβολίου κατά του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων.

Συζήτηση

Στους μαθητές του δημοτικού, διαπιστώνεται υψηλό επίπεδο εμβολιαστικής κάλυψης για το εμβόλιο έναντι διφθερίτιδας-τετάνου-κοκκύτη και ηπατίτιδας Β σε όλες τις ηλικίες. Το επίπεδο της εμβολιαστικής κάλυψης για το εμβόλιο έναντι ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας είναι σχετικά χαμηλό στα παιδιά της πρώτης δημοτικού και αυξάνει προοδευτικά στις επόμενες τάξεις. Φαίνεται να υπάρχει μία αδικαιολόγητη καθυστέρηση στη χορήγηση της δεύτερης δόσης του MMR, η οποία επισημαίνεται και στην Εθνική μελέτη εμβολιασμών στα παιδιά. Το επίπεδο της εμβολιαστικής κάλυψης για το εμβόλιο έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου C είναι υψηλό στα παιδιά των πρώτων δύο τάξεων του δημοτικού και σχετικά χαμηλότερο στα παιδιά των μεγαλύτερων τάξεων. Το επίπεδο της εμβολιαστικής κάλυψης για το εμβόλιο έναντι του ιού της ηπατίτιδας Α είναι χαμηλό σε όλες τις ηλικίες μια και το εμβόλιο μόλις πρόσφατα (Ιανουάριος 2008) εντάχθηκε στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών.

Στην τρίτη γυμνασίου, το δείγμα ήταν μικρό λόγω της απροθυμίας ή αμέλειας των εφήβων μαθητών να προσκομίσουν στο σχολείο το βιβλιάριο υγείας για έλεγχο. Στο δείγμα που μελετήθηκε, διαπιστώνεται υψηλό επίπεδο εμβολιαστικής κάλυψης για το εμβόλιο έναντι ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας, ηπατίτιδας Β και μηνιγγιτιδόκοκκου C. Το επίπεδο κάλυψης για το εμβόλιο έναντι ηπατίτιδας Α είναι χαμηλό. Σχετικά χαμηλό είναι το ποσοστό των παιδιών που έχει λάβει 6η δόση εμβολίου για διφθερίτιδα-τέτανο. Αυτό πιθανώς αιτιολογείται από την σύσταση του προηγούμενου εθνικού προγράμματος εμβολιασμών, όπου η δόση αυτή προβλεπόταν να χορηγείται στην ηλικία 14-16 χρόνων. Με δεδομένη τη δυσκολία τήρησης του χρονοδιαγράμματος εμβολιασμών από τους εφήβους[5], επισημαίνεται η αναγκαιότητα τήρησης από τους παιδίατρους της σύσταση που υπάρχει στο νέο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών για χορήγηση της 6ης δόσης Td σε ηλικία 11-12 χρόνων.

Εξαιρετικά μικρό είναι το ποσοστό των κοριτσιών της τρίτης γυμνασίου που είχαν λάβει μία ή περισσότερες δόσεις εμβολίου κατά του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων. Αν και το δείγμα είναι μικρό, είναι χαρακτηριστικό ότι το ίδιο δείγμα είχε λάβει το εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας Α, που όπως και το εμβόλιο έναντι HPV πρόσφατα εντάχθηκε στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών, σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό. Αν θεωρηθεί δεδομένη η αποδοχή του εμβολίου από την πλειονότητα των γονιών, όπως συμπεραίνεται σε πρόσφατη δημοσιευμένη εργασία από τον ελλαδικό χώρο[6], η παρατηρούμενη χαμηλή κάλυψη πρέπει να αποδοθεί σε ανεπαρκή ενημέρωση.

Συμπερασματικά, για τα εμβόλια που μελετήθηκαν, οι μαθητές της περιοχής του Κ.Υ. Αγ. Αθανασίου εμφανίζονται εμβολιασμένοι σε ποσοστά αντίστοιχα με αυτά που καταγράφονται σε εθνικό επίπεδο. Υπάρχουν περιθώρια βελτίωσης, ιδιαίτερα στην έγκαιρη κάλυψη των μαθητών της πρώτης δημοτικού με τη δεύτερη δόση του εμβολίου ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας, την χορήγηση της αναμνηστικής δόσης Td στους εφήβους και την αύξηση του επιπέδου εμβολιαστικής κάλυψης για ηπατίτιδα Α. Ιδιαίτερη σημασία πρέπει να δοθεί στην ενημέρωση των εφήβων κοριτσιών και των γονέων τους σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων.

Summary

Estimation of the school vaccination coverage rate concerning the Health Center of Ag. Athanasios area-Corfu

T. Spigou, P. Ginou, A. Bregova

This project attempts at recording the vaccination coverage among pupils in the area of Ag. Athanasios Health Center on Corfu island. There had been a previous checking of the pupils' Health booklets who attend classes of primary school and those who are in the 3rd class of High school. Results:1. pupils of primary school appear to be sufficiently vaccinated against diphtheria-tetanus-pertusis, hepatitis B and meningitis C. The coverage rate of hepatitis A was low. The coverage rate of the second dose of the vaccine against measles-mumps-rubella was rather disappointing especially as far as the 1st class pupils are concerned 2.as for the high-school students, a rather high level of the vaccination against hepatitis B, measles-mumps-rubella as well as meningitis C was noticed. This rate was low concerning the vaccine against hepatitis A. At the same time and in a lot of cases the booster dose of Td vaccine hadn't been done. Only a very low percentage

of the girls attending the 3rd class of high school had been vaccinated against human papillomavirus.

Βιβλιογραφία

1. Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition: p 1058.
2. Red Book 2009: 38-39 Immunization Active Immunization Record Keeping and Immunization Information System.
3. Παναγιωτόπουλος Τ., Γεωργακοπούλου Θ., Σταύρου Δ., Ντάνης Κ., Λάγγας Δ. Γεωργιάδου Λ., Βόβα Μ., Δεδούκου Ξ., Ηλιοδρομίτη Ζ., Κατερέλος Π., Μενέγας Δ., Μυλωνά Ε., Μυλωνά Φ., Οικονομάκος Δ., Γαναβά Μ., Γιαννακόπουλος Σ., Καβάκα Ν., Κούτης Α., Μπένος Α., Σπάλα Γ., Αντωνιάδου Ι.: Εθνική μελέτη κατάστασης εμβολιασμού και συχνότητας φυματικής λοίμωξης στα παιδιά, 2006 Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Αθήνα, Απρίλιος 2009.
4. Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγύης, Γενική Δ/νση Δημόσιας Υγιεινής, Τμήμα Επιδημιολογίας Νοσημάτων ΕγκύκλιοςΥ1/Γ.Π. 158238, 23/1/2008 Νέο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών.
5. Κωνσταντουλάκη Ε, Τσίτσικα Α, Ανδρή Ε, Τουνισσίδου Δ, Νάσσης Γ, Γεωργούλη Ε, Παπαευαγγέλου Β, Κωνσταντόπουλος Α Είναι εφικτή η τήρηση προγράμματος εμβολιασμών κατά την εφηβεία; 45ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο Χαλκιδική 25-27 Μαίου 2007 (τόμος περιλήψεων).
6. ΣακελλαροπούλουΑ, Καράντζα Μ, Αγορίτσα D, Αγορίτσα Σ, Σάρρα Α, Θεοδωρίδου Κ, .Χατζηχριστοδούλου Χ, Θεωδορίδου Μ. Πόσο ενήμεροι είναι οι γονείς για τη λοίμωξη και τον εμβολιασμό έναντι του HPV; Παιδιατρική 2009;72:293-301.

Ανασκόπηση

Καρκίνωμα in Situ της ουροδόχου κύστεως

Θωμάς Αρβανιτάκης

Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής
του ΠΑΟΝΑ, "Αγιος Σάββας"

Περίληψη: Ο καρκίνος της Ουροδόχου κύστεως είναι ο 4ος πιο συχνός καρκίνος στον άνδρα και ο 8ος πιο συχνός καρκίνος στη γυναίκα.

Το 75% των καρκίνων αυτών αφορά επιφανειακό καρκίνωμα σταδίου Τα, Tis, ή Τ1. Το καρκίνωμα in Situ της Ουροδόχου κύστεως μπορεί να εμφανισθεί είτε ως μεμονωμένος όγκος είτε να συνυπάρχει με κάποιο άλλο θηλωματώδη όγκο. Για τη διάγνωση του βασικά εργαλεία αποτελούν η κυστεοσκόπηση, η βιοψία και η κυτταρολογική ούρων. Η θεραπεία του απαιτεί μια μακροχρόνια παρακολούθηση λόγω των συχνών υποτροπών, της μεγάλης διηθητικής του ικανότητας και γενικά της απρόβλεπτης εξέλιξης της νόσου. Ακριβώς λόγω αυτών των χαρακτηριστικών του όγκου η ριζική κυστεκτομή υπήρξε μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 80 η ιδανική θεραπευτική προσέγγιση. Η εμφάνιση των φαρμάκων για ενδοκυστική έγχυση και ιδιαίτερα του BCG, άλλαξε ριζικά την θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση αυτού του καρκινώματος της Ουροδόχου κύστεως. Ετσι σήμερα, μετά την αρχική διουρηθρική εξαίρεση του όγκου, η ενδοκυστική έγχυση του BCG, θεωρείται η ιδανική θεραπεία. Παρά τη μακροχρόνια εμπειρία στη χρήση του BCG τα ιδανικά σχήματα χορήγησης του καθώς και η διάρκεια των προγραμμάτων συντήρησης δεν είναι ακόμη ξεκάθαρα και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες πάνω στο θέμα αυτό καθώς και στα νέα θεραπευτικά μέσα που έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια προκείμενου να καθορισθεί η ιδανική θεραπεία για το καρκίνωμα in Situ της Ουροδόχου κύστεως.

Λέξεις ευρετηριασμού: επιφανειακός καρκίνος της Ουροδόχου κύστεως, καρκίνωμα in Situ, BCG

Εισαγωγή-Επιδημιολογία

Ο καρκίνος της Ουροδόχου κύστεως είναι ο 4ος πιο συχνός καρκίνος στον άνδρα και ο 8ος πιο συχνός καρκίνος στη γυναίκα ενώ αποτελεί την 9η πιο συχνή αιτία θανάτου ανάμεσα σε όλα τα νεοπλάσματα. Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται στις ΗΠΑ περίπου 57. 000 νέες περιπτώσεις (32. 3 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους της καυκάσιας φυλής) καρκίνου της ουροδόχου κύστεως ενώ συμβαίνουν ετησίως 12.500 θάνατοι από αυτόν. Από τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται με καρκίνο Ουροδόχου κύστεως περίπου το 75% αυτών εμφανίζουν επιφανειακό καρκίνωμα (σταδίου Ta, T1 ή Cis), ενώ το 20% αφορά διηθητικούς καρκίνους και το 5% αφορά καρκίνους με μεταστάσεις κατά τη διάγνωση[1]. Μόνο το 10% των περιπτώσεων του Cis εμφανίζονται ως ένα μεμονωμένο εύρημα, ενώ το υπόλοιπο 90% ανευρίσκεται μαζί με κάποιο θηλωματώδη ή λοβωτό όγκο. Σε αυτούς τους ασθενείς η πιθανότητα εξέλιξης της νόσου σε διηθητική είναι από 42% έως 83% ενώ η πιθανότητα αυτή στους ασθενείς με μεμονωμένο Cis πέφτει σε 20% έως 34%[2]. Μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με cis δεν θα αναπτύξουν ποτέ διηθητική νόσο[3]. Ο Ridle et al βρήκε ότι η πιθανότητα ανάπτυξης διηθητικής νόσου σε ασθενείς με εντοπισμένο Cis είναι 8% ενώ σε ασθενείς με διάχυτο Cis η πιθανότητα αυτή αυξάνεται σε 78%[4].

Αλλά επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν τον καρκίνο της κύστεως αναφέρουν ότι αυτός εμφανίζεται συνήθως στις βιομηχανικά αναπτυγμένες χώρες (ΗΠΑ, Καναδάς, Ευρώπη) και λιγότερο στις χώρες της Ασίας και της Ν. Αμερικής όπου η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι 70% μικρότερη. Επίσης ο καρκίνος της ουροδόχου κύστες είναι περίπου διπλάσιος σε συχνότητα στους λευκούς από ότι στους μαύρους παρόλο που η μαύρη φυλή εμφανίζει μεγαλύτερα ποσοστά διηθητικού καρκίνου από ό,τι η λευκή φυλή[5]. Επίσης, η επίπτωση του είναι περίπου τριπλάσια στους άνδρες από ότι στις γυναίκες[1].

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως είναι ένα από τα ελάχιστα νεοπλάσματα στον άνθρωπο για τα οποία είναι γνωστοί τόσοι πολλοί αιτιολογικοί παράγοντες. Οι σπουδαιότεροι από αυτούς είναι οι εξής:

Επαγγελματικοί παράγοντες

Εχει βρεθεί ότι το 20% των καρκίνων της Ουροδόχου κύστεως οφείλονται σε έκθεση σε παράγοντες που έχουν σχέση με την εργασία. Η ανάπτυξη της νόσου κάτω από αυτές τις συνθήκες είναι πολύ βραδεία (30- 50 έτη). Εχουν ενοχοποιηθεί κυρίως οι αρωματικές αμίνες, οι βαφές ανιλίνης, οι αλδεϋδες και άλλες χημικές ουσίες με αποτέλεσμα επαγγέλματα με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου να είναι εργάτες σε αυτοκινητοβιομηχανίες, σε καθαριστήρια ρούχων, σε εργοστάσια χάρτου, βαφείς, εργάτες σε βυρσοδεψία και πολλές άλλες κατηγορίες επαγγελματιών που εκτίθενται σε οργανικά χημικά.

Κάπνισμα

Εχει βρεθεί ότι οι καπνιστές έχουν τετραπλάσια πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου της κύστεως σε σχέση με τους μη καπνιστές. Ο κίνδυνος ανάπτυξης όγκου σχετίζεται με τον αριθμό των τσιγάρων, τη διάρκεια του καπνίσματος σε έτη, και το ποσό του καπνού που εισπνέετε. Επίσης οι πρώην καπνιστές έχουν ένα κάπως μειωμένο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο σε σχέση με τους ενεργούς καπνιστές.

Ηλικία

Ο καρκίνος της κύστεως είναι δυνατόν να εμφανισθεί σε όλες τις ηλικίες αλλά είναι συχνότερος στην 6η και 7η δεκαετία με μέσο όρο ηλικίας κατά τη διάγνωση τα 69 έτη για τους άνδρες και τα 71 έτη για τις γυναίκες[1, 5].

Φύλο-φυλή

Τα σχετικά στοιχεία έχουν αναφερθεί παραπάνω.(βλ. Εισαγωγή).

Χρόνιοι ερεθιστικοί παράγοντες

Η χρόνια κυστίτιδα που προκαλείται από την ύπαρξη καθετήρα καθώς και από την παρουσία λίθων έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πλακώδους καρκίνου της κύστεως . Επίσης η κυστίτις που προκαλείται από το *Schistosoma haematobium* ενοχοποιείται για την ανάπτυξη καρκίνου της κύστεως . Τέλος, σε ορισμένες μελέτες έχουν ενοχοποιηθεί οι λοιμώξεις από HPV και άλλους ιούς αλλά τα ευρήματα των μελετών αυτών είναι αντικρουόμενα[5].

Καφές και τσάϊ

Η χρήση καφέ και τσαγιού έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη καρκίνου της κύστεως . Φαίνεται όμως ότι η στενή σχέση αυτών των συνηθειών με το κάπνισμα δεν μπορεί να επιτρέψει να θεωρηθούν ως αυτόνομοι αιτιολογικοί παράγοντες για την ανάπτυξη της νόσου.

Χρήση Αναλγητικών

Η χρήση μεγάλων ποσοτήτων αναλγητικών(5-15kg) σε μια δεκαετία και κυρίως της φαινακετίνης έχει ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη καρκίνου της κύστεως

Συνθετικά γλυκαντικά

Σε ζώα, τα συνθετικά γλυκαντικά έχει βρεθεί ότι μπορεί να είναι αιτιολογικοί παράγοντες για την ανάπτυξη καρκίνου της κύστες, κάτι ανάλογο όμως δεν έχει φανεί σε μελέτες με ανθρώπους .

Η Ακτινοβολία

Η θεραπευτική ακτινοβόληση γυναικών με καρκίνο τράχηλου της μήτρας έχει βρεθεί ότι αυξάνει την ανάπτυξη ουροθηλιακού καρκινώματος της κύστης από 2 έως 4 φορές.

Κυκλοφωσφαμίδη

Η θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη αυξάνει έως και 9 φορές τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της κύστεως .

Η Τρυπτοφάνη

Οι μεταβολίτες της τρυπτοφάνης, οι οποίοι παλαιοτέρα αναφέρονταν ως αιτιολογικοί παράγοντες για τον καρκίνο της κύστες, αποδείχθηκε με πρόσφατες μελέτες ότι δεν συμβάλουν σημαντικά στην ανάπτυξη καρκίνου της κύστεως.

Κληρονομικότητα

Οσον αφορά την κληρονομικότητα, δεν υπάρχουν επιδημιολογικές μελέτες που να δείχνουν ότι αυτή αποτελεί αιτία για την ανάπτυξη του καρκίνου της κύστεως στις περισσότερες περιπτώσεις .

Φυσική ιστορία του καρκινώματος in situ

Το καρκίνωμα in Situ περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Melicow το 1952 ως περιοχές υπερπλασίας και αναπλασίας σε ένα φαινομενικά κατά τα άλλα φυσιολογικό υγιή βλεννογόνο της κύστεως και τονίζοντας τη δυνητική διηθητική ικανότητα της βλάβης αυτής[6].

Το καρκίνωμα in Situ χαρακτηρίζεται ως ένα επίπεδο, μη διηθητικό, επιφανειακό νεόπλασμα με δυνητικά υψηλού βαθμού κακοήθεια. Τα κακοήθη κύτταρα διηθούν μόνο το επιθήλιο του βλεννογόνου και σε ολόκληρο το πάχος. Είναι ένας όγκος με απρόβλεπτη συμπεριφορά και με υψηλό ρυθμό προόδου της νόσου (31-83%) ενώ στους ασθενείς με cis εμφανίζονται πρώωρα μεταστάσεις (50-75%). Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί είτε ως εστιακή (focal), είτε ως διάχυτη (diffused) είτε να συνυπάρχει με κάποια άλλη μορφή καρκίνου του ουροθηλίου. Κατά τον Weinstein et al το Cis υπάρχει σε δυο μορφές: σε ένα επιθετικό τύπο που έχει την ικανότητα να αναπτύσσεται σε ένα συμπαγή διηθητικό όγκο και σε ένα λιγότερο επιθετικό τύπο (carcinoma paradoxicum) που δεν έχει ικανότητα διήθησης και μετάστασης[7]. Ετσι έχουν διερευνηθεί διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες για την επιθετικότητα του Cis, ανάμεσα στους οποίους οι σημαντικότεροι είναι οι εξής:

Η Πλοειδία του DNA

Οι ανευπλοειδικοί όγκοι του Cis εμφανίζουν μια πιο επιθετική κλινική πορεία ενώ ανευπλοειδία εμφανίζεται και στους διηθητικούς όγκους . Ετσι ανάλογα με την κυτταρομετρία ροής το cis έχει ταξινομηθεί σε τρεις κατηγορίες: α). Cis με μια ανευπλοειδική σειρά κύτταρων κατά τη διάγνωση η οποία παραμένει σταθερή κατά το follow up β). Cis με μια ανευπλοειδικη σειρά κύτταρων κατά τη διάγνωση η οποία αργότερα αυξάνεται σε περισσότερες και γ). πολλές ανευπλοειδικές σειρές κύτταρων κατά την διάγνωση[8]. Ετσι βρέθηκε ότι ασθενείς με πολλαπλές σειρές ανευπλοειδικών κύτταρων έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν διηθητικό η μεταστατικό καρκίνο της κύστεως σε σχέση με αυτούς με μια μόνο σειρά ανευπλοειδικών κύτταρων (76% με 19% αντίστοιχα). Παρόλα αυτά χρειάζονται περισσότερες μελέτες αυτής της μεθόδου, με περισσότερους ασθενείς με Cis για να αξιολογηθεί καλύτερα η ανευπλοειδία ως προγνωστικός παράγοντας για την κλινική πορεία του Cis.

Κυτταρογενετικές μελέτες

Η ανεύρεση μετάλλαξης του γονίδιου p53 σε ασθενείς με cis φαίνεται ότι σχετίζεται με την πρόοδο της νόσου[9]. Επίσης έχει βρεθεί ότι η έκφραση του p53 είναι η μόνη ανεξάρτητη μεταβλητή σε πολυπαραγοντικές μελέτες που σχετίζεται με την πρόοδο του όγκου(p=0,004) και την επιβίωση(p=0,01). Ετσι οι μεταλλάξεις και οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες συγκεκριμένων γονίδιων εμφανίζονται ότι στο μέλλον μπορούν να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο ως προγνωστικοί παράγοντες για τους ασθενείς με Cis.

Αλλά ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια που έχουν συσχετισθεί με την πρόοδο της νόσου σε ασθενείς

με Cis είναι η H-ras μετάλλαξη(10), το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος (11) και το nm23, ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο[12].

Αλλοι προγνωστικοί παράγοντες που έχουν διερευνηθεί σχετικά με την διηθητική ικανότητα του όγκου είναι η αυξημένη έκφραση του υποδοχέα του επιδερμοειδούς αυξητικού παράγοντα[13], της παραγωγής της καθεψίνης B[14] και του αυτοκρινή κινητικού παράγοντα[15]. Επίσης η απώλεια των επιφανειακών αντιγόνων των ομάδων του αίματος ABO σχετίζεται με μεγαλύτερη διηθητική ικανότητα του Cis[16], αλλά χρειάζεται περαιτέρω έρευνα ώστε να καθορισθεί αν αυτό το στοιχείο θα φανεί χρήσιμο στην πρόβλεψη της φυσικής πορείας της νόσου.

Μια σειρά από αντιγόνα που εκφράζονται στους επιφανειακούς όγκους της κύστεως, όπως τα M344, 19A211, και το T138, εχουν επίσης ερευνηθεί για το ρόλο που μπορεί να παίζουν σε ασθενείς με Cis αλλά η πιθανή χρησιμότητα τους σε αυτούς τους ασθενείς ως προγνωστικοί παράγοντες χρήζει περαιτέρω έρευνας[13].

Η διήθηση των επιθηλιακών καταδύσεων (φωλέες του Brunn) πρέπει να απασχολούν σοβαρά τον θεράποντα διότι είναι κακό προγνωστικό σημείο (ανθεκτική μορφή) για την θεραπεία με τοπικά χημειοθεραπευτικά διότι δεν διεισδύουν στη χοριακή στοιβάδα.

Το Cis μπορεί να βρεθεί σε όλες τις περιοχές όπου υπάρχει ουροθήλιο συμπεριλαμβανομένων της νεφρικής πυέλου, των ουρητήρων, της κύστεως και της προστατικής ουρήθρας όπου και μπορεί να επεκταθεί αθόρυβα σε ποσοστό 45% και για το λόγο αυτό πρέπει να λαμβάνονται βιοψίες και από την προστατική ουρήθρα[18]. Τέλος σπάνια εντοπίζεται στις σπερματοδόχους κύστες, στο εκσπερματικό επιθήλιο, την βαλανική ουρήθρα και τους περιουρηθραίους αδένες[5].

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Το πρώτο και σπουδαιότερο σύμπτωμα είναι η ανώδυνος περιοδική αιματουρία. Το 25% των ασθενών με cis είναι ασυμπτωματικοί ενώ το 85% αυτών εμφανίζει μικροσκοπική ανώδυνη αιματουρία. Το δεύτερο από τα συμπτώματα είναι συνήθως τα έντονα κυστικά ενοχλήματα (δυσουρία, καύσος κατά την ούρηση, επιτακτική ούρηση), που πολλές φορές μπορεί να δημιουργήσουν σύγχυση υποδυόμενα κυστίτιδα, διάμεση κυστίτιδα ή προστατική συνδρομή. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς με επίμονα κυστικά ενοχλήματα και με στείρα καλλιέργεια ούρων πρέπει να υποβάλλονται σε κυτταρολογική εξέταση ούρων, κυστεοσκόπηση και βιοψίες από τις ύποπτες περιοχές της ουροδόχου κύστες[5].

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τα πιο χρήσιμα εργαλεία για τη διάγνωση του Cis είναι η κυστεοσκόπηση και η κυτταρολογική εξέταση των ούρων.

ΚΥΣΤΕΟΣΚΟΠΗΣΗ

Η σημαντικότερη διαγνωστική εξέταση είναι η κυστεοσκόπηση και η λήψη βιοψιών. Στην κυστεοσκόπηση είναι δυνατόν να υπάρχει μια κύστη με φυσιολογικό βλεννογόνο ή με εξέρυθρες και εξελκωμένες περιοχές ή με το χαρακτηριστικό βελούδο. Η εντόπιση του Cis είναι συνήθως στο τρίγωνο της κύστεως, στην περιοχή γύρω από τα ουρητηρικά στόμια, στον αυχένα, στα πλάγια και σπάνια στο πρόσθιο τοίχωμα και στο θόλο της κύστεως[5].

Η μέθοδος της κυστεοσκόπησης με φθορισμό αξιοποιεί την ιδιότητα φθορισμού των καρκινικών κύτταρων της κύστεως εξαιτίας της ύπαρξης της πρωτοπορφυρίνης IX. Η ενδοκυστική έγχυση του 5-αμινολεβουλινικου οξέως (5-ALA) επάγει τη συσσώρευση της φθορίζουσας πρωτοπορφυρίνης IX στα καρκινικά κύτταρα, η οποία γίνεται ορατή ως κόκκινος φθορισμός κάτω από μπλε φωτισμό, σε αντίθεση με τα φυσιολογικά κύτταρα τα οποία δεν φθορίζουν αλλά είναι ορατά με ένα μπλε υπόστρωμα . Η διάγνωση των επιφανειακών όγκων της κύστεως με κυστεοσκόπηση με φθορισμό με τη βοήθεια της χρήσης του 5-αμινολεβουλινικου οξέως είναι μια πολύ ευαίσθητη μέθοδος (95%)και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την διάγνωση του Cis και τις υπότροπες των όγκων. Στην παρούσα φάση χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική μέθοδος για τη συνήθη κυστεοσκόπηση[17].

ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΟΥΡΩΝ

Η κυτταρολογική ούρων είναι από τα πιο χρήσιμα εργαλεία για τη διάγνωση του cis και η ευαισθησία της μεθόδου ποικίλει από 65% έως και 90% ανάλογα με το Grade του όγκου. Για να αυξηθεί η ευαισθησία της μεθόδου η κυτταρολογική ούρων μπορεί να συνδυασθεί και με άλλες μεθόδους όπως η χρήση καρκινικών δεικτών καθώς και χρήση τεχνικών φθορισμού[20].

ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΤΡΙΑ ΡΟΗΣ

Η κυτταρομετρία ροής, που σε αυτή χρησιμοποιούνται δείγματα ούρων που λαμβάνονται με έκπλυση της κύστεως, είναι πιο ευαίσθητη από την κυτταρολογική εξέταση και η ευαισθησία της φθάνει το 95%.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση του καρκίνου in situ καθορίζεται από

την κλινική μορφή του. Υπάρχουν 3 κλινικές μορφές:

1) Το ασυμπτωματικό εστιακό Ca in-situ(focal)
2) Το συμπτωματικό διάχυτο πρωτοπαθές(diffused)
3) Το καρκίνωμα ίn situ που συνδυάζεται με επιφανειακούς όγκουςΤα-Τ1.

Η θεραπεία εκλογής για την πρώτη ομάδα ασθενών είναι η ενδοκυστική χημειανοσοθεραπεία.

Στους ασθενείς της δεύτερης ομάδας συνιστάται η εφαρμογή χημειοθεραπευτικών εγχύσεων και επί μη ανταποκρίσεως η ριζική κυστεκτομή.

Τέλος στους ασθενείς της τρίτης ομάδας η αντιμετώπιση είναι ανάλογη με το αν το ίn Situ είναι εστιακό ή διάχυτο.

Θεραπεία της πρώτης ομάδας

Στο εστιακό καρκίνωμα ίn Situ η θεραπεία εκλογής είναι η TUR με ηλεκτροπηξία γύρω από τη βάση του σε απόσταση 1-1,5 cm και μετά από 4 εβδομάδες η εφαρμογή των ενδοκυστικών εγχύσεων.

Θεραπεία δεύτερης ομάδας

Στο διάχυτο καρκίνωμα in Situ η θεραπεία εκλογής είναι να δοκιμαστεί κατ'αρχήν η ενδοκυστική θεραπεία και επί μη ανταπόκρισης η ριζική κυστεκτομή

TUR

Η αρχική θεραπεία του cis είναι η διουρηθρική εκτομή του όγκου (TUR) και η ηλεκτροκαυτηρίαση των ορατών βλαβών καθώς και των θηλωματωδών όγκων που μπορεί να συνυπάρχουν. Ωστόσο επειδή το cis μπορεί να μην είναι ορατό ενδοσκοπικά ή μπορεί να είναι πολύ εκτεταμένο για να αφαιρεθεί εξ ολόκληρου ή επειδή οι ορατές βλάβες μπορεί να έχουν ασαφή όρια η TUR του cis σπάνια είναι η οριστική θεραπεία του. Ετσι ο UTZ et al βρήκε σε μια σειρά ασθενών με cis που έγινε μόνο TUR ότι το 87% θα υποτροπιάσει, το 60% θα μεταπέσει σε διηθητικό (που αυξάνεται σε 80% όταν συνυπάρχει και όγκος Τ1), και το 39% θα καταλήξει στα 5 έτη[19]. Τα παραπάνω δεδομένα κάνουν σαφή την ανάγκη χρήσης συμπληρωματικής θεραπείας μετά την TUR στους ασθενείς με Cis.

ΡΙΖΙΚΗ ΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗ

Εξαιτίας της μεγάλης διηθητικής δυνατότητας του Cis, η ριζική κυστεκτομή υπήρξε από τη δεκαετία του 60 έως τα μέσα του 80 η πιο συχνή θεραπεία . Μετά την εισαγωγή της χρήσης φαρμάκων ενδοκυστικής εγχύσης, έγιναν πολλές μελέτες που απέδειξαν ότι η πρόωρη κυστεκτομή σε ασθενείς με cis δε φάνηκε να προσφέρει στην επιβίωση[21] ούτε τα αποτελέσματα της άμεσης κυστεκτομής είναι ευνοϊκότερα από το να γίνει κυστεκτομή μετά από μια αρχική αποτυχημένη προσπάθεια ενδοκυστικής θεραπείας .

Ετσι η άποψη που επικρατεί στη διεθνή βιβλιογραφία είναι ότι η πρόωρη κυστεκτομή δεν θεραπεύει όλους τους ασθενείς με cis, ούτε φαίνεται ότι η δοκιμή ενός σχήματος ενδοκυστικής θεραπείας έχει αρνητική επίδραση στην επιβίωση και η κυστεκτομή μπορεί να καθυστερήσει μέχρι να σημειωθεί αντικειμενική πρόοδος της

Πίνακας 1
Προσαρμοσμένος από Onkologe 2002, 8:929-939

ΕΤΟΣ	ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ
1961	ΤΗΙΟΤΕΡΑ
1965	5-ΦΛΟΥΟ-ΟΥΡΑΚΙΛΗ
1966	ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ
1970	ΚΥΚΛΟΦΩΣΜΑΜΙΔΗ
1970	N-LOST
1971	EPODYL
1972	ΔΟΞΥΡΟΥΜΠΙΚΙΝΗ
1973	ΜΠΛΕΟΜΥΚΙΝΗ
1975	ΜΙΤΟΜΥΚΙΝΗ

νόσου[22].

Υπάρχουν αρκετοί που υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με cis χαμηλού κίνδυνου μπορούν να υποβληθούν και σε ένα δεύτερο κύκλο ενδοκυστικών εγχύσεων με BCG ή άλλο ενδοκυστικό θεραπευτικό παράγοντα ενώ αντίθετα στους ασθενείς με cis υψηλού κίνδυνου η αποτυχία του πρώτου κύκλου με ενδοκυστική θεραπεία θέτει σοβαρά το ενδεχόμενο της ριζικής κυστεκτομής.

ΕΝΔΟΚΥΣΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Παρόλο που η ενδοκυστική χημειοθεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς τα προηγούμενα χρόνια για τη θεραπεία των επιφανειακών όγκων της κύστεως και του Cis (**πίνακας 1**), τα αποτελέσματα δεν υπήρξαν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά καθώς λιγότεροι από 20% των ασθενών που θα υποβληθούν σε ενδοκυστική χημειοθεραπεία θα παραμείνουν ελεύθεροι νόσου για 5 χρόνια[23].

Ετσι από την εφαρμογή του πρώτου χημειοθεραπευτικού παράγοντα, του Thiotepa με ποσοστό ανταπόκρισης για 5 χρόνια λιγότερο του 15% μέχρι και της Μιτομυκίνης (Mytomycin C), με ποσοστό ανταπόκρισης από 30-60%, της Υδροχλωρικής Δοξορουμπισίνης με ποσοστό ανταπόκρισης από 25-60% της Επιρουμπισίνης (Epirubicin)[48] με ποσοστό ανταπόκρισης από περίπου 36% για τρία χρόνια και τέλος της Μιτοξαντρόνης (Mitoxantrone) με ποσοστό 37-47% δεν έχει υπάρξει πρόοδος που να εξασφαλίζει στον ασθενή υψηλά θεραπευτικά ποσοστά ίασης.

Επίσης σε ορισμένες μελέτες που έγινε σύγκριση μεταξύ θεραπείας μόνο με TUR και θεραπείας με TUR και ενδοκυστικη χημειοθεραπεια φάνηκε ότι ο μέσος ρυθμός προόδου της νόσου δεν καθυστέρησε με την εφαρμογή της χημειοθεραπείας[24]. Ακόμα ο Lamn et al αξιολόγησε 3899 ασθενείς σε 22 μελέτες και δεν ανευρέθηκε μείωση της επίπτωσης των υπότροπων στην 5ετη παρακολούθηση[25]. Πιθανή εξήγηση για αυτά τα απογοητευτικά αποτελέσματα είναι ίσως το γεγονός ότι η κυτταροτοξικότητα των ενδοκυστικών ΧΜΘ είναι ενεργή μόνο όταν υπάρχει νόσος και επομένως η έννοια της προφυλακτικής ΧΜΘ δεν έχει θέση. Ακόμη έχει παρατηρηθεί ότι ένας αριθμός ασθενών που έλαβαν ενδοκυστικη ΧΜΘ μετά από κάποιο χειρουργικό χειρισμό είχαν χειρότερα αποτελέσματα από αυτούς που υποβλήθηκαν μόνο σε χειρουργική εξαίρεση του όγκου (TUR)[25].

ΕΝΔΟΚΥΣΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Από το 1976 όταν ο Morales et al παρουσίασε την πρώτη εργασία με χρήση του BCG για τον επιφανειακό καρκίνο της κύστεως με ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης κοντά στο 70% έως σήμερα η ενδοκυστική έγχυση του BCG έχει καθιερωθεί ως η ιδανική θεραπεία για το πρωτοπαθές Cis και θεωρείται από το The American Urological Association Clinical Guidelines Panel ως η πρώτη αντιμετώπιση για το Cis στην προσπάθεια να αποφευχθεί η ριζική κυστεκτομή ή ως ο πρώτος θεραπευτικός χειρισμός μετά από TUR θηλωμάτων σταδίου Τ1και Τα όταν αυτά συνυπάρχουν με Cis[27]. Επίσης από πολλές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η χρήση του BCG μειώνει την υποτροπή, την πρόοδο της νόσου και αυξάνει την επιβίωση[26].

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ BCG

Το BCG παραμένει ο πιο σημαντικός τροποποιητής της βιολογικής ανταπόκρισης για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. 'Εχει τη δυνατότητα να δρα ως μη ειδικός ανοσοενισχυτής, όχι με ένα μόνο μηχανισμό, αλλά με πολλές δράσεις που περιλαμβάνουν σειρά κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος συμπεριλαμβανομένων των Τ και Β λεμφοκυττάρων, των κυττάρων Κ (Φονικά κύτταρα) και ΝΚ (φυσικά φονικά κύτταρα). 'Εχουν προταθεί τρεις διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης:

1) Ο ζωντανός ιός BCG προκαλεί αμέσως φλεγμονώδη αντίδραση κατά την οποία τα μακροφάγα, που είναι κύτταρα-δράστες, μπορεί να ενεργοποιηθούν με τον BCG χωρίς τη συμμετοχή των κύτταρων Τ.

2) Μια καθυστερημένου τύπου αντίδραση υπερευαισθησίας κατά την οποία τα μακροφάγα προσλαμβάνουν μέσων της πέψης τον ιό BCG και διεγείρουν επιπλέον τα κύτταρα Τ που έχουν ευαισθητοποιηθεί από τον ιό BCG για να παραχθούν λεμφοκίνες, με αποτέλεσμα μια εξακολουθητική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος.

3) Προκαλείται ανοσία ειδική για τον όγκο, στην οποία τα διεγερμένα από τον BCG υπερπλαστικά κύπαρα Τ μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τα μακροφάγα, τα οποία έχουν προσλάβει μέσω της πέψης τόσο τον ιό BCG όσο και τα κυτταρικά θραύσματα των κυττάρων του όγκου. Σε πειραματικούς και αυτόματους όγκους πειραματόζωων, έχει αποδειχθεί μετά βεβαιότητας ότι ο BCG έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει την αύξηση του όγκου και ακόμη να εκριζώνει πλήρως όγκους. Η τοπική παρουσία του BCG και η πρόκληση μιας κοκκιωματώδους φλεγμονής, μαζί με ενεργοποίηση του μονοπύρηνου φαγοκυτταρικού συστήματος θεωρούνται σημαντικές.

Κριτήρια επιλογής ασθενών για θεραπεία με BCG

Οι υποψήφιοι ασθενείς για θεραπεία με BCG πρέπει να τηρούν τα εξής κριτήρια:

1. Ο όγκος να έχει περιορισμένη έκταση.
2. Εάν ο ασθενης έχει υποβληθεί σε προηγούμενη θε-

ραπεία με άλλο χημειοθεραπευτικό παράγοντα δεν σημαίνει ότι θα αποτύχει με το BCG.

3. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε διουρηθρική εκτομή εστιακού καρκινώματος ίn Situ και εμφανίζουν μεγάλη πιθανότητα υποτροπής.

4. Ασθενείς που εμφανίζουν διάχυτο καρκίνωμα in Situ

Εξετάσεις πριν την έναρξη θεραπείας με BCG

1. Αρνητική καλλιέργεια ούρων
2. Να μην υπάρχει μακροσκοπική αιματουρία.
3. Ο ασθενής να μην έχει ερεθιστικά ενοχλήματα
4. Να μην υπάρχει υπόλειμμα ούρων.
5. Ελεγχος του PSA.

Αντενδείξεις έναρξης θεραπείας με BCG

Η έναρξη της θεραπείας με BCG θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 2 με 3 εβδομάδες μετά την TUR (κατά άλλους μετά 3 με 4 εβδομάδες). Αντένδειξη αποτελεί η έναρξη θεραπείας σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση, ενώ πρέπει να αναβάλλεται σε ασθενείς με πυρετό, η με ενεργό αιμορραγία, ή με λοίμωξη που απαιτεί τη λήψη αντιβιοτικών.

Θεραπευτικά σχήματα με BCG

Το 1990 το FDA ενέκρινε το BCG για τη θεραπεία του in situ καρκινώματος της ουροδόχου κύστεως βασιζόμενο σε μια μελέτη που έδειξε διάστημα ελεύθερο νόσου 45% σε ασθενείς με in Situ που είχε γίνει ενδοκυστικη έγχυση του BCG έναντι 18% σε ασθενείς με Δοξυρουμπικίνη[28]. Σε επόμενες μελέτες του Lamn et al και σε ένα αριθμό 1354 ασθενών φάνηκε πλήρης ανταπόκριση σε ένα ποσοστό 72% των ασθενών με in Situ μετά την ενδοκυστικη χορήγηση του BCG[29]. Τόσο η πρόοδος της νόσου, όσο και ο χρόνος της υπότροπής αλλά και η επιβίωση μπορούν να επηρεαστούν σημαντικά με την ενδοκυστική έγχυση BCG που ακολουθεί ένα TUR ενός όγκου in Situ[30, 26].

Η αποτελεσματικότητα του αρχικού σχήματος των 6 εβδομάδων έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες[31]. Ετσι σε μια μελέτη των Sarosdy and Lamn σε 120 ασθενείς φάνηκε ότι η πλήρης ανταπόκριση στο αρχικό σχήμα των 6 εβδομάδων ήταν 79%και ανέβαινε στο 89% αν γινόταν επαναθεραπεία με BCG σε κάποιες αρχικές αποτυχίες[32]. Παρόλα αυτά και παρά την αρχική πλήρη ανταπόκριση υπάρχει πάντα η πιθανότητα υποτροπής σε κάποιο απώτερο χρόνο, κάτι που έχει οδηγήσει στην χρήση σχημάτων συντήρησης με BCG χωρίς όμως να είναι ακόμη ξεκάθαρη η διάρκεια των δόσεων αυτών και το θεραπευτικό σχήμα που πρέπει να ακολουθηθεί.

Κατά την παρούσα φάση πολλοί Ουρολόγοι επί αποτυχίας του αρχικού σχήματος των 6 εβδομάδων κάνουν ένα δεύτερο σχήμα 6 εβδομάδων. Ενα σχήμα όμως που από μελέτες φάνηκε ότι δεν προσφέρει επαρκή θεραπεία[33]. Επίσης, από άλλες μελέτες αποδείχθηκε ότι ένα σχήμα συντήρησης με 6 εβδομαδιαίες εγχύσεις, μετά τη δόση εφόδου των 6 εβδομάδων, κάθε 6 μήνες για 2 χρόνια δεν υπερέχει του σχήματος χορήγησης μόνο 6 εβδομαδιαίων εγχύσεων ως δόση εφόδου[34].Αντίθετα και σύμφωνα με μια μελέτη του γκρουπ SWOG[33] φαίνεται ότι τα καλύτερα αποτελέσματα δίνει το σχήμα των 6 εβδομαδιαίων εγχύσεων ως δόση εφόδου και 3 εβδομαδιαίων δόσεων στα χρονικά διαστήματα όπως φαίνεται στον πίνακα (**ΠΙΝΑΚΑΣ 2**). Η μέγιστη απέκκριση των κυττοκινών στα ούρα, παρατηρείται μετά την αρχική 6η εβδομαδιαία έγχυση του BCG αλλά οι ασθενείς που έχουν πάρει ήδη ένα κύκλο BCG, εμφανίζουν μέγιστη ανοσολογική διέγερση την 3η εβδομάδα του δεύτερου σχήματος, ενώ η συνέχιση εγχύσεων πέραν της 3ης εβδομάδας, δηλαδή το σχήμα 6+6, φαίνεται ότι προκαλεί το αντίθετο αποτέλεσμα, δηλαδή καταστέλλει την ανοσολογική διέγερση που προκαλεί το BCG και αυξάνει την τοξικότητα του φαρμάκου[35].

Σύμφωνα λοιπόν με το σχήμα που προτείνει το γκρουπ SWOG επί υποτροπής της νόσου κατά τον πρώτο έλεγχο που γίνεται στο τρίμηνο με κυστεοσκόπηση και κυτταρολογική ούρων μπορεί να γίνει προσπάθεια επανέναρξης του σχήματος των 6+3 εβδομάδων ή να εξετασθεί το ενδεχόμενο ριζικής κυστεκτομής. Σε πιθανή όμως νόσο σε επόμενο έλεγχο πέραν του πρώτου σταματάει η θεραπεία συντήρησης και γίνεται ριζική κυστεκτομή. Ομως, παρά την καλοσχεδιασμένη αυτή μελέτη του SWOG υπάρχουν 3 κλινικές μελέτες που τα ευρήματα τους αμφισβητούν τη χρησιμότητα των σχημάτων συντήρησης και σύμφωνα με αυτές ο ρυθμός απάντησης στη θεραπεία είναι ανεξάρτητος από τη διάρκεια και την ένταση της θεραπείας με BCG[36].

Επίσης επί αποτυχίας του BCG πρέπει να εξετάζεται σοβαρά και το ενδεχόμενο νόσου in situ και στην προστατική ουρήθρα κάτι που συμβαίνει σε ποσοστό από 19% έως και 60% των περιπτώσεων του καρκινώματος in situ της ουροδόχου κυστεως και θεωρείται σημαντικός παράγοντας αποτυχίας της θεραπείας με BCG[38]. Η συμμετοχή του προστάτη μπορεί να είναι σε πολλά επίπεδα (της κάψας του, των αδενίων ή του στρώματος)(39). Φαίνεται ότι στους ασθενείς που δεν υπάρχει διήθηση του στρώματος ή εκτεταμένη διήθηση των αδενίων μπορεί να γίνει αρχικά διουρηθρική εκτομή της νόσου από την προστατική ουρήθρα και στη συνέχεια να χορηγηθεί

Πίνακας 2

Θεραπευτικό σχήμα για την θεραπεία του επιφανειακού καρκίνου της κύστεως με BCG στα στάδια pTa, PTiS, PT1 (ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΜΕΝΟΣ ΑΠΟ: LAMN, D.L et al The Journal of Urology, 163: 1124-1129)

TUR

ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

3-4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΜΕΤΑ ΤΟ TUR

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ				ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΗ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΙ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΔΟΣΗ ΕΦΟΔΟΥ 6	ΕΒΔΟΜΑΔΑ	1	●	ΟΧΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ BCG
ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΕΣ ΕΓΧΥΣΕΙΣ ΕΝΕΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ		2	●	
1ος ΜΗΝΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ		3	●	
		4	●	
2ος ΜΗΝΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΕΒΔΟΜΑΔΑ	5	●	
		6	○	
		7	○	
		8	○	
3ος ΜΗΝΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΕΒΔΟΜΑΔΑ	9	○	
		10	○	
		11	○	
		12	○	
ΤΗ 12η ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΤΟ ΠΡΩΤΟ FOLLOW UP ΜΕ ΚΥΣΤΕΟΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΟΥΡΩΝ				
Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΕΙΝΑΙ ΕΛΕΥΘΕΡΟΣ ΝΟΣ				Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΕΛΕΥΘΕΡΟΣ ΝΟΣΟΥ
4ος ΜΗΝΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΕΒΔΟΜΑΔΑ	13	●	ΕΝΔΕΙΞΗ ΓΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡ-
3 ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΕΣ ΕΓΧΥΣΕΙΣ BCG		14	●	ΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ*/ ΕΠΑΝΕΝΑΡΞΗ ΒΑΣΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
		15	●	
		16	○	
Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΕΙΝΑΙ ΕΛΕΥΘΕΡΟΣ ΝΟΣ				Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΔΕΝ ΕΊΝΑΙ ΕΛΕΥΘΕΡΟΣ ΝΟΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ 1-3 ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΕΣ ΕΓΧΥΣΕΙΣ				ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ BCG
6ος ΜΗΝΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	2ο FOLLOW-UP ΜΕ ΚΥΣΤΕΣΚΟΠΗΣΗ +/ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΟΥΡΩΝ			
12ος ΜΗΝΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	3ο FOLLOW-UP ΜΕ ΚΥΣΤΕΣΚΟΠΗΣΗ +/ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΟΥΡΩΝ			
18ος ΜΗΝΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	4ο FOLLOW-UP ΜΕ ΚΥΣΤΕΣΚΟΠΗΣΗ +/ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΟΥΡΩΝ			
24ος ΜΗΝΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	5ο FOLLOW-UP ΜΕ ΚΥΣΤΕΣΚΟΠΗΣΗ +/ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΟΥΡΩΝ			
30ός ΜΗΝΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	6ο FOLLOW-UP ΜΕ ΚΥΣΤΕΣΚΟΠΗΣΗ +/ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΟΥΡΩΝ			
36ος ΜΗΝΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	7ο FOLLOW-UP ΜΕ ΚΥΣΤΕΣΚΟΠΗΣΗ +/ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΟΥΡΩΝ			
ΤΕΛΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ				

* pT1G3pTis-ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗ

● ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ BCG

○ ΟΧΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ BCG

BCG και επί αποτυχίας του σχήματος πρέπει να γίνει άμεση κυστεοπροστατεκτομή. Αντίθετα ασθενείς με διήθηση του στρώματος του προστάτη ή εκτεταμένη διήθηση των αδένιων είναι υποψήφιοι για άμεση κυστεοπροστατεκτομή όπως επίσης και σε αυτούς που υπάρχει πρόοδος της νόσου στο στρώμα του προστάτη μετά από μια αρχική θεραπεία με BCG[39, 40].

Επιπλοκές του BCG

Το ποσοστό των ασθενών που διακόπτει τη θεραπεία από τις επιπλοκές είναι μικρό (2 -6%). Γενικώς το φάρμακο είναι καλώς ανεκτό στους περισσότερους ασθενείς. Είναι όμως δυνατόν στην αρχή και κατά τη διάρκεια της θεραπείας να υπάρξουν επιπλοκές μέτριες ως αρκετά σοβαρές.

Οι πιο συνήθεις επιπλοκές είναι οι εξής:

1) Γριππώδης συνδρομή (μετά την 2η έγχυση)

2) Κυστίτιδα στο 80% των ασθενών (δυσουρία, συχνουρία)

3) Πυρετική κίνηση. Είναι η πιο συχνή παρενέργεια και συνήθως ο πυρετός ανέρχεται μέχρι 38°C και υποχωρεί με αντιπυρετικά και ενυδάτωση του ασθενούς. Είναι όμως δύσκολο να διακρίνει κανείς εάν ο πυρετός οφείλεται σε απλή υπερπυρεξία ή σε συστηματική λοίμωξη.

Συνήθως, εάν ο πυρετός επιμένει περισσότερο από 2-3 μέρες, ο ασθενής χρειάζεται Νοσοκομειακή περίθαλψη, διακοπή της θεραπείας και χορήγηση Ισονιαζίδης 300 mg και ριφαμπικίνης ημερησίως.

4.) Κοκκιωματώδης προστατίτιδα

5.) Πνευμονία, ηπατίτιδα

6.)Σηψαιμία

7 .)Αρθρίτιδα των μικρών αρθρώσεων και δερματικά εξανθήματα(26)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΥ ΣΤΟ BCG ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ IN SITU

Υπάρχουν πολλές μελέτες για την αντιμετώπιση του ανθεκτικού στο BCG in situ (refractory BCG carcinoma) οι οποίες προτείνουν πριν τη ριζική κυστεκτομή να χρησιμοποιηθούν άλλες εναλλακτικές λύσεις όπως διάφορα ανοσολογικά και χημειοθεραπευτικά σχήματα που αναφέρονται παρακάτω[37, 41, 42].

Χρήση της Βαλρουμπικίνης

Η Βαλρουμπικίνη είναι μια νέα, λιποδιαλυτή ανθρακυκλίνη παρόμοια με τη Δοξυρουμπικίνη και είναι το μόνο φάρμακο που έχει εκρίθη από το FDA για το ανθεκτικό στο BCG in Situ[41]. Η Βαλρουμπικίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί παρά την προηγούμενη αποτυχία άλλων ενδοκυστικών παραγόντων και η καθυστέρηση της επιλογής της ριζικής κυστεκτομής για να χορηγηθεί Βαλρουμπικίνη μπορεί να δικαιολογηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς ιδιαίτερο ρίσκο για τους ασθενείς. Παρόλα αυτά πιθανή αποτυχία αυτής είναι απόλυτη ένδειξη για ριζική κυστεκτομή.

Χρήση της Βρωπυριμίνης

Η Βρωπυριμίνη είναι ένας ρο χορηγούμενος ανοσοδιεγέρτης με αντι-ογκική δράση για τον καρκίνο της κύστεως και ιδιαίτερα για το Cis[42]. Εχουν γίνει μελέτες που έχουν δείξει αποτελεσματικότητα αυτής ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που έχει προηγουμένως αποτύχει η χρήση του BCG. Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των μελετών αυτών, λόγω της καρδιοτοξικότητας και των άλλων παρενεργειών του φαρμάκου(πονοκέφαλος, ναυτία, αδυναμία)[45] το φάρμακο τελικά δεν πήρε έγκριση από το FDA. Επίσης έχει δειχθεί και συνεργική δράση του φαρμάκου με το BCG αλλά χρειάζονται περαιτέρω μελέτες[43].

Χρήση της Ιντερφερόνης α-2b

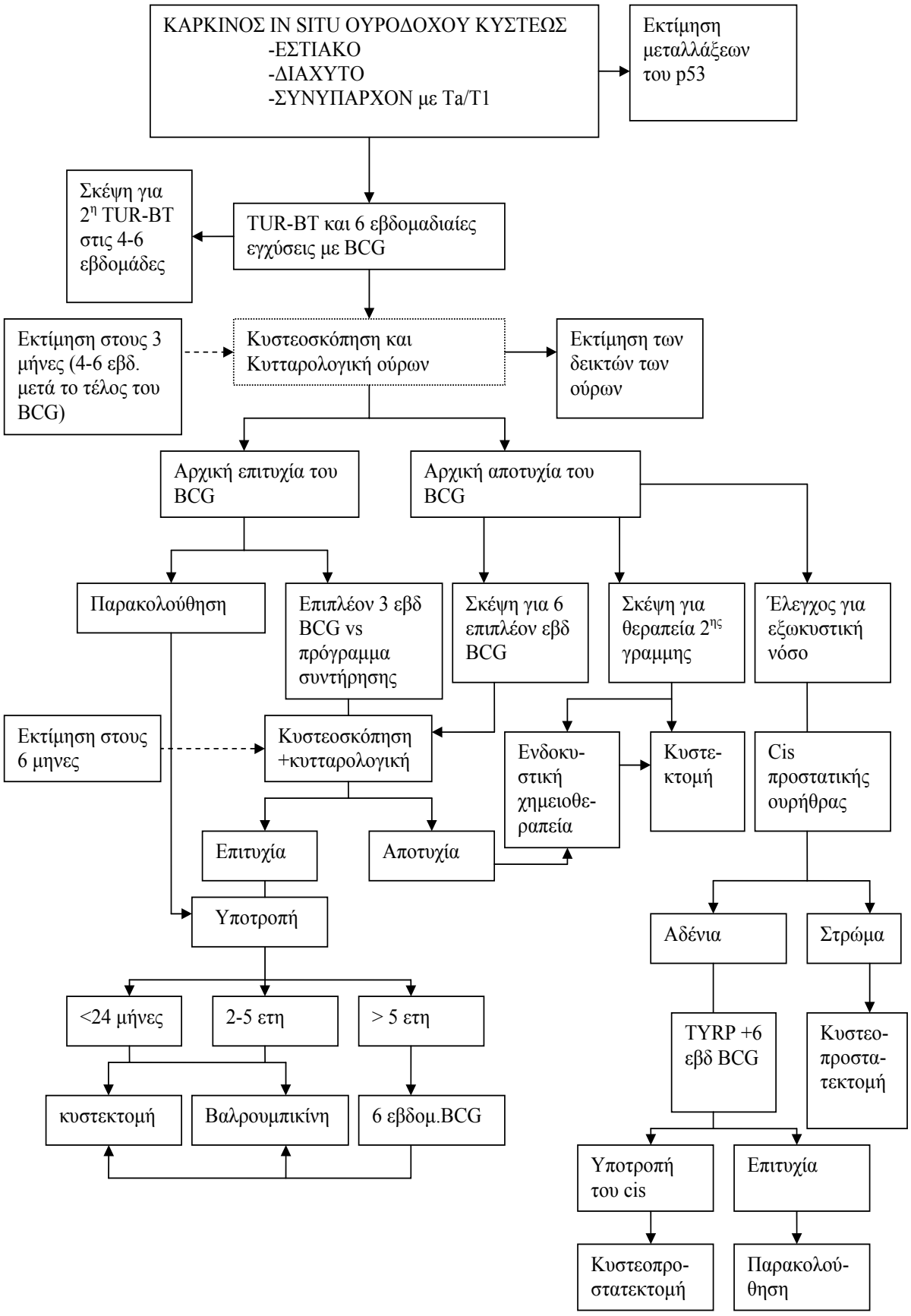
Η Ιντερφερόνη α-2b έχει χρησιμοποιηθεί για τον επιφανειακό καρκίνο της κυστεως[44]. Ομως σε μια μελέτη των Williams et al[43] φάνηκε ότι η δράση της Ιντερφερόνης α-2b έχει περιορισμένη χρονική διάρκεια το οποίο σε συνδυασμό με το υψηλό κόστος της, δεν την καθιστά χρήσιμο φάρμακο για τον Cis. Παρόλα αυτά έχει μελετηθεί η συγχορήγηση της με BCG με το οποίο φαίνεται να εμφανίζει συνεργική δράση(46) και φαίνεται ότι ο συνδυασμός της με χαμηλότερες δόσεις του BCG μειώνει την τοξικότητα του αλλά διατηρεί ή και μπορεί να αυξάνει την ανταπόκριση στο BCG.

Φωτοδυναμική θεραπεία (PDT)

Η φωτοδυναμική θεραπεία χρησιμοποιεί ένα φωτοευαισθητοποιητή σε συνδυασμό με ένα laser κόκκινης ακτίνας που καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα. Ο φωτοευαισθητοποιητής δίνεται ενδοφλέβια και πηγαίνει και ενσωματώνεται στα καρκινικά κύτταρα.΄Οταν το laser στοχεύσει τον καρκίνο, ο φωτοευαισθητοποιητής στα καρκινικά κύτταρα, συλλαμβάνει την ακτίνα από το laser η οποία και σκοτώνει το κύτταρο. Η θεραπεία δοκιμάσθηκε σε μια μελέτη των Nseyo et al σε 35 ασθενείς με

Σχήμα 1

Θεραπευτικό σχήμα για την θεραπεία του επιφανειακού καρκίνου της κύστεως με BCG στα στάδια pTa, PTiS, PT1 (ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΜΕΝΟΣ ΑΠΟ: LAMN, D. L et al The Journal of Urology, 163: 1124-1129)



ανθεκτικό Cis. Με μια μόνο θεραπεία, επιτεύχθηκε πλήρης ανταπόκριση στο 52% των ασθενών και 58% απέφυγαν την ριζική κυστεκτομή. Η PDT φαίνεται ότι είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος για το ανθεκτικό Cis της κυστεως . Κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για να αποφασισθεί αν αυτή η θεραπεία είναι ανώτερη από την θεραπεία με BCG ή την χημειοθεραπεια[47].

Ενα προτεινόμενο σχήμα από την διεθνή βιβλιογραφία για την συνολική, μακροχρόνια αντιμετώπιση του Cis είναι το παρακάτω: (ΣΧΗΜΑ 1).

Συμπεράσματα

1. Το Cis της Ουροδόχου κύστεως είναι μια ύπουλη και απρόβλεπτη νόσος με μακροχρόνια υποτροπιάζουσα πορεία και εξέλιξη
2. Χρειαζεται μεγάλη προσοχή στη διάγνωση
3. Τα στάνταρ στη διάγνωση είναι η κυστεοσκόπηση, η κυτταρολογική ούρων και η βιοψία
4. Η αποδεκτή από όλους θεραπεία για το Cis είναι το TUR των ορατών βλαβών και η ενδοκυστικη έγχυση BCG για 6 εβδομαδιαίες εγχύσεις, 3-4 εβδομάδες μετά το TUR.
5. Αν γίνει μόνο TUR σε ασθενείς με cis το 60% θα μεταπέσει σε διηθητικό και το 30% αυτών θα καταλήξει μέσα σε 5 χρόνια
6. Η προφυλακτική έγχυση του BCG μετά την εκτομή και την ηλεκτροπηξία των ορατών βλαβών του Cis και των συνυπαρχόντων όγκων μειώνει σημαντικά τις υπότροπές, την πρόοδο της νόσου και παρατείνει το ελεύθερο νόσου διάστημα
7. Τα σχήματα συντήρησης, αν και προτείνονται από πολλούς συγγραφείς ως ενδεδειγμένα για την πρόληψη των υπότροπων, την αύξηση της επιβίωσης και του ελεύθερου νόσου διαστήματος δεν έχουν καθιερωθεί ακόμη ως στάνταρ διαδικασία
8. Για το ανθεκτικό στο BCG καρκίνωμα in Situ υπάρχουν εναλλακτικές θεραπείες, οι οποίες όμως χρειάζονται περαιτέρω μελέτες
9. Η πρόωρη κυστεκτομή δεν φαίνεται να προσφέρει περισσότερη επιβίωση σε ασθενείς με Cis

summary

Carcinoma in situ of the urinary bladder

Th. Arvanitakis

The cancer of the urinary bladder is the 4th more common cancer in the man and the 8th more common cancer in the woman. 75% of these cancers concerns superficial carcinoma of stage, Ta, Tis or T1. Carcinoma in situ of the urinary bladder can present itself as an isolated pathological finding or coexist with some other superficial tumor. For its diagnosis basic tools constitute cystoscopy, biopsy and cytological examination of the urine. Its treatment requires a long-lasting follow-up because of the frequent relapses, the invasive potential and generally the unanticipated progress of the disease. Precisely because of these characteristics of Cis radical cystectomy was up to the mid 80s the ideal therapeutic approach. The appearance of medicines for itravesical infusion and particularly of the BCG, changed radically the therapeutic approach for the confrontation of Cis. Thus afterwards the initial transurethral resection of the tumor, intravesical infusion of BCG, is today considered the ideal treatment. Despite the long-lasting experience in the use of BCG its ideal forms of issuing as well as the duration of programs of maintenance are not still evident and further studies are needed on this subject as well as on the new therapeutic means that have been developed the last years in order to determine the ideal treatment for the carcinoma in situ of the urinary bladder.

Βιβλιογραφία

1. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 2002; 52:23–47.
2. Lamm, D. L.: Carcinoma in situ. Urol. Clin. N. Amer., 19: 499, 1992
3. Farrow, G. M., Utz, D. C. and Rife, C. C.: Morphological and clinical observations of patients with early bladder cancer treated with total cystectomy. Cancer Res., 36: 2495, 1976
4. Ridle, P. R., Chisholm, G .D., Trott, P. A and Pygh, R. C. B.: Flat carcinoma in situ of the bladder. Brit. J. Urol., 47: 829, 1976
5. Messing. E :Urothilial tumors of the urinary tract. Chapter 76, Campbells Urology 3rd Edition 1997, 2327-2390
6. Melicow, M . M. and Hollowel, J W.:Intra-urothelial cancer: carcinoma in situ, Bowen disease of the urinary system:discussion of thirty cases. Urology., 68:763, 1952
7. Weinstein, R. S., Miller, A. W., III and Pauli, B. U.: Carcinoma in situ: comments on the pathobiology of a paradox. Urol. Clin. N. Amer., 7:523, 1980
8. Norming, U., Tribukait, B., Gustafson, H., Nyman, C. R., Wang, N. and Wijkstrom, H.: Deoxyribonucleic acid profile and tumor progression in primary carcinoma in situ of the bladder: a study of 63 patients

with grade 3 lesions. J. Urol., 147: 11, 1992.

9. Sarkis, A. S., Dalbagni, G., Cordon-Cardo, C., Melamed, J., Zhang, Z. F., Sheinfeld, J., Fair, W. R., Herr, H. W. and Reuter, V. E.: Association of p53 nuclear overexpression and tumor progression in carcinoma in situ of the bladder. J. Urol., 152: 388, 1994.
10. Czerniak, B., Deitch, D., Simmons, H., Etkind, P., Herz, F. and Koss, L. G.: Ha-ras gene codon 12 mutation and DNA ploidy in urinary bladder carcinoma. Brit. J. Cancer, 62: 762, 1990.
11. Fradet, Y.: Markers of prognosis in superficial bladder cancer. Sem. Urol., 10: 28, 1992
12. Presti, J. C., Jr., Reuter, V. E., Galan, T., Fair, W. R. and Cordon-Cardo, C.: Molecular alternations in superficial and locally advanced human bladder cancer. Cancer Res., 51: 5405, 1991.
13. Fradet, Y.: Markers of prognosis in superficial bladder cancer. Sem. Urol., 10: 28, 1992.
14. Redwood, S. M., Liu, B. C., Weiss, R. E., Hodge, D. E. and Droller, M. J.: Abrogation of the invasion of human bladder tumor cells by using protease inhibitor(s). Cancer, 69: 1212, 1992.
15. Guirguis, R., Schiffmann, E., Liu, B., Birkbeck, D., Engel, J. and Liotta, L.: Detection of autocrine motility factor in urine as a marker of bladder cancer. J. Natl. Cancer Inst., 80: 1203, 1988.
16. Yamada, T., Fukui, I., Kobayashi, T., Sekine, H., Yokogawa, M., Yamada, T. and Oshima, H.: The relationship of ABH(O) blood group antigen expression in intraepithelial dysplastic lesions to clinicopathologic properties of associated transitional cell carcinoma of the bladder. Cancer, 64: 1661, 1991.
17. Tauber, S., Liedl, B., Schneede, P., Ließmann, F., Waidelich, R., Hofstetter, A. (2001). Fluorescencezytology of the urinary bladder. Der Urologe; 40: 217-221.
18. Ro, J. Y., Ayala, A. G. and El-Naggar, A.: Muscularis mucosa of urinary bladder. Importance for staging and treatment. Amer. J. Surg. Path., 11: 668, 1987.
19. Utz, D. C., Hanash, K. A. and Farrow, G. M.: The plight of the patient with carcinoma in situ of the bladder. J. Urol., 103: 160, 1970.
20. ReferenceDurek, Rödel, Jocham (2002): Klinische Diagnostik und Therapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms. Onkologe (8); 929-939.
21. Cheng, L., Cheville, J. C., Neumann, R. M. et al: Survival of patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. Cancer, **85:** 2469, 1999
22. Amling, C. L., Thrasher, J. B., Frazier, H. A. et al: Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol, **151:** 31, 1994
23. Nadler, R. B., Catalona, W. J., Hudson, M. A. et al: Durability of the tumor-free response for intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. J Urol, **152:** 367, 1994
24. Lamm, D. L.: Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. Urol Clin North Am, **19:** 573, 1992
25. Lamm, D. L., Riggs, D. R., Traynelis, C. L. et al: Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol, **153:** 1444, 1995
26. Böhle, A., Jocham, D. Intravesical Immunotherapy with Bacillus Calmette-Guérin, facts, figures and results (1998/2000) Urban & Fischer Verlag, München, Jena
27. Smith, J. A., Labasky, R. F., Cockett, A. T. K. et al: Bladder Cancer Clinical Guidelines Panel Summary Report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis). J Urol, **162:** 1697, 1999
28. Lamm, D. L., Blumenstein, B. A., Crawford, E. D. et al: A randomized trial of Intravesical doxorubicin and immunotherapy with Bacille Calmette-Guerin for transitional-cellcarcinoma of the bladder. N Engl J Med, **325:** 1205, 1991
29. Lamm, D. L.: BCG immunotherapy for transitional-cell carcinoma in situ of the bladder. Oncology (Huntingt), **9:** 947, 1995
30. Jakse, G., Hall, R., Bono, A. et al: BCG treatment in Tis of the urinary bladder, results of the EORTC protocol 30861. In: Recent Progress in Bladder and Kidney Cancer. EORTC Genitourinary Group Monograph 11. New York: Alan R. Liss, p. 69, 1992
31. Herr, H. W., Laudone, V. P., Badalament, R. A. et al: Bacillus Calmette-Guerin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. J Clin Oncol, **6:** 1450, 1988
32. Sarosdy, M. F. and Lamm, D. L.: Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. J Urol, **142:** 719, 1989
33. Lamm, D. L., Blumenstein, B. A., Crissman, J. D. et al: Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol, **163:** 1124, 2000

34. Palou, J., Laguna, P., Algaba, F. et al: High grade superficial transitional cell carcinoma of the bladder and/or CIS treated with BCG: Control vs. maintenance treatment. Br J Urol, suppl., 80:32, 1997
35. DeBoer, E. C., De Jong, W. H., Steerenberg, P. A. et al: Induction of urinary interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, and tumour necrosis factor during intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin in superficial bladder cancer. Cancer Immunol Immunother, 34:306, 1992
36. Hudson, M. A., Ratliff, T. L., Gillen, D. P. et al: Single course versus maintenance bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder tumors: a prospective, randomized trial. J Urol, **138:** 295, 1987
37. Greenberg, R. E., Bahnson, R. R., Wood, D. et al: Initial report on intravesical administration of N-trifluoroacetyladriamycin-14-valerate (AD 32) to patients with refractory superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Urology, **49:** 471, 1997
38. Herr, H. W., Wartinger, D. D., Fair, W. R. et al: Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. J Urol, **147:** 1020, 1992
39. Hudson, M. A.: When intravesical measures fail. Indications for cystectomy in superficial disease. Urol Clin North Am, **19:**601, 1992
40. Bretton, P. R., Herr, H. W., Whitmore, W. F., Jr. et al: Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for in situ transitional cell carcinoma involving the prostatic urethra. J Urol, **141:** 853, 1989
41. Sweatman, T. W., Parker, R. F. and Israel, M.: Pharmacologic rationale for intravesical N-trifluoroacetyladriamycin-14-valerate (AD 32): a preclinical study. Cancer ChemotherPharmacol, **28:** 1, 1991
42. Steinberg, G., Bahnson, R., Brosman, S. et al: Efficacy and safety of valrubicin in the treatment of bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. Valrubicin Study Group. J Urol, **163:** 761, 2000
43. Williams, R. D., Gleason, D. M., Smith, A. Y. et al: Pilot study of Intravesical alfa-2b interferon for treatment of bladder carcinoma in situ following BCG failure. J Urol, suppl., **155:** 494A, abstract 735, 1996
44. Prout, G. R., Jr., Lin, C. W., Benson, R., Jr. et al: Photodynamic therapy with hematoporphyrin derivative in the treatment of superficial transitional-cell carcinoma of the bladder. N Engl J Med, **317:** 1251, 1987
45. Sarosdy, M. F. and Kierum, C. A.: Combination immunotherapy of murine transitional cell carcinoma using BCG and an interferon-inducing pyrimidinone. J Urol, **142:** 1376, 1989
46. Pryor, K., Stricker, P., Russell, P. et al: Antiproliferative effects of bacillus Calmette-Guerin and interferon alpha 2b on human bladder cancer cells in vitro. Cancer Immunol Immunother, **41:** 309, 1995
47. Nseyo, U. O., Shumaker, B., Klein, E. A. et al: Photodynamic therapy using porfimer sodium as an alternative to cystectomy in patients with refractory transitional cell carcinoma in situ of the bladder. J Urol, **160:** 39, 1998
48. 15 Melekos MD, Zarakovitis IE, Fokefs ED, et al: Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin in the prophylaxis of recurrent and/or multiple superficial bladder tumours. Oncology 1996: 53: 281-288.

Κλινική μελέτη

Παρουσίαση περιστατικών που χειρουργήθηκαν στο Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας για κατάγματα τύπου Barton την πενταετία 2004-2009: Αποτελέσματα και συμπεράσματα

Σπύρος Καρδακάρης[1]
Δημοσθένης Μάνδηλας[1]
Βασίλης Σταυρακόπουλος[1]
Στέφανος Ζάκκας[1]
Διονύσιος Κάντας[1]
Χρήστος Σκούρτης[1]
Απόστολος Δήμου[1]
Κωνσταντίνος Κοντοστάνος[1]
Βαρβάρα Καρδακάρη[2]

1. Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας
ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
www.orthokerkyra@gmail.com
2. Comenius University of Bratislava
Medical School

Περίληψη: Τα κατάγματα τύπου Barton αναφέρονται στο κάτω πέρας της κερκίδας και πάντα συνοδεύονται από ενδοαρθρθική βλάβη. Αυτό είναι που ουσιαστικά καθιστά τη χειρουργική θεραπεία ως κατ' εξοχίν τρόπο αντιμετώπισης. Σκοπός της εργασίας είναι να παρουσιάσει την εμπειρία της κλινικής μας αναφορικά σε αυτές ακριβώς τις χειρουργικές επεμβάσεις.
Ανοιχτή ανάταξη και εσωτερική οστεοσύνθεση με ειδικές πλάκες και βίδες είναι η μέθοδος που ακολουθήθηκε. Συνοπτικά δύναται να αναφερθεί ότι τα ενδοαρθρικά κατάγματα τύπου Barton χρήζουν άμεσης εισαγωγής του ασθενούς στο χειρουργείο και κάθε διαφορετική θεραπευτική παρέμβαση εγκυμονεί κινδύνους αναφορικά στη λειτουργικότητα της πηχεοκαρπικής άρθρωσης.

Λέξεις κλειδιά: ενδοαρθρικό κάταγμα, Barton, ειδικές πλάκες, εσωτερική οστεοσύνθεση, λειτουργικότητα πηχεοκαρπικής άρθρωσης

Εισαγωγή

Τα κατάγματα του περιφερικού άκρου της κερκίδας τύπου ***Barton*** είναι κατάγματα-εξαρθρήματα ή υπεξαρθρήματα του καρπού, κατά τα οποία, το ραχιαίο ή παλαμιαίο χείλος του περιφερικού άκρου της κερκίδας, παρεκτοπίζεται μαζί με την άκρα χείρα και τον καρπό (συνηθέστερα παρατηρείται παλαμιαία παρεκτόπιση)[6].

Πρόκειται για έναν τραυματισμό ανθρώπων όλων των ηλικιών και των δύο φύλλων, κατά τον οποίο ο μηχανισμός της κακώσεως συνίσταται σε πτώση με τον καρπό σε έκταση (ραχιαία κάμψη) και το αντιβράχιο σε πρηνισμό. Οι δυνάμεις που προκαλούν το κάταγμα, είναι δυνάμεις διάτμησης και λέγονται *shear forces.* (εικόνα 1)[3].

Τα κατάγματα αυτά ανήκουν σε μια ευρύτερη κατηγορία καταγμάτων της πηχεοκαρπικής αρ-θρώσεως η οποία περιγράφεται από την **AO-ASIF** και στην οποία βασίστηκε η μελέτη μας (πίνακας 1)[2].

Ετσι τα κατάγματα τύπου **Barton** ανήκουν στην υποκατηγορία **B (β1, β2, β3)** και **C (c1, c2 και c3),** τα οποία είνα κατάγματα ενδοαρθρικά, ατελή η πλήρη (βλ. πιν. 1)[2].

Η αντιμετώπιση των καταγμάτων αυτών είναι χειρουργική, με σκοπό την αποκατάσταση της λειτουργικότητας της αρθρώσεως[3].

Σκεπτικό και Στόχος της Θεραπείας

Ο στόχος της θεραπείας των καταγμάτων αυτών, ήταν μία πηχεοκαρπική άρθρωση η οποία να:

- συνδυάζει σταθερότητα και ανώδυνη κινητικότητα.
- επιτρέπει την γρήγορη επιστροφή στις επαγγελματικές, αλλά και μη επαγγελματικές δραστηριότητες του ασθενούς.
- να μη δημιουργεί προηγούμενο, για την ανάπτυξη μελλοντικών εκφυλιστικών βλαβών[1]

Η αντιμετώπιση των καταγμάτων αυτών ήταν άμεση χειρουργική, ενώ ο προεγχειρητικός σχεδιασμός περιελάμβανε εκτός από τον συνήθη εργαστηριακό και ακτινοδιαγνωστικό έλεγχο και την αξονική τομογραφία τριών διαστάσεων. (CT-3D) (εικον.2)

Ετσι, την τελευταία πενταετία στο Γενικό Νοσοκο-μείο Κέρκυρας χειρουργήθηκαν 45 ασθενείς με κατάγματα τύπου Barton κατά κύριο λόγο της B (B2, B3) & C (C1, C2) κατηγορίας , κυρίως πτώσεις, εργατικά ή τροχαία ατυχήματα.

Πίνακας 2[2]

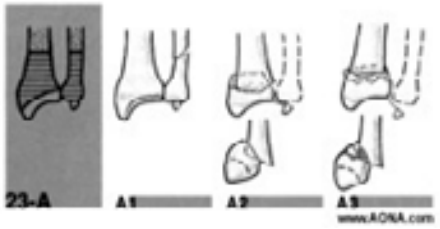
AO-ASIF classification of distal forearm fractures

A. Εξωαρθρικά κατάγματα

A1 κάταγμα ωλένης-κερκίδα ανέπαφη

A2 κάταγμα κερκίδας απλό ενσφηνωμένο

A3 κάταγμα κερκίδας-συντριπτικό

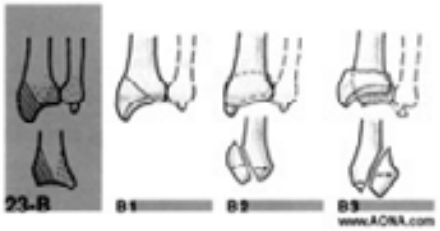


B. Ατελή ενδοαρθρικά κατάγματα

B1 κάταγμα κερκίδας οβελιαίο

B2 κάταγμα ραχιαίου χείλους της κερκίδας

B3 κάταγμα παλαμιαίου χείλους της κερκίδας (Volar Barton)

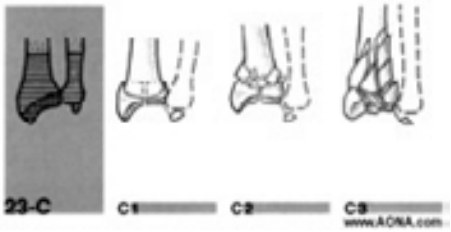


C. Πλήρες ενδοαρθρικό κάταγμα

C1 κάταγμα κερκίδας-απλό ενδοαρθρικό-απλό μεταφυσιακό

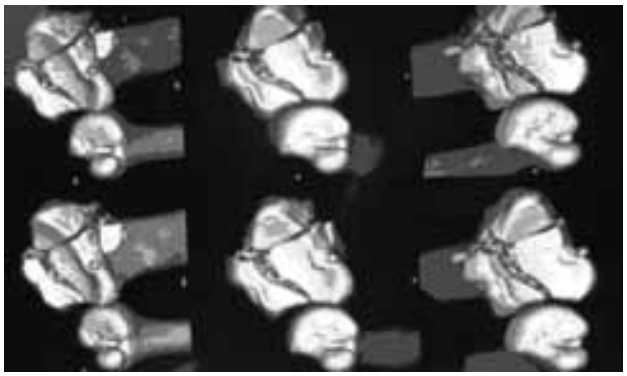
C2 κάταγμα κερκίδας-απλό ενδοαρθρικό-συντριπτικό μεταφυσιακό

C3 κάταγμα κερκίδας-συντριπτικό



Εικόνα 1
Μηχανισμός της κακώσεως :
Καρπός σε έκταση και αντιβράχιο σε πρηνισμό.

Εικόνα 2
CT-3D απεικονιστικός έλεγχο



επέμβασης, αλλά και στην αποφυγή επιμέρους επιπλοκών της γενικής αναισθησίας, υπήρξε η χρήση του μασχαλιαίου block, απο τούς ορθοπαιδικούς της κλινικής με ταυτόχρονη υποστήριξη του αναισθησιολογικού τμήματος. Ενίοτε όμως, και κυρίως σε τροχαία ατυχήματα, πολυτραυματίες η ασθενείς της ΜΕΘ η επέμβαση γινόταν με γενική αναισθησία[1].

Χειρουργική τεχνική

Η προσπέλαση κατά τη χειρουργική επέμβαση, και στην πλειονότητα των ασθενών, ήταν πρόσθια (παλαμιαία προσπέλαση) ενώ σε μία περίπτωση ασθενούς έγινε και οπίσθια προσπέλαση της πηχεοκαρπικής (εικόνα 5) καθώς ο μεγάλος βαθμός συντριβής της αρθρώσεως επέβαλε τη τοποθέτηση διπλής (παλαμιαίας και ραχιαίας πλάκας οστεο-σύνθεσης-αντιστήριξης)[4]. Την επέμβαση διευκόλυνε κατά πολύ η χρήση μεγενθυντικών γυαλιών από τους χειρουργούς, ενώ η τομή συνήθως έφτανε περιφερικά μέχρι και το ύψος του καρπιαίου σωλήνα, όπου πραγματοποιούταν αποσυμπίεση επί του μέσου νεύρου απο το οίδημα και συνεπώς ανακούφιση των αντίστοιχων συμπτωμάτων (άλγους, αιμωδιών κτλ.)[1].

Επί του κατάγματος, μετά την αποκάλυψη του, γινόταν εσωτερική οστεοσύνθεση με πλάκες και βίδες μικρών καταγμάτων, ενώ σε ένα περιστατικό έγινε και οστεοσύνθεση επιμέρους κατάγματος σκαφοειδούς (τοποθέτηση βίδας Herbert), εικ 6[5].

Μετεγχειριτικά ετοποθετείτο νάρθηκας αναπαύσεως της άκρας χειρός, ενώ οι ασθενείς (εφόσον δεν είχαν άλλες κακώσεις) θα παρέμεναν στο νοσοκομείο για τουλάχιστον δύο ημέρες με ενδοφλέβια αντιβιοτική και αναλγητική αγωγή.

Τις επόμενες ημέρες, οι ασθενείς παρέμεναν κατ' οίκον υπό φαρμακευτική αγωγή, η οποία περιελάμβανε δεύτερης γενιάς κεφαλοσπορίνες μαζί με φουσιδικό οξύ (για χρονικό διάστημα δώδεκα ημερών) καθώς και αποιδηματική και αντιπηκτική αγωγή (για είκοσι ημέρες) με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βαρους.

Οι ασθενείς ελεγχόντουσαν τακτικά δύο φορές την εβδομάδα στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου όπου γίνονταν αλλαγές του τραύματος, ακτινολογικός έλεγχος, ενώ η αφαίρεση των ραμμάτων γινόταν συνήθως μετά απο δέκα η δώδεκα ημερες.

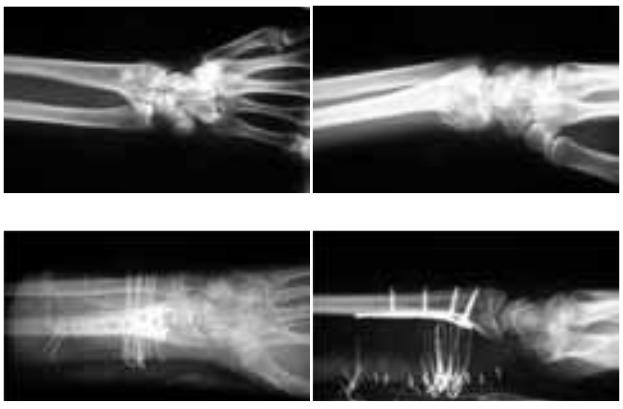
Αμεση ήταν επίσης και η έναρξη των φυσιοθεραπειών.

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα της χειρουργικής αντιμετώπισης των καταγμάτων αυτών ήταν άμεσα και ιδιαίτερα ικανοποιητικά (εικον. 3, 4, 5, 6, 7).

Σε αρκετές περιπτώσεις, η εσωτερική οστεοσύνθεση ενυσχίονταν και με εξωτερική οστεοσύνθεση, κυρίως σε μεγάλου βαθμού συντριπτικά κατάγματα με συνο-

Εικόνα 3
(ΤΥΡΟΥ C1)

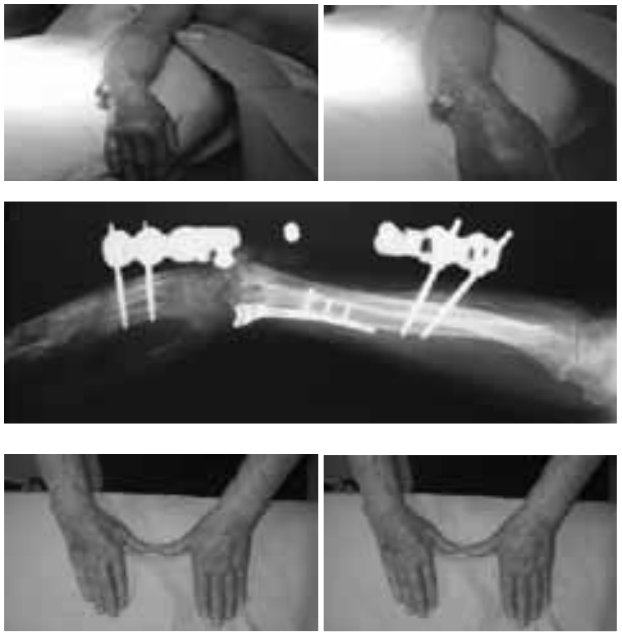


Εικόνα 4
(ΤΥΡΟΥ C2)

Εικόνα 5
Τοποθέτηση διπλής πλάκας οστεοσύνθεσης

Εικόνα 6
Barton & σκαφοειδούς (AP)

Εικόνα 7
Ανοιχτό # Barton



Εικόνα 8
Τοποθέτηση εξωτ. οστεοσύνθεσης

δό ρήξη της άπω κερκιδο-ωλενικής συνδεσμώσεως ή σε ανοικτά κατάγματα (εικόνα 7, 8)[1].

Παρατηρήσεις – Συμπεράσματα

Οι 35 απο τους 45 ασθενείς (σε ποσοστό 77%), δηλαδή η πλειοψηφία των ασθενών, επέστρεψε πλήρως στις δραστηριότητες του.

Οι υπόλοιποι 10 ασθενείς (και σε ποσοστό 23%), (κατα κύριο λόγο ηλικιωμένοι) επέστρεψαν με μειωμένη λειτουργικότητα της ΠΧΚ ενώ βελτίωση τους αναμένεται μετά και την αφαίρεση των υλικών.

Συνοπτικά :

Τα ενδοαρθρικά κατάγματα τύπου Barton χρήζουν χειρουργικής αντιμετώπισης διότι οποιαδήποτε άλλη αντιμετώπιση θέτει σε κίνδυνο την λειτουργικότητα πη-

χεοκαρπικής με συνέπεις την μόνιμη αστάθεια και τον εκφυλισμό της αρθρώσεως.

SUMMARY

BARTON fractures: The experience in Corfu's General Hospital

S. Kardakaris[1], D. Mandilas[1], V. Stavrakopoylos[1], S. Zakkas[1], K. Kontostanos[1], A. Dimoy[1], V. Kardakari[2], C. Skoyrtis[1], D. Kantas[1]

Introduction: These are fractures – dislocations or subluxations of the distal forearm with intraarticular participation of the fracture. The mechanism of the injury is usually described as a fall with an extended wrist. The fracture is caused by shear forces and its treatment is by definition operative.

Methods: During the last 5 years, 45 patients with Barton fractures, especially of B or C type, according to the AO – ASI F Classification, have been operated in the General Hospital of Corfu. Internal Fixation has been made, using special plates ans screws. Postoperatively a "rest" cast was attached to all patients. The overall hospital stay was 2 days, under intravenus treatment with antibiotics and painkillers.

Results: 35 out of 45 patients (77%) have fully recovered and returned to their daily routine.

Conclusion: The intraarticular fractures of the distal forearm require surgical treatment, since any other kind of cure endanger the function of the PXK joint, and as a consequence it causes a permanent instability and degeneration of the joint.

Βιβλιογραφία :

1. Joseph Schatzker · Marvin Tile.
The Rationale of Operative Fracture Care,
Third Edition.(Ch. 10: Fractures of the distal radius, p. 167-187)
2. T. P. Rüedi , R. Bwckley, C. Moran
AO Principles of Fracture Management, 2nd expanded edition 2007
D. Rikli-D. Campbell (Ch 6.3.3 : Fractures of the distal radius, p. 661-677)
3. Campbell's Operative Orthopaedics (11th edition)
(Canale & Beaty, Ch 54: Fractures of the distal radius p. 1166-1189)
4. Surgical Exposures in Orthopaedics 3rd Ed. 2003
Stanley Hoppenfeld - Piet deBoer,
"The Anatomic Approach"
(Ch 5: The Wrist and Hand, p. 173-209)
5. Wiss, Donald A. Master Techniques in Orthopaedic Surgery: Fractures, 2nd Ed. 2006
(Ch13 :Distal Radius Fractures: Open Reduction and Internal Fixation, George S. M. Dyer, Jesse B. Jupiter, p. 185-209)
6. Rockwood and Green's , Fractures in Adults
6th Ed. 2005 (Ch 26: Fractures of the Distal Radius and Ulna p. 815-836)

Ανασκόπηση

Πρόληψη Εγκεφαλικών Επεισοδίων σε Ασθενείς με Στενώσεις των Καρωτίδων

Δημήτρης Χριστόπουλος

M.D., PhD, Αγγειοχειρουργός
Αναπληρωτής καθηγητής
Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης
Β' Χειρουργική κλινική Α.Π.Θ.
Αγγειοχειρουργικό τμήμα,
Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς»
Θεσσαλονίκη.

Συγγραφεύς αλληλογραφίας:
Δ. Χριστόπουλος. Μητροπόλεως 18
54624 Θεσσαλονίκη.
e-mail: dechrist@otenet.gr
Τηλ: 2310-344893, 6945973255.

Περίληψη: Η αθηροσκλήρωση των καρωτίδων είναι η κυριώτερη αιτία εγκεφαλικών επεισοδίων. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση, συντηρητική, χειρουργική ή ενδαγγειακή, ανάλογα με τις ενδείξεις, προλαμβάνει το εγκεφαλικό επεισόδιο.
Ο σκοπός της ανασκόπησης αυτής είναι η συνοπτική ενημέρωση του μη ειδικού γιατρού για την διαγνωστική και θεραπευτική προσπέλαση της πάθησης.

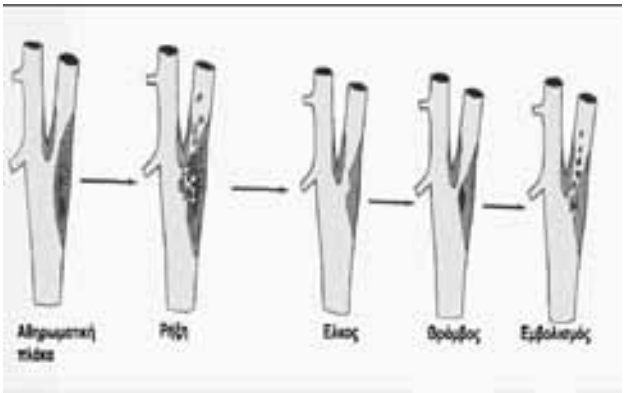
Εισαγωγή

Τα εγκεφαλικά επεισόδια είναι η δεύτερη αιτία θανάτου στην ώριμη ηλικία. Αλλά και όσοι επιβιώνουν μπορεί να παρουσιάζουν σοβαρότατες αναπηρίες με καταρράκωση της προσωπικής και οικογενειακής ζωής τους και σημαντικό κοινωνικό κόστος. Υπολογίζεται ότι καθημερινά εκατό Ελληνες παθαίνουν εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα αίτια είναι αιμορραγία ή εμβολή των εγκεφαλικών αρτηριών. Οι εμβολές που είναι και οι συχνότερες αιτίες στο δυτικό κόσμο μπορεί να είναι καρδιακής αιτιολογίας, συνήθως λόγω κολπικής μαρμαρυγής (20%), μπορεί όμως και να οφείλονται σε αθηροσκλήρωση των καρωτίδων αρτηριών[1].

Η κυριότερη πηγή εμβόλων είναι οι αθηρωματικές πλάκες που αναπτύσσονται στο διχασμό της κοινής καρωτίδος προκαλώντας στενώσεις του αυλού τής έσω και

Εικόνα 1

Διχασμός της κοινής καρωτίδος με αθηρωματική πλάκα που εκτός από σημαντική στένωση της έσω καρωτίδος, μπορεί να διασπασθεί και τα θραύσματα της να εμβολίσουν εγκεφαλικές αρτηρίες. Όταν διασπασθεί η πλάκα παραμένει μια εξελκωμένη θρομβογόνος και εμβολογόνος επιφάνεια.



έξω καρωτίδος. Η αθηρωματική πλάκα μπορεί να διασπασθεί και τα θραύσματα της να εμβολίσουν εγκεφαλικές αρτηρίες. Οταν διασπασθεί η πλάκα παραμένει μια εξελκωμένη θρομβογόνος επιφάνεια που προδιαθέτει στη δημιουργία συγκριμάτων αιμοπεταλίων και θρόμβων που με τη σειρά τους μπορεί να αποσπασθούν και να εμβολίσουν τον εγκέφαλο [2, 3] (Εικόνα 1).

Ανάλογα με το μέγεθος και τον αριθμό των εμβόλων είναι και η κλινική εικόνα. Πολλαπλά μικροέμβολα στην οφθαλμική αρτηρία προκαλούν παροδική (συνήθως) απώλεια της όρασης από τον σύστοιχο οφθαλμό που λέγεται αμαύρωση (Amaurosis Fungax). Περιορισμένος μικροεμβολισμός του εγκεφάλου προκαλεί παροδικά εγκεφαλικά επεισόδια, που αποκαθίστανται σε λιγότερο από 24 ώρες (TIA : Transient Ischemic Attacks) χάρις στη παράπλευρη κυκλοφορία. Επαναλαμβανόμενος μικροεμβολισμός σε μικρή χρονική περίοδο (crescendo TIAs) είναι ένδειξη επειγούσης επεμβάσεως για να αποφευχθεί ένα μόνιμο νευρολογικό έλλειμμα. Εκτεταμένος εμβολισμός μπορεί να προκαλέσει βαρύ εγκεφαλικό επεισόδιο (Stroke) με αποτέλεσμα το θάνατο ή μόνιμες βλάβες που οδηγούν σε αναπηρία[4].

Η αθηροσκλήρωση των καρωτίδων μπορεί να προειδοποιήσει τον ασθενή με αμαύρωση ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, μπορεί όμως και να είναι ασυμπτωματική με το βαρύ εγκεφαλικό σαν πρώτη της εκδήλωση.

Ο σκοπός της παρούσης ανασκόπησης είναι η συνοπτική και απλουστευμένη ενημέρωση του μη ειδικού ιατρού δεδομένου ότι η πρόληψη είναι ο καλύτερος τρόπος αντιμετώπισης του προβλήματος.

Διαγνωστική προσπέλαση

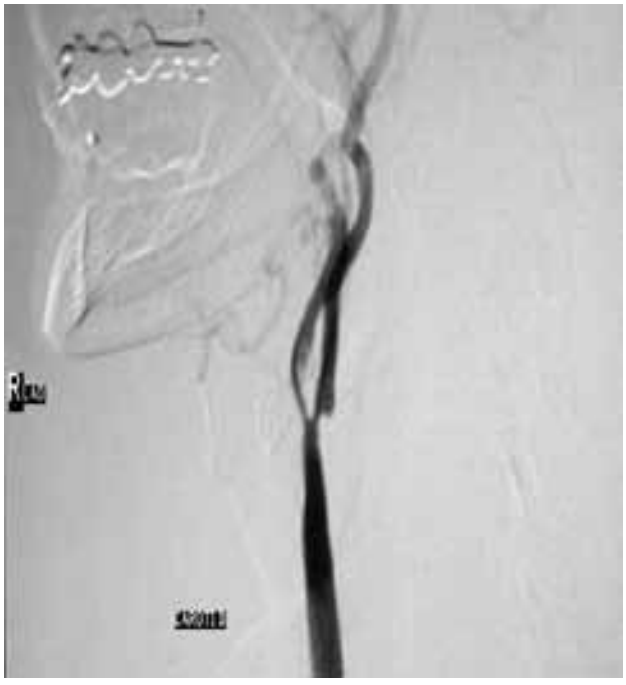
Η ακρόαση του τραχήλου μπορεί να αποκαλύψει στενώσεις των καρωτίδων. Ωστόσο έχει διαγνωστική ακρίβεια λιγότερη από 50% δεδομένου ότι τα φυσήματα μπορεί να οφείλονται σε κεντρικότερα αίτια (το αορτικό τόξο ή την καρδιά) και ότι προαποφρακτικές (<90%) στενώσεις δεν προκαλούν φυσήματα.

Η ενδαρτηριακή ψηφιακή αγγειογραφία είναι η πλέον αξιόπιστη απεικονιστική μέθοδος της καρωτιδικής βλάβης (Εικόνα 2). Το υψηλό κόστος, η ανάγκη νοσοκομειακής νοσηλείας και οι επιπλοκές της δεν επιτρέπουν την ευρεία χρήση της για προληπτικούς ελέγχους και περιορίζουν τις ενδείξεις της σε ασθενείς όπου σχεδιάζεται χειρουργική ή ενδαγγειακή επέμβαση[5].

Το έγχρωμο υπερηχογράφημα (Triplex) αποδείχθηκε μια εξέταση ανώδυνη, αναίμακτη, ασφαλής με υψηλή διαγνωστικά ακρίβεια σε έμπειρα χέρια και σχετικά χαμηλό κόστος. Ενδειξη για προληπτικό έλεγχο έχουν όλοι οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με αθηροσκλήρωση σε άλλες αρτηρίες, όπως οι στεφανιαίες, οι περιφερικές ή οι σπλαχνικές αρτηρίες, αρτηριακά ανευρύσματα ή ασθενείς με συμπτώματα που θέτουν την υποψία εγκεφαλικής ισχαιμίας και βεβαίως ασθενείς που παρουσίασαν εγκεφαλικό επεισόδιο με στόχο την διερεύνηση της αιτίας, ώστε να προληφθεί ένα νέο επεισόδιο. Το έγχρωμο υπερηχογράφημα μπορεί να υπολογίσει το βαθμό στένωσης της καρωτίδος τόσο απεικονιστικά όσο και μετρώντας την τα-

Εικόνα 2

Ενδαρτηριακή ψηφιακή αρτηριογραφία του καρωτιδικού διχασμού που αναδεικνύει σημαντικές στενώσεις στην έσω και την έξω καρωτίδα.



χύτητα ροής του αίματος, η οποία πολλαπλασιάζεται στη περιοχή της στένωσης[6].

Οι αθηρωματικές πλάκες μπορεί να είναι σταθερές, μη εμβολογόνες, με πλούσιο συνδετικό υπόστρωμα ή ασταθείς, εύθρυπτες και εμβολογόνες, με μεγάλη περιεκτικότητα σε χοληστερίνη. Το έγχρωμο υπερηχογράφημα μπορεί να απεικονίσει την αθηρωματική πλάκα και να μας δώσει πληροφορίες για τη σύστασή της. Οι ασταθείς πλάκες είναι ηχοδιαπερατές ενώ οι σταθερές πλάκες ηχοσκιερές. Επίσης μπορεί να μας απεικονίσει τις επασβεστώσεις της αθηρωματικής πλάκας[7].

Οι πληροφορίες που μας δίνει το έγχρωμο υπερηχογράφημα είναι χρήσιμες διαγνωστικά αλλά και όταν υπάρχει ένδειξη επέμβασης μας βοηθούν να αποφασίσουμε ποια είναι η καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση, χειρουργική ή ενδαγγειακή δεδομένου ότι οι ασταθείς ή οι επασβεστωμένες πλάκες αποτελούν αντένδειξη ενδαγγειακής αντιμετώπισης[8]. Ωστόσο δεν μπορεί να μας δώσει άμεσες πληροφορίες για την κατάσταση του αορτικού τόξου και των ενδοκρανίων αρτηριών.

Τα τελευταία χρόνια αναπτύχθηκε η μαγνητική αγγειογραφία (MRA) και η αξονική αγγειογραφία (CT-αγγγειογραφία). Οι εξετάσεις αυτές ενδείκνυνται όταν το έγχρωμο υπερηχογράφημα είναι μη διαγνωστικό ή αναξιόπιστο και όταν χρειάζονται πληροφορίες για την κατάσταση του αορτικού τόξου και τις εκφύσεις των κλάδων του καθώς και την κατάσταση των ενδοκρανίων αρτηριών (Εικόνα 3). Είναι χρονοβόρες, ακριβές και απαιτούν ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού υλικού. Σε έμπειρα χέρια και με τα μηχανήματα τελευταίας γενιάς, έχουν διαγνωστική ακρίβεια ανάλογη με εκείνη της ενδαρτηριακής ψηφιακής αγγειογραφίας αν και τείνουν να υπερεκτιμούν το βαθμό της καρωτιδικής στένωσης[9].

Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου, σε συμπτωματικούς ασθενείς διακρίνει το ισχαιμικό από το αιμορραγικό έμφρακτο, εντοπίζει την έκταση του ισχαιμικού εμφράκτου και τυχόν άλλες συνυπάρχουσες παθήσεις (όγκους, ανευρύσματα κλπ). Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς διαγιγνώσκει την εγκεφαλική ατροφία και την ύπαρξη σιωπηλών εμφράκτων που μπορεί να οφείλονται στη καρωτιδική νόσο[10, 11].

Συμπερασματικά, το έγχρωμο υπερηχογράφημα (Triplex), ενδείκνυται για όλους τους ασθενείς με υποψία καρωτιδικής νόσου. Οι υπόλοιπες εξετάσεις χρησιμοποιούνται εκλεκτικά και κυρίως όταν υπάρχει ένδειξη επέμβασης.

Εικόνα 3

Μαγνητική Αγγειογραφία που αναδεικνύει την κοινή καρωτίδα από την έκφυση της μέχρι τον διχασμό, την έξω και η έσω καρωτίδα με σημαντικότατη στένωση στην έκφυσή της (που μοιάζει με πλήρη απόφραξη).

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Οι κυριότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες για αθηροσκλήρωση είναι το κάπνισμα, η υπέρταση, ο σαχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και η υπερομοκυστεϊναιμία. Οι παράγοντες αυτοί πρέπει να ελεγχθούν από γιατρούς συναφών ειδικοτήτων.

Νεώτερες απόψεις σχετικά με την δυσλιπιδαιμία συνιστούν τη χορήγηση στατινών πρακτικά σε όλους τους ασθενείς με στόχο την ελάττωση της LDL χοληστερίνης σε επίπεδα κάτω από 100 mg/dl, κατά προτίμηση στα 70 mg/dl. Οι στατίνες σταθεροποιούν την αθηρωματική πλάκα τόσο στις καρωτίδες όσο και στις στεφανιαίες και τις άλλες αρτηρίες[12]. Η υπερομοκυστεϊναιμία μπορεί να αντιμετωπισθεί με χορήγηση φυλλικού οξέος. Συνιστώνται επίσης τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, όπως η ασπιρίνη (100-325 mg/ημερησίως) και η κλοπιδογρέλη (75 mg ημερησίως)[13]. Συνδυασμός των δύο αυτών φαρμάκων έχει ισχυρότερη αντιαιμοπεταλιακή δράση αλλά και περισσότερες αιμορραγικές επιπλοκές, γι' αυτό το λόγο, χορηγούνται με ειδικές ενδείξεις, όπως μετά από διαδερμική αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδονάρθηκα (stent), και για περιορισμένο χρονικό διάστημα.

Η χειρουργική θεραπεία της αθηροσκλήρωσης των καρωτίδων για την πρόληψη μελλοντικών εγκεφαλικών επεισοδίων, με διάνοιξη του αγγείου και αφαίρεση του αθηρώματος (ενδαρτηρεκτομή) έχει χρησιμοποιηθεί από την δεκαετία του ΄50 (Εικόνα 4). ΄Εκτοτε, περισσότερες από 80 πολυκεντρικές μελέτες απέδειξαν την αξία της επέμβασης αυτής σε ασθενείς με στενώσεις > 70% ασχέτως συμπτωμάτων [14-16]. Η ενδαρτηρεκτομή ενδείκνυται και σε συμπτωματικούς ασθενείς με στενώσεις >50%. Σε ασθενείς με στενώσεις <50% συνιστάται συντηρητική αγωγή[17, 18].

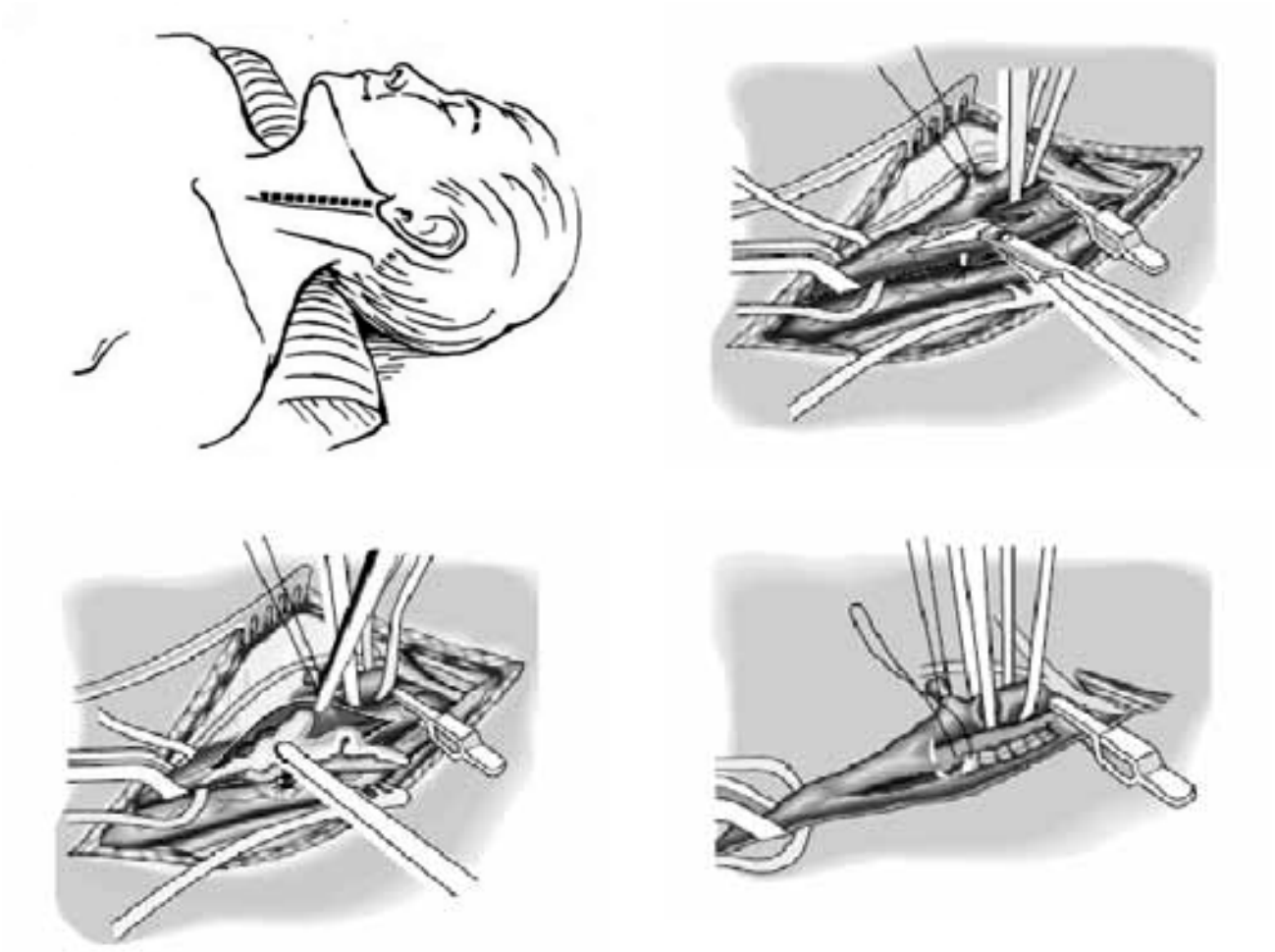
Παρά το γεγονός ότι η ενδαρτηρεκτομή γίνεται για την

πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων, τα τελευταία αποτελούν και την κυριότερη επιπλοκή της επέμβασης αυτής, η οποία πρέπει να εφαρμόζεται από έμπειρους αγγειοχειρουργούς με ποσοστά επιπλοκών λιγότερο από 3% για τους ασυμπτωματικούς ασθενείς και 5% για τους συμπτωματικούς [17, 18].

Τα τελευταία χρόνια εισήχθη η διαδερμική αγγειοπλαστική των καρωτίδων. Η τεχνική αυτή συνίσταται σε καθετηριασμό της μηριαίας αρτηρίας και προώθηση καθετήρος στο αορτικό τόξο και τη κοινή καρωτίδα με ακτινοσκοπικό έλεγχο. Μέσω του καθετήρος προωθείται φίλτρο στην έσω καρωτίδα το οποίο διανοίγεται (σαν

Εικόνα 4

Ενδαρτηρεκτομή του καρωτιδικού διχασμού. Τομή στο τράχηλο (άνω αριστερά), παρασκευή του καρωτιδικού διχασμού και επιμήκης αρτηριοτομή μετά από αποκλεισμό της αιματικής ροής (άνω δεξιά), αφαίρεση του αθηρώματος (κάτω αριστερά) και συρραφή της αρτηριοτομής (κάτω δεξιά).



ομπρέλα) περιφερικά της βλάβης, ώστε να συγκρατήσει θραύσματα της αθηρωματικής πλάκας που μπορεί να δημιουργηθούν κατά την αγγειοδιαστολή της περιοχής της βλάβης με το ειδικό μπαλόνι, και την τοποθέτηση/διάνοιξη του stent.

Το αποτέλεσμα της αγγειοδιαστολής ελέγχεται ακτινοσκοπικά και κατόπιν με ειδικό καθετήρα συγκλείεται και αφαιρείται το φίλτρο και τα υπόλοιπα υλικά του καθετηριασμού.

Μια σειρά από πολυκεντρικές μελέτες συνέκριναν την ενδαγγειακή αγγειοπλαστική των καρωτίδων με την κλασσική χειρουργική ενδαρτηρεκτομή. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι τα αποτελέσματα της ενδαρτηρεκτομής είναι υπέρτερα της ενδαγγειακής μεθόδου με εξαίρεση τους ασθενείς υψηλού κινδύνου λόγω γενικής καταστάσεως (καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια) ή τοπικών συνθηκών στο τράχηλο (π.χ. προηγηθείσα επέμβαση, ακτινοβολία τραχήλου),[19, 22]. Ωστόσο η πολυκεντρική μελέτη CREST που ολοκληρώθηκε πρόσφατα στις ΗΠΑ δεν έδειξε σημαντικές διαφορές στα ποσοστά θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος μυοκαρδίου μετά από ενδαγγειακή ή χειρουργική θεραπεία. Οι επιπλοκές

της ενδαγγειακής θεραπείας ήταν αυξημένες σε ασθενείς άνω των 75 ετών[23, 24]. Οι αυξημένες αυτές επιπλοκές απεδόθησαν κυρίως σε εμβολισμό του εγκεφάλου από αθηρωματικό υλικό λόγω των χειρισμών για να διέλθουν οι καθητήρες, τα οδηγά σύρματα και τα φίλτρα από το αορτικό τόξο και τις καρωτιδικές βλάβες[24]. Τα τελευταία χρόνια γίνεται μια προσπάθεια να αναπτυχθούν υβριδικές μέθοδοι με χειρουργική παρασκευή της κοινής καρωτίδος στη βάση του τραχήλου, ώστε να αποφεύγεται το αορτικό τόξο, και δημιουργία ανάστροφης ροής στην έσω καρωτίδα κατά την διάρκεια των χειρισμών για την έκπτυξη του stent, έτσι ώστε τυχόν μικροέμβολα από την αθηρωματική πλάκα να μην εμβολίσουν τον εγκέφαλο[25,28].

Τα απώτερα αποτελέσματα της καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής έχουν την έχουν καθιερώσει σαν μέθοδο εκλογής για την πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων που οφείλονται σε σημαντικές στενώσεις των καρωτίδων. Τα ποσοστά επαναστένωσης είναι 3-10% και κατά κανόνα οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί. Ανάλογα είναι και τα απώτερα αποτελέσματα των επιτυχών αγγειοπλαστικών[29, 30], ωστόσο η μέθοδος δεν έχει δοκιμασθεί στο χρόνο όσο η εγχείρηση και πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με μακρό προσδόκιμο επιβίωσης.

Η Αμερικανική Αγγειοχειρουργική Εταιρία (Society for Vascular Surgery- SVS)[17] το 2008 και η Ευρωπαϊκή Αγγειοχειρουργική Εταιρία (European Society for Vascular Surgery – ESVS)[18] το 2009 αναλύοντας όλα τα υπάρχοντα δεδομένα κατέληξαν σε συστάσεις που συνοψίζονται στον Πίνακα 1[31].

Πίνακας 1

Συστάσεις της Αμερικανικής Αγγειοχειρουργικής Εταιρίας (Society for Vascular Surgery- SVS) [17] και της Ευρωπαϊκής Αγγειοχειρουργικής Εταιρίας (European Society for Vascular Surgery – ESVS)[18] για τις ενδείξεις χειρουργικής ή ένδαγγειακής θεραπείας της αθηροσκλήρωσης των καρωτίδων

	SVS	ESVS
Ένδειξη εγχείρησης σε συμπωματικούς ασθενείς	στένωση >50%	στένωση >50%
Ένδειξη εγχείρησης σε ασυμπωματικούς ασθενείς	στένωση >60%	στένωση >70%
Χρόνος επέμβασης		2 εβδομάδες από Παροδ. Εγκ. Επεισ.
Ένδειξης ενδαγγειακής θεραπείας (μπαλονι+stent) σε συμπωματικούς ασθενείς	ασθενείς υψηλού κινδύνου	ασθενείς υψηλού κινδύνου
Ένδειξης ενδαγγειακής θεραπείας (μπαλόνι+stent) σε ασυμπωματικούς ασθενείς	Δεν συνιστάται	Σε εξειδικευμένα κέντρα ή στα πλαίσια επίσημης έρευνας

Summary

Prevention of Cerebral Ischemic Events in Patients with Carotid Arteries Stenosis

D. Christopoulos, MD, PhD

Carotid atherosclerosis is the main cause of cerebral ischemic events. Prompt diagnosis and therapy may prevent stroke. Therapy may be conservative, surgical or endovascular, according to the indications.

The aim of this brief review is the update of the knowledge of the non specialist physician on the diagnostic and therapeutic approach of the disease.

Βιβλιογραφία

1. Ficher CM. Transient monocular blindness associated with hemiplegia. Arch Ophtalmol 1951; 47: 167-203.
2. Lamnie GA, Path MR, Sandercock PA Dennis MS. Recently occluded intracranial and extracranial carotid arteries. Relevance of the unstable atherosclerotic plaque. Stroke 1999; 30: 1319-25.
3. Torvick A, Svindland A, Linboe CF. Pathogenesis of carotid thrombosis. Stroke 1989; 20: 1477-83
4. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. Neurology 1978; 28:754-62.
5. Executive Commity for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. J Am Med Assoc 1995; 273: 1421-8.
6. Strandness Jr DE. Duplex scan in vascular disorders 1993. Raven. New York.
7. Perdro LM, Fernandes e Fernandes J, Pedro MM, Gonsalves I et al. Ultrasonographic risk score of carotid plaques. Eur J Vasc Endovasc Surg 2002 ; 24 :492-8
8. Biasi GM, Frio A, Diethrich EB et al. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting Circulation 2004; 110: 756-62.
9. Phan T, Huston J III, Bernstein MA, Riederer SJ et al. Contrast enhanced magnetic resonance angiography of the cervical vessels. Stroke 2001; 32: 2282-6.
10. Bentsson JR. Computed tomography in stroke. In: Moore WS Surgery for cerebrovascular disease. Churchill Livingstone, New York 1996: 201-216.
11. Davies PH, Clarke WR, Bendixen BH et al. Silent cerebral infarction in patients enrolled in the TOAST study. Neurology 46: 942-8.
12. Heart protection study collaborative group MRC/ BHF. Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomized placedo controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22.
13. Lindblad B, Persson N, Takolander R, Bergquvist D. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double blind, placedo controlled randomized trial. Stroke 1993; 24: 1125-8
14. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group MRC European Carotid Surgery Trial. Lancet 1991; 337: 1235-43
15. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. J Am Med Assoc 1995; 1421-8
16. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med 1991; 325: 445-63
17. Hobson RW, Mackey WC, Ascher E, Murad H, Calligaro KD, Comerota AJet al. Management of atherosclerotic carotid artery disease: Clinical practiceguidelines of the Society for Vascular Surgery. J Vasc Surg 2008; 48: 480-6.
18. Liapis CD, Bell PF, Michailidis DSivenius J, Nicolaides AN, et al, on behalf of the Guidelines Collaborators. ESVS guidelines. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009; 37 (Suppl 4): 1-19.
19. SPACE collaborative group; Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, et al. Thirty day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised noninferiority trial. Lancet 2006;368:1239-47.
20. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP et al. EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients withsymptomatic severe carotid stenosis. N Engl J Med 2006; 335(16): 1660-71.
21. Luebke T, Aleksic M, Brunkwall J. Mete-analysis of randomized trials comparing carotid endarterectomy and endovascular treatment. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007; 34, 470-479.
22. Mozes G, Sullivan TM, Torres-Russotto DR, Bower TC, Hoskin TL, Sampaio SM et al. Carotid endarterectomy in SAPHIRE- eligible high riskpatients: implications for selecting patients for carotid angioplasty and stenting. JVasc Surg 2004; 39: 958-65.
23. Sheffet AJ, Roubin G, Howard G, Howard V,, Meschia JF, Hobson RW 2nd, Brott TG. Design of the Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial (CREST). Int J. Stroke. 2010 Feb;5(1):40-6
24. Moore W : CREST Trial results: Charing Cross Symposium, London, April 2010.
25. Criado E, Doblas M, Fontcuberta J, Orgaz A, Flores A. Transcervical carotid artery angioplasty and stenting with carotid flow reversal: surgical technique. Ann Vasc Surg 2004;18:257-261.
26. Chang DW, Schubart PJ, Veith FJ, Zarins CK. A new approach to carotid angioplasty and stenting with transcervical occlusion and protective shunting: why it may be a better carotid artery intervention. J Vasc

Surg 2004;39:994-1002.

27. Pipinos II, Johanning JM, Pham CN, Soundarajian K, Lynch TG. Transcervical approach with protective flow reversal for carotid angioplasty and stenting. J Endovasc Ther. 2005; 12: 446-453.
28. Christopoulos D, Philippov E, Kalintzi M. Safe carotid artery angioplasty and stenting in patients unsuitable for transfemoral approach. Int Angiol 2010; 29 (1): 37-40.
29. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Pousseau H, Viguier A et al. EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomized multicentre trial. Lancet Neurol 2008; 7 (10): 885-92.
30. Bergeron P, Roux M, Khanoyan P, Douillez V, Bras J, Gay J. Longterm results of carotid stenting are competitive with surgery. J Vasc Surg 2005; 41: 213-21
31. Liapis C, Mackey WC, Perler B, Cao P. Comparison of SVS and ESVS carotid disease management guidelines. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009 Aug; 38(2): 243-5.

Ανασκόπηση

Ικτερος στην εγκυμοσύνη

Αλεξάνδρα Αλεξοπούλου

Λέκτορας Παθολογίας
Β' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο ΓΝΑ

Διεύθυνση αλληλογραφίας:
Αλεξάνδρα Αλεξοπούλου,
Κωνσταντινουπόλεως 40, Ηλιούπολη,
16342 Αθήνα,
Τηλ 210 7774742,
Fax 2107706871,
email alexopou@ath.forthnet.gr

Περίληψη: Ο ίκτερος δεν εμφανίζεται φυσιολογικά κατά την διάρκεια της κύησης και η εμφάνισή του πρέπει να κινητοποιεί τον γιατρό.
Η υπερεμεσία της κύησης, που εμφανίζεται στο πρώτο τρίμηνο έχει καλή πρόγνωση εάν χορηγηθεί ενδοφλέβια ενυδάτωση.
Η ενδοηπατική χολόσταση της κύησης είναι νόσος κυρίως του 3ου τριμήνου, που εκδηλώνεται συνήθως με έντονο κνησμό ενώ ίκτερος εμφανίζεται στο 20% των περιπτώσεων. Χαρακτηρίζεται από καλή πρόγνωση για την μητέρα αλλά από επιπλοκές για το νεογνό. Συνιστάται πρόκληση τοκετού μόλις διαπιστωθεί η ωριμότητα του εμβρύου.
Η προεκλαμψία / εκλαμψία της κύησης παρουσιάζεται συνήθως στο 3ο τρίμηνο της κύησης, εκδηλώνεται με εμφάνιση υπέρτασης και είναι πολυσυστηματική νόσος. Η βαρύτητά της ποικίλλει. Η συμμετοχή του ήπατος, όταν υπάρχει, διακυμαίνεται από υποκλινική μέχρι βαρεία ηπατική ανεπάρκεια.
Το σύνδρομο HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count-αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, χαμηλά αιμοπετάλια) συνοδεύει συνήθως την προεκλαμψία ή το λιπώδες ήπαρ της κύησης. Εμφανίζεται συνήθως στο 3ο τρίμηνο της κύησης ή μετά τον τοκετό. Χαρακτηρίζεται από μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και πολυσυστηματικές εκδηλώσεις. Ο ίκτερος δεν είναι πολύ συχνός και όταν υπάρχει συνήθως δεν είναι σοβαρός. Η μητρική και η περιγεννητική θνητότητα του νεογνού είναι υψηλές. Η διακοπή της κύησης ή η πρόκληση τοκετού αποτελούν την θεραπεία του συνδρόμου.
Το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης είναι σπάνια νόσος. Εμφανίζεται στο 3ο τρίμηνο της κύησης και όπως και η προεκλαμψία/ εκλαμψία και το σύνδρομο HELLP αποτελούν δυνητικά θανατηφόρες καταστάσεις. Χαρακτηρίζεται από μικρο- φυσαλιδώδη εμφάνιση του ήπατος. Παλαιότερα όλες οι περιπτώσεις κατέληγαν στον θάνατο ενώ στις μέρες μας η μητρική και νεογνική θνητότητα έχουν περιορισθεί κατά πολύ λόγω της έγκαιρης διάγνωσης.
Οι ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο συνήθως έχουν δευτεροπαθή αμηνόρροια ή δυσκολεύονται να συλλάβουν. Οταν η ηπατική νόσος κατά την κύηση βρίσκεται υπό έλεγχο δεν παρατηρούνται επιπλοκές για την μητέρα ή το παιδί.

Εισαγωγή

Ο ίκτερος κατά την διάρκεια της κύησης αποτελεί συνήθως επείγουσα κατάσταση που πρέπει ταχέως να διαγνωσθεί και να αντιμετωπισθεί. Το τρίμηνο εμφάνισης, η βαρύτητά του, οι άλλες κλινικές εκδηλώσεις που τον συνοδεύουν (κνησμός, ναυτία έμετοι, κοιλιακό άλγος, νευρολογικές εκδηλώσεις, αιμορραγική διάθεση), το ατομικό αναμνηστικό (ταξίδι σε ενδημική περιοχή για ηπατίτιδα Ε, ομάδα υψηλού κινδύνου για ηπατίτιδα Β, εμφάνιση ικτέρου σε προηγούμενες κυήσεις) το οικογενειακό ιστορικό, τα εργαστηριακά ευρήματα (αύξηση ALT, ευρήματα μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας) και τα απεικονιστικά δεδομένα του ασθενούς έχουν σημασία για την διάγνωση της νόσου. Πολλές από τις παθήσεις που χαρακτηρίζονται από ίκτερο έχουν μεγάλη θνητότητα για την μητέρα και το έμβρυο. Η αναγνώρισή τους και η έγκαιρη διακοπή της κύησης ή η πρόκληση τοκετού έχουν μεγάλη σημασία για την επιβίωση της μητέρας και την γέννηση ενός υγιούς νεογνού.

Στην παρούσα ανασκόπηση επιχειρείται περιγραφή των πιο συχνών παθήσεων, που συνοδεύονται από ίκτερο και αφορούν την κύηση.

Αλλαγές του ήπατος και των χοληφόρων στην φυσιολογική κύηση

Κατά την διάρκεια της κύησης εμφανίζονται χαρακτηριστικές αλλαγές που πρέπει να ληφθούν υπόψιν ώστε να διαφοροποιηθεί η φυσιολογική κύηση από τις παθολογικές καταστάσεις που μπορούν να εμφανισθούν κατά την διάρκειά της. Ο όγκος του αίματος και ο όγκος των ερυθροκυττάρων αυξάνεται κατά την διάρκεια της κύησης. Η καρδιακή παροχή και ο καρδιακός ρυθμός αυξάχνονται. Η αιμάτωση του ήπατος παραμένει αμετάβλητη αλλά μειώνεται το ποσοστό της καρδιακής παροχής προς το ήπαρ[1]. Ετσι, τα φάρμακα που μεταβολίζονται στο ήπαρ έχουν μειωμένη κάθαρση στην κύηση. Εργαστηριακά, παρατηρείται μείωση του αιματοκρίτη, της αλβουμίνης, του ουρικού οξέος, της ουρίας και της κρεατινίνης λόγω αιμο-αραίωσης. Μειώνεται η παραγωγή της αντιθρομβίνης ΙΙΙ και αυξάνεται η παραγωγή του ινωδογόνου και των παραγόντων VII, VIII, IX και X. Ετσι, εξηγείται η τάση για θρομβώσεις στην εγκυμοσύνη. Παρατηρείται αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, πλακουντιακής προέλευσης, της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων ενώ οι αμινοτρανσφεράσες, η χολερυθρίνη, ο χρόνος προθρομβίνης, η γGT και τα επίπεδα των χολικών αλάτων παραμένουν στα προ της κύησης επίπεδα[2].

Διαπιστώνεται αύξηση του όγκου της χοληδόχου κύστης και καθυστέρηση σύσπασης και κένωσής της μετά το φαγητό. Λόγω της αυξημένης έκκρισης της χοληστερόλης και της μειωμένης εντεροηπατικής κυκλοφορίας των χολικών αλάτων παρατηρείται τάση για την δημιουργία χολολίθων και αύξηση των νόσων του χοληφόρου δένδρου κατά την κύηση.

Θα ανασκοπήσουμε ασθένειες που προκαλούν ίκτερο και παρουσιάζονται αποκλειστικά στην κύηση, τις διαταραχές του ήπατος που είναι παρούσες κατά την σύλληψη και τις ηπατικές νόσους που παρουσιάζονται τυχαία αλλά όχι αποκλειστικά στην κύηση.

Πίνακας 1
Ηπατικές νόσοι που παρουσιάζονται αποκλειστικά στην κύηση

Μη συσχετιζόμενες με προεκλαμψία

- Υπερεμεσία της κύησης
- Ενδοηπατική χολόσταση της κύησης

Προεκλαμψία / Εκλαμψία

Συσχετιζόμενες με προεκλαμψία

- Σύνδρομο HELLP
- Ρήξη ήπατος
- Εμφρακτο ήπατος
- Οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης

Ηπατικές παθήσεις που παρουσιάζονται αποκλειστικά στην κύηση

Διακρίνονται σε διαταραχές που συσχετίζονται ή δεν συσχετίζονται με προεκλαμψία (Πιν. 1).

Σε αυτές που δεν συσχετίζονται με προεκλαμψία δεν απαιτείται διακοπή της κύησης για να προστατευθεί η ζωή της μητέρας ενώ σε αυτές που συσχετίζονται με προεκλαμψία, η διακοπή της κύησης ή η πρόκληση τοκετού θεωρούνται απαραίτητες για να διασωθεί η ζωή της μητέρας και του παιδιού. Η γνώση του τριμήνου της κύησης κατά το οποίο εμφανίζονται οι διαταραχές είναι χρήσιμη για την σωστή διάγνωση και την αντιμετώπισή τους (Πιν. 2).

Πίνακας 2
Διαφορική διάγνωση ικτέρου στην εγκυμοσύνη

Τρίμηνο εγκυμοσύνης	Διαφορική διάγνωση
Πρώτο τρίμηνο	Υπερεμεσία της κύησης
	Χοληδοχολιθίαση
	Ιογενής ηπατίτις
Δεύτερο τρίμηνο	Ενδοηπατική χολόσταση της κύησης
	Χοληδοχολιθίαση
	Ιογενής ηπατίτις
	Προεκλαμψία / εκλαμψία*
	Σύνδρομο HELLP*
	Σύνδρομο Dubin-Johnson
Τρίτο τρίμηνο	Ενδοηπατική χολόσταση της κύησης
	Προεκλαμψία / εκλαμψία
	Σύνδρομο HELLP
	Οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης
	Ρήξη ήπατος
	Χοληδοχολιθίαση
	Ιογενής ηπατίτις
	Σύνδρομο Dubin-Johnson
	Σύνδρομο Budd-Chiari

* Σπάνιο σε αυτό το τρίμηνο

HELLP = αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, χαμηλά αιμοπετάλια (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count)

Α. ΜΗ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

Υπερεμεσία της κύησης

Κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης και μέχρι την 20ή εβδομάδα μπορεί να εμφανισθεί ίκτερος λόγω υπερεμεσίας της κύησης (hyperemesis gravidarum). Η επίπτωση ποικίλλει από 0,2 έως 16 ανά 1000 κυήσεις. Απαντάται συχνότερα σε γυναίκες νεότερες των 25 ετών, υπέρβαρες, πολύτοκες, μη καπνίστριες και σε πολύδυμες κυήσεις[3].

Η υπερεμεσία της κύησης χαρακτηρίζεται από επίμονους εμέτους που προκαλούν αφυδάτωση, διαταραχές ηλεκτρολυτών, ή διαταραχές θρέψης και βιοχημικές διαταραχές του ήπατος. Συνήθως παρατηρείται αύξηση των αμινοτρανσφερασών (ALT) 2-3 φορές αλλά μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση 7-22 φορές των ανώτερων φυσιολογικών τιμών. Η αλκαλική φωσφατάση αυξάνεται μέχρι 2 φορές των ανώτερων φυσιολογικών τιμών και η ολική χολερυθρίνη μέχρι 5 mg/dl (Πιν. 3). Υπερθυρεοειδισμός συνυπάρχει στο 50% των ασθενών.

Σε μερικές περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί εγκεφαλοπάθεια του Wernicke λόγω έλλειψης θειαμίνης. Βιοψία του ήπατος δεν χρειάζεται αλλά αν γίνει, η ιστολογική εικόνα του ήπατος είναι είτε φυσιολογική είτε εμφανίζεται λιπώδης διήθηση[4]. Η αιτιολογία της νόσου είναι άγνωστη. Λόγω εμφάνισης κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης -όπου παρατηρούνται οι μεγάλες μεταβολές των ορμονών- θεωρείται ότι τα οιστρογόνα ή οι γοναδοτροφίνες παίζουν πρωτεύοντα ρόλο στην παθογένειά της. Πιθανολογείται ότι οφείλεται σε έκκριση ορμόνης που μιμείται την θυρεοτροπίνη (TRH).

Η αντιμετώπιση είναι υποστηρικτική. Η ενδοφλέβια ενυδάτωση είναι η θεραπεία εκλογής. Προ της εποχής της ενδοφλέβιας ενυδάτωσης, η νόσος ήταν δυνητικά θανατηφόρος. Στις μέρες μας η αντιεμετική αγωγή με προχλορπεραζίνη, προμεθαζίνη, θιεθυλπεραζίνη, ή μετοκλοπραμίδη είναι αποτελεσματική. Σε ασθενείς με επίμονα συμπτώματα μπορεί να χρειασθεί παρεντερική σίτιση[2]. Οι βιοχημικές διαταραχές του ήπατος διορθώνονται λίγες μέρες μετά την βελτίωση της θρέψης. Κίνδυνος για αποβολή ή ενδομήτριο θάνατο του νεογνού δεν υπάρχει.

Ενδοηπατική χολόσταση της κύησης

Παρουσιάζεται στο δεύτερο και στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, συνήθως όμως μετά την 30ή εβδομάδα. Στις περισσότερες χώρες είναι μία σπάνια νόσος που παρουσιάζεται με επίπτωση 1 σε 1000-10.000 κυήσεις. Είναι ιδιαίτερα συχνή στην Σουηδία και στην Χιλή όπου παρουσιάζεται με συχνότητα 2% και 14% αντίστοιχα[5]. Σε μερικές μάλιστα φυλές Ινδιάνων της Χιλής παρουσιάζεται με συχνότητα 24% που δείχνει ότι πιθανόν συμμετέχει γενετικός παράγοντας στην παθογένεια της νόσου. Εχει αυξημένη επίπτωση τους χειμερινούς μήνες. Παρουσιάζεται με την ίδια συχνότητα σε όλες τις ηλικίες, στις πρωτότοκες όσο και στις πολύτοκες. Υποτροπιάζει σε γυναίκες που είχαν προσβληθεί από την νόσο σε προηγούμενες κυήσεις ή είχαν εμφανίσει χολόσταση λόγω λήψης αντισυλληπτικών δισκίων και είναι συχνότερη σε πολύδυμες κυήσεις[6]. Επίσης παρουσιάζεται σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό ενδοηπατικής χολόστασης της κύησης[7] (ΕΧΚ). Μελέτες έχουν δείξει, ότι κληρονομείται με τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα και τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας Β8 και BW12 έχουν ανιχνευθεί με μεγάλη συχνότητα σε προσβεβλημένες γυναίκες[4].

Πίνακας 3
Ίκτερος σε νόσους που εμφανίζονται αποκλειστικά κατά την εγκυμοσύνη

Νόσος	Τιμή χολερυθρίνης	Ποσοστό εμφάνισης ικτέρου
Υπερεμεσία της κύησης	<5mg / dl	Σπάνια
Ενδοηπατική κολόσταση της κύησης	<5mg / dl	25%
Οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης	<10mg / dl	15%
Προεκλαμψία / εκλαμψία	<5mg / dl	
Σύνδρομο HELLP	<5mg / dl	5%

Κλινικά χαρακτηρίζεται από κνησμό ιδιαίτερα στις παλάμες και τα πέλματα ενώ αργότερα ο κνησμός επεκτείνεται στα υπόλοιπα μέρη του σώματος. Ο κνησμός επιδεινώνεται τις βραδυνές ώρες και οδηγεί σε στέρηση του ύπνου και κόπωση. Ο κνησμός συνήθως υποχωρεί εντός δύο ημερών μετά τον τοκετό αλλά σπάνια μπορεί να διαρκέσει μέχρι 2 εβδομάδες μετά. Στο 20% παρουσιάζεται ίκτερος αλλά η ολική χολερυθρίνη δεν υπερβαίνει τα 10mg/dl1[8] (Πιν. 3). Συνήθως αρχίζει 2-4 εβδομάδες μετά την έναρξη του κνησμού[5]. Η αντικειμενική εξέταση είναι αρνητική για οξεία ή χρονία ηπατική νόσο. Σπάνια συνυπάρχει ναυτία και ανορεξία.

Η πιο χαρακτηριστική βιοχημική διαταραχή στην ΕΧΚ είναι η αύξηση των χολικών αλάτων, που μπορεί να φθάσει 100 φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ΑΦΟ). Συνήθως παρατηρείται μέτρια αύξηση της ALT, 2-10 φορές και της αλκαλικής φωσφατάσης μέχρι 2 φορές από το ΑΦΟ. Δεν χρειάζεται βιοψία του ήπατος, που, όταν υπάρχει, δείχνει ήπια χολόσταση με ενδοκυττάρια χρωστική χολής και βύσματα χολής στα χοληφόρα τριχοειδή[8]. Για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση πρέπει να αποκλεισθεί απόφραξη των χοληφόρων με υπερηχογράφημα. Πρέπει να σημειωθεί ότι η ΕΧΚ προδιαθέτει σε λιθίαση των χοληφόρων και στο 50% μπορεί να συνυπάρχει με ουρολοίμωξη[5]. Θεωρείται ότι οφείλεται σε υπερευαισθησία του ήπατος στα οιστρογόνα. Ο προτεινόμενος παθογενετικός μηχανισμός είναι ο εξής: η μεταβολή της λειτουργικότητας του ενζύμου της ΑΤΡάσης του Να/Κ της ηπατικής μεμβράνης οδηγεί σε αυξημένη πρόσληψη χοληστερόλης, διαταραχή της μεμβράνης του ηπατοκυττάρου και παραγωγή ουσιών που οδηγούν σε χολόσταση[4]. Αν και η νόσος έχει καλή πρόγνωση εν τούτοις η νοσηρότητα είναι σημαντική. Ο επίμονος κνησμός οδηγεί σε σοβαρή κόπωση λόγω στέρησης ύπνου. Η χολόσταση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την δυσαπορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών συμπεριλαμβανομένης της βιταμίνης Κ και αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ιδίως μετά τον τοκετό. Η θνητότητα για το νεογνό υπολογίζεται ελαφρώς υψηλότερη σε σχέση με την αναμενόμενη. Η νόσος έχει συσχετισθεί με αποβολή μηκωνίου στο αμνιακό υγρό, δυσχέρεια του εμβρύου, αυτόματο πρόωρο τοκετό και ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου[5]. Η αιτία για τις επιπλοκές του εμβρύου μπορεί να είναι οι τοξικές επιδράσεις των μητρικών χολικών αλάτων. Φαίνεται ότι οι μεγάλες συγκεντρώσεις των χολικών αλάτων στον ορό της μητέρας σε συνδυασμό με την περιορισμένη δυνατότητα κάθαρσής τους από το έμβρυο έχουν ως αποτέλεσμα την επικίνδυνη συνάθροισή τους στο ήπαρ του εμβρύου[5]. Ο τακτικός υπερηχογραφικός έλεγχος για τον εντοπισμό πρώιμων σημείων δυσχέρειας του εμβρύου έχει αποδειχθεί ότι είναι ανεπαρκής. Ετσι, η πρακτική που ακολουθείται είναι να προκαλείται τοκετός αφού διαπιστωθεί η ωριμότητα των πνευμόνων του εμβρύου. Σύμφωνα με αναδρομική μελέτη, δεν υπήρξαν επιπλοκές στο έμβρυο όταν η έγκυος με ίκτερο οδηγείτο στην αίθουσα τοκετού στις 36 εβδομάδες[9]. Η θεραπεία της ΕΧΚ για την μητέρα περιλαμβάνει ανακούφιση του κνησμού με χαμηλή σε λιπαρά δίαιτα, αντι-ισταμινικά, βενζοδιαζεπίνες ή ήπια ηρεμιστικά και ύπνο σε δροσερό δωμάτιο. Η αποτελεσματικότητα των φαινοβαρβιτάλης, δεξαμεθαζόνης και χολεστυραμίνης είναι αμφίβολη. Εχουν μελετηθεί επίσης η S-αδενυλ-μεθειονίνη (SAMe) και το ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA). Η πρώτη αυξάνει την κάθαρση των χολικών αλάτων στην μητέρα. Η δράση της όμως σε προχωρημένη χολόσταση είναι περιορισμένη. Το UDCA είναι προς το παρόν το πιο ελπιδοφόρο φάρμακο για την ΕΧΚ. Δρα μειώνοντας συνολικά τα επίπεδα των χολικών αλάτων, αυξάνοντας την αναλογία των λιγότερο τοξικών χολικών αλάτων και μεταβάλλοντας τον ανοσιακό μηχανισμό της χολόστασης. Το UDCA δρα και βελτιώνει τον κνησμό και τις ηπατικές βιοχημικές διαταραχές[10]. Δεν έχει αναφερθεί τοξική δράση ούτε στην μητέρα ούτε στο έμβρυο. Εχει το πλεονέκτημα ότι χορηγείται από το στόμα. Σε δόση 15mg/Kg φαίνεται ότι αποτελεί την θεραπεία εκλογής για την ΕΧΚ.

Β. Προεκλαμψία / Εκλαμψία

Είναι συχνή διαταραχή και συμβαίνει στο 3 - 10% των κυήσεων κυρίως σε πρωτότοκες. Ο διαβήτης, η υπέρταση, ακραίες ηλικίες (<20 ή >45) και το οικογενειακό ιστορικό προδιαθέτουν στην ανάπτυξη προεκλαμψίας[2]. Συμβαίνει συνήθως στο δεύτερο μισό της κύησης κυρίως στο 3ο τρίμηνο αλλά μπορεί να συμβεί και μετά την κύηση.

Η προεκλαμψία διαγιγνώσκεται όταν παρατηρηθεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης πάνω από 15 mmHg διαστολική ή πάνω από 30 mmHg συστολική ή αύξηση πάνω από 140/90 mmHg μετά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης[4]. Συνυπάρχουν πρωτεϊνουρία και οίδημα (τριάδα: υπέρταση, πρωτεινουρία, οίδημα). Η διάκριση της προεκλαμψίας από την εκλαμψία είναι ότι η τελευταία συνοδεύεται και από σπασμούς. Είναι πολυσυστηματική διαταραχή και προσβάλλονται ο νεφρός (πρωτεινουρία, ολιγουρία, νεφρική ανεπάρκεια), το ΚΝΣ (διαταραχές όρασης, κεφαλαλγία), ο μηχανισμός της αιμόστασης (μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (ΔΕΠ)), το αναπνευστικό (σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων) και το ήπαρ. Η προεκλαμψία / εκλαμψία αποτελεί το συχνότερο αίτιο θανάτου των εγκύων γυναικών. Το κύριο αίτιο θανάτου είναι οι εγκεφαλικές διαταραχές. Οι κίνδυνοι για το έμβρυο περιλαμβάνουν προωρότητα, καθυστέρηση ανάπτυξης, πρόωρη αποκόλληση πλακούντα και χαμηλό σωματικό βάρος[4].

Το ήπαρ προσβάλλεται με συχνότητα 10-15% και οι ηπατικές επιπλοκές ευθύνονται για το 20% των θανάτων από προεκλαμψία[2]. Η προεκλαμψία ευθύνεται για το 5% του ικτέρου στην κύηση. Η προσβολή του ήπατος ποικίλλει σε βαρύτητα και μπορεί να διακυμαίνεται από την απλή εναπόθεση ινικής στο ήπαρ μέχρι το σύνδρομο HELLP (αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, χαμηλά αιμοπετάλια - Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) ή ακόμη και ρήξη ήπατος. Η προσβολή του ήπατος εκδηλώνεται με άλγος δεξιού υποχονδρίου και αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για την περίπτωση ηπατικής ανεπάρκειας και αιμορραγικής διάθεσης. Πρέπει επίσης να εξετάζεται το ενδεχόμενο ηπατικής αιμορραγίας και ρήξης ήπατος. Η ALT αυξάνεται 5-100 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό. Η χολερυθρίνη σπανίως υπερβαίνει τα 5mg/dl (Πιν 3).

Η ιστολογική εικόνα του ήπατος δείχνει εστίες με νέκρωση και πυλαία - περιπυλαία αιμορραγία. Χαρακτηριστική είναι η εναπόθεση ινικής στα κολποειδή, πυλαία τριχοειδή και φλεβίδια[11].

Ο παθογενετικός μηχανισμός της προεκλαμψίας / εκλαμψίας πιθανώς αρχίζει με διαταραχή εμφύτευσης της τροφοβλάστης και είναι ανοσολογικής αρχής[12]. Η διαταραχή αυτή οδηγεί σε μειωμένη αιμάτωση του πλακούντα και παραγωγή τοξικών ουσιών. Αυτές με την σειρά τους προκαλούν ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης με μείωση της αντιθρομβίνης ΙΙΙ και ενεργοποίηση της δημιουργίας θρόμβου στο ενδοθήλιο των αγγείων[12]. Οι τρόποι θεραπευτικής προσέγγισης περιλαμβάνουν:

1. ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης,
2. χορήγηση θειικού μαγνησίου για την πρόληψη των σπασμών,
3. συνεχής αξιολόγηση της κατάστασης της μητέρας και του εμβρύου[15] και
4. διακοπή της κύησης εφόσον απαιτηθεί.

Γ. Ίκτερος σε καταστάσεις συσχετιζόμενες με Προεκλαμψία

Σύνδρομο HELLP

Μπορεί να εμφανισθεί στο 3ο τρίμηνο της κύησης σε συνδυασμό με την προεκλαμψία / εκλαμψία αλλά μπορεί να συνδυάζεται με οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης. Αν και παρατηρείται στο 20% γυναικών με προεκλαμψία μπορεί να εμφανισθεί και σε περιπτώσεις χωρίς προεκλαμψία[13]. Ετσι στην απουσία προεκλαμψίας η διάγνωσή του μπορεί να καθυστερήσει. Παρουσιάζεται με συχνότητα 0,2-0,6% των κυήσεων. Είναι συχνότερο σε λευκές πολύτοκες γυναίκες, ηλικίας 25 ετών κατά μέσον όρο, μετά τις 32 εβδομάδες της κύησης[4]. Στα 2/3 των περιπτώσεων εμφανίζεται προ του τοκετού αλλά στο 1/3 εμφανίζεται στην περίοδο της λοχείας συνήθως εντός των 48 πρώτων ωρών[13]. Σε γυναίκες που έχουν εμφανίσει το σύνδρομο, η πιθανότητα υποτροπής σε επόμενες κυήσεις κυμαίνεται από 4% μέχρι 27%[14] και ο κίνδυνος για προεκλαμψία από 23% μέχρι 43%.

Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν επιγαστρικό ή άλγος δεξιού υποχονδρίου, ναυτία και εμέτους, κεφαλαλγία, διαταραχές όρασης, οίδημα και αιμορραγία. Η υπέρταση μπορεί να απουσιάζει στο 15%. Στον εργαστηριακό έλεγχο υπάρχουν οι ενδείξεις της μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας (αναιμία, αυξημένη LDH, χαμηλή απτοσφαιρίνη, αυξημένα δικτυοερυθροκύτταρα, αυξημένη έμμεση χολερυθρίνη, χαμηλά αιμοπετάλια)[13]. Η χολερυθρίνη είναι συνήθως λιγότερο από 5mg/dl αλλά μπορεί να φθάσει και σε πολύ υψηλά επίπεδα. Ικτερος εμφανίζεται στο 5% των περιπτώσεων[15] (Πιν. 3). Οι χρόνοι προθρομβίνης (PT), μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT) και το ινωδογόνο συνήθως είναι φυσιολογικά. Δεν υπάρχει ένδειξη για ηπατική βιοψία όταν όμως γίνει έχει τα ίδια ευρήματα με την προεκλαμψία. Στο υπερηχογράφημα του ήπατος μπορεί να υπάρχουν βλάβες προερχόμενες από αιμορραγία ή νέκρωση.

Η πρόγνωση για την μητέρα και το παιδί δεν συσχετίζεται με την βαρύτητα της ηπατικής συμμετοχής. Η μητρική θνητότητα κυμαίνεται από 0% μέχρι 3,5% σε κέντρα με ανάλογη εμπειρία για την αντιμετώπισή του. Η νοσηρότητα στην μητέρα οφείλεται σε αιμορραγική διάθεση, πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα, νεφρική, καρδιαγγειακή και ηπατική ανεπάρκεια. Το παιδί έχει μεγαλύτερο κίνδυνο από την μητέρα. Η περιγεννητική θνητότητα για το νεογνό κυμαίνεται από 3% μέχρι 23%. Τα

νεογνά κινδυνεύουν από προωρότητα, καθυστέρηση της ανάπτυξης και θρομβοπενία[4, 15].

Συχνά απαιτείται παρακολούθηση στην μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και στενή αιμοδυναμική υποστήριξη με αίμα, παράγοντες πήξης και φρέσκα κατεψυγμένα πλάσματα (FFP). Αν και το σύνδρομο HELLP θεωρείται μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία εν τούτοις η θεραπεία με πλασμαφαιρέσεις δεν έχει τεκμηριωθεί για τις περιπτώσεις προ του τοκετού[16, 17]. Για την εμφάνιση του συνδρόμου μετά τον τοκετό θεωρείται ότι η πλασμαφαίρεση έχει καλά αποτελέσματα[18]. Πολλοί συνιστούν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοειδών που επιταχύνουν την ωριμότητα του εμβρύου. Ο τοκετός αποτελεί την θεραπεία του συνδρόμου. Απαιτείται προσοχή στην αξιολόγηση του εμβρύου καθώς αυτό μπορεί να μην αναπτύσσεται[19]. Γενικά θεωρείται ότι για κυήσεις μεγαλύτερες των 32 εβδομάδων συνιστάται άμεση πρόκληση τοκετού. Η καισαρική τομή θεωρείται η ασφαλέστερη μέθοδος λόγω των επιπλοκών του νεογνού που προαναφέρθηκαν αλλά και των διαταραχών πήξης. Κυήσεις μεταξύ των 24 και 32 εβδομάδων αξιολογούνται ατομικά και πιθανώς χορηγούνται κορτικοειδή και παρακολουθούνται, ενώ σε κυήσεις μικρότερες των 24 εβδομάδων που έχουν δυσμενή πρόγνωση συνιστάται διακοπή της κύησης[15].

Ρήξη και έμφρακτο ήπατος

Η ρήξη του ήπατος απαιτεί άμεση αντιμετώπιση. Είναι σπάνια, με συχνότητα 1 ανά 45.000-250.0000 κυήσεις[20]. Το 80% των περιπτώσεων παρουσιάζεται σε γυναίκες με προεκλαμψία / εκλαμψία ή σύνδρομο HELLP. Εχει επίσης παρουσιασθεί σε γυναίκες με αδένωμα, αιμαγγείωμα ή απόστημα ήπατος ή οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης[4]. Το 82% των ασθενών είναι μεγαλύτερες (μέση ηλικία 32 ετών) και πολύτοκες[20].

Παρουσιάζεται κλινικά με οξύ κοιλιακό άλγος, ναυτία και εμέτους κατά την διάρκεια του τελευταίου τριμήνου ή εντός 24 ωρών μετά τον τοκετό. Ακολουθούν κοιλιακή διάταση λόγω αιμοπεριτόναιου και αιμορραγική καταπληξία. Συνήθως παρουσιάζεται στο δεξιό λοβό του ήπατος[2]. Τα ηπατικά ένζυμα είναι αυξημένα και συνήθως υπάρχει θρομβοπενία με ή χωρίς διαταραχές της πήξης του αίματος. Χρήσιμος είναι ο απεικονιστικός έλεγχος όπου διαγιγνώσκεται υποκάψιο αιμάτωμα του ήπατος. Λόγω της βαρύτητας της κατάστασης για την μητέρα και το παιδί, μερικοί συνιστούν επί κλινικής υποψίας ρήξης του ήπατος άμεση επέμβαση με ερευνητική λαπαρατομία χωρίς προηγούμενο απεικονιστικό έλεγχο αφού και μικρή καθυστέρηση μπορεί να αποβεί μοιραία για την μητέρα ή /και το νεογνό[21].

Η μητρική θνητότητα είναι υψηλή 50-75% και η εμβρυική περίπου 60%[4, 20]. Η επιβίωση εξαρτάται από την έγκαιρη διάγνωση και την άμεση αντιμετώπιση που συνίσταται σε καισαρική τομή και αιμόσταση του ήπατος η οποία πραγματοποιείται συνήθως χειρουργικά αλλά μπορεί να γίνει και αγγειογραφικά με εμβολισμό.

Μία άλλη επιπλοκή συσχετιζόμενη με την προεκλαμψία είναι το ηπατικό έμφρακτο. Εμφανίζεται συνήθως στον αριστερό λοβό του ήπατος. Οι ασθενείς εμφανίζουν αναιμία, πυρετό και λευκοκυττάρωση με σημαντική αύξηση των ALT. Μπορεί να απορροφηθεί ή να καταλήξει σε ηπατική ανεπάρκεια[2].

Οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης

Είναι μία σπάνια δυνητικά θανατηφόρα διαταραχή που παρουσιάζεται στο 3ο τρίμηνο της κύησης συνήθως μεταξύ της 32ης και της 38ης εβδομάδος. Η επίπτωσή του έχει υπολογισθεί σε 1 ανά 6692 κυήσεις. Συνήθως παρουσιάζεται σε πρωτότοκες, πολύδυμες κυήσεις και άρρενα έμβρυα[22].

Η συμπτωματολογία του οξέος λιπώδους ήπατος της κύησης (ΟΛΗΚ) περιλαμβάνει ναυτία ή έμετο (76%), κοιλιακό άλγος (43%), ανορεξία (21%) και ίκτερο (16%) ο οποίος ακολουθεί μετά από 2 εβδομάδες από τα αρχικά συμπτώματα[23]. Στο παρελθόν ο ίκτερος αποτελούσε σύνηθες σύμπτωμα. Τα τελευταία όμως χρόνια λόγω της έγκαιρης διάγνωσης και της άμεσης πρόκλησης τοκετού συνήθως οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν ίκτερο[2]. Μερικές φορές το ΟΛΗΚ συνυπάρχει με προεκλαμψία. Σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις είναι η ηπατική ανεπάρκεια με αιμορραγική διάθεση, εγκεφαλοπάθεια ή ασκιτική συλλογή και η νεφρική συμμετοχή με ολιγουρία ή ανουρία. Πολυουρία και πολυδιψία συναντώνται στο 5% των περιπτώσεων και μπορεί να συσχετίζονται με άποιο διαβήτη[23].

Εργαστηριακά οι ALT είναι αυξημένες αλλά όχι στα επίπεδα της οξείας ηπατίτιδας. Η χολερυθρίνη σπανίως υπερβαίνει τα 10mg/dl (Πιν. 3). Η υπερουριχαιμία συμβαίνει στο 80% των περιπτώσεων λόγω μειωμένης νεφρικής κάθαρσης αλλά δεν είναι παθογνωμονική του ΟΛΗΚ αφού μπορεί να υπάρχει και στη προεκλαμψία. Μπορεί να υπάρχουν διαταραχές πήξης ή ακόμη ΔΕΠ και διαταραχές μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας, λευκοκυττάρωση, υπογλυκαιμία και αυξημένα επίπεδα αμμωνίας. Απεικονιστικά, το υπερηχογράφημα δείχνει αυξημένη ηχογένεια[24] ενώ η αξονική τομογραφία ήπατος δείχνει χαμηλότερη πυκνότητα από την συνήθη[25]. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι τα ευρήματα των απεικονιστικών μεθόδων μπορεί να είναι φυσιολογικά σε αρκετές περιπτώσεις.

Η βιοψία ήπατος δεν είναι απαραίτητη παρά μόνο σε άτυπες περιπτώσεις και όταν τα απεικονιστικά ευρήματα δεν βοηθούν. Ιστολογικά το ήπαρ παρουσιάζει μικροφυ-

σαλιδώδη εμφάνιση των ηπατοκυττάρων. Οι μικροφυσαλίδες βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα και περιβάλλουν τον πυρήνα. Η μικροφυσαλιδώδης λιπώδης διήθηση είναι περισσότερο εμφανής στις ζώνες 2 και 3 του ηπατικού λοβίου[22]. Ανάλυση του ενδοηπατικού λίπους έδειξε ότι αυτό αποτελείται από ελεύθερα λιπαρά οξέα και όχι από τριγλυκερίδια όπως στις συνήθεις περιπτώσεις στεάτωσης. Αλλα ευρήματα συμβατά με χολόσταση είναι τα βύσματα και οι εναποθέσεις χολής στα ηπατοκύτταρα. Υπάρχει ελαφρά φλεγμονώδης διήθηση στο 50% των περιπτώσεων[22].

Το ΟΛΗΚ ανήκει στην κατηγορία των νόσων με μικροφυσαλιδώδη λιπώδη διήθηση όπως το σύνδρομο Reye, η τοξική επίδραση του βαλπροικού νατρίου και της τετρακυκλίνης και οι συγγενείς ανωμαλίες του κύκλου της ουρίας. Θεωρείται ότι οφείλεται σε διαταραχή της λειτουργικότητας των ενζύμων της βήτα-οξείδωσης των λιπαρών οξέων που γίνεται στα μιτοχόνδρια[22, 26].

Προ του 1970 η νόσος είχε δυσμενή πρόγνωση με θνητότητα 92%. Σήμερα λόγω της δυνατότητας έγκαιρης διάγνωσης και άμεσης αντιμετώπισης με διακοπή της κύησης ή πρόκλησης τοκετού (κατά περίπτωση), η επιβίωση της μητέρας ανέρχεται σε σχεδόν 100%[4]. Η θνητότητα του νεογνού είναι περίπου 6-7% λόγω ενδομήτριου θανάτου. Η νόσος μπορεί να υποτροπιάσει σε επόμενες κυήσεις[22]. Η καισαρική τομή δεν είναι απαραίτητη αλλά προτιμάται σε πολλές περιπτώσεις. Συνήθως απαιτείται εντατική παρακολούθηση και μετά τον τοκετό. Σπανίως είναι απαραίτητη η μεταμόσχευση ήπατος.

Διαταραχέςτου ήπατος που είναι παρούσες κατά τη σύλληψη

Α. Κίρρωση

Η σύλληψη σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και ίκτερο είναι σπάνια διότι όταν η νόσος είναι προχωρημένη, είτε οι ασθενείς είναι πέραν της ηλικίας αναπαραγωγής ή παρουσιάζουν δευτεροπαθή αμηνόρροια λόγω ορμονικών διαταραχών. Ωστόσο, αν τύχει και συλλάβουν γυναίκες με κίρρωση του ήπατος και στοιχεία ηπατικής ανεπάρκειας, έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες πρόωρου τοκετού ή αυτομάτων αποβολών ή ενδομητρίου θανάτου. Κατά την διάρκεια της κύησης, στο 30-40% της ομάδας αυτής, η χολερυθρίνη και η αλκαλική φωσφατάση αυξάνονται αντανακλώντας την χολοστατική επίδραση της κύησης στο ήπαρ και επανέρχονται στα προ της κύησης επίπεδα μετά τον τοκετό.

Η μητρική νοσηρότητα και θνησιμότητα είναι υψηλές στην ομάδα αυτή. Οι θάνατοι αποδίδονται στις συνήθεις αιτίες θνησιμότητας της κίρρωσης. Σε ασθενείς με κιρσούς οισοφάγου, ο κίνδυνος κιρσορραγίας φαίνεται ότι είναι αυξημένος. Σε ασθενείς με κίρρωση, ο κίνδυνος κιρσορραγίας ανέρχεται σε 20-27% αν αρχικά δεν διαπιστώνονται κιρσοί και σε 52-78%[25] αν οι κιρσοί διαπιστώνονταν εξαρχής. Ο κίνδυνος κιρσορραγίας αφορά συνήθως στο 2ο και 3ο τρίμηνο, όπου αυξάνεται ο όγκος του αίματος και η πίεση στην κάτω κοίλη φλέβα. Σε περίπτωση αιμορραγίας, η μητρική θνητότητα είναι 18-50%[2627]. Μέθοδοι όπως η περίδεση των κιρσών ή η πυλαιοσυστηματική αναστόμωση θεωρούνται καλώς ανεκτές. Οι διασφαγιτιδικές ενδοηπατικές πυλαιοσυστηματικές ανοαστομώσεις (TIPSS - transjugular intrahepatic portosystemic shunts) μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε ανθεκτικές περιπτώσεις. Η αποτελεσματικότητα της προφυλακτικής θεραπείας με περίδεση ή προπρανολόλη δεν έχει τεκμηριωθεί. Η βαζοπρεσίνη δεν συνιστάται γιατί προκαλεί αγγειόσπασμο του πλακούντα και το οκτρεοτίδιο δεν έχει δοκιμασθεί.

Δεν είναι γνωστό επίσης αν υπερέχει η καισαρική τομή έναντι του φυσιολογικού τοκετού αφού σ' αυτόν μπορεί να συμβεί αιμορραγία κατά το τοκετό ενώ στην καισαρική τομή ο κίνδυνος αναφέρεται σε αιμορραγία του κοιλιακού τοιχώματος από το παράπλευρο δίκτυο. Η σπιρονολακτόνη προδιαθέτει σε εμβρυικές διαταραχές και η προπρανολόλη στην μείωση ανάπτυξης του εμβρύου.

Β. Ιογενείς Ηπατίτιδες

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και καλή ηπατική λειτουργία συνήθως δεν εμφανίζουν προβλήματα κατά την διάρκεια της κύησης. Ασθενείς με χρονία ηπατίτιδα Β η/και δέλτα μπορεί να εμφανίσουν θεωρητικά παροξυσμό οξείας ηπατίτιδας επί χρονίας με εμφάνιση ικτέρου κατά την διάρκεια της κύησης. Συνήθως όμως η νόσος βρίσκεται σε ύφεση κατά την διάρκεια της κύησης. Σε ασθενείς με χρονία ηπατίτιδα Β και HBeAg θετικό, η μετάδοση της ηπατίτιδας στο νεογνό συμβαίνει σε 90% των περιπτώσεων. Οταν η μητέρα έχει αντι-HBe θετικό η μετάδοση συμβαίνει στο 10%. Συνιστάται και στις 2 περιπτώσεις χορήγηση άνοσης σφαιρίνης και εμβολιασμός του νεογνού για την ηπατίτιδα Β αμέσως μετά τον τοκετό. Η προφύλαξη είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της κάθετης μετάδοσης της νόσου σε >90%. Σε περιπτώσεις με πολύ υψηλό ιικό φορτίο, η παραπάνω στρατηγική αποτυγχάνει στο 28% των περιπτώσεων. Η χορήγηση λαμιβουδίνης κατά τον τελευταίο μήνα της κύησης μειώνει στο ήμισυ το ποσοστό αποτυχίας του εμβολιασμού[29]. Η τελμπιβουδίνη και η τενοφοβίρη έχουν καταγραφεί από τον Εθνικό οργανισμό φαρμάκων των ΗΠΑ ως σχετικά ασφαλή για το έμβρυο με βαθμό τεκμηρίωσης Β ενώ η λαμιβουδίνη και η εντεκαβίρη με βαθμό C[30]. Τα περισ-

σότερα δεδομένα για την χορήγηση αντιικών φαρμάκων στο 1ο τρίμηνο της κύησης υπάρχουν από την εθελοντική καταγραφή ασθενών που έλαβαν αντιρετροϊική αγωγή και δεν έδειξαν τερατογόνες ιδιότητες στο νεογνό[31]. Από την καταγραφή των περιπτώσεων χορήγησης λαμιβουδίνης και άλλων αντιικών φαρμάκων στο τελευταίο 3μηνο της κυήσεως δεν έχει προκύψει πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών στο έμβρυο. Ωστόσο τελικές συστάσεις επί του θέματος από έγκυρους Διεθνείς Οργανισμούς και Εταιρείες δεν υπάρχουν. Οι παραπάνω συστάσεις ισχύουν και για τις ασθενείς με συλλοίμωξη από ηπατίτιδα δέλτα. Η αμνιοκέντηση δεν απαγορεύεται σε ασθενείς με χρονία ηπατίτιδα Β αφού ο κίνδυνος μετάδοσης στο έμβρυο είναι μηδαμινός[32].

Ασθενείς με χρονία ηπατίτιδα C και καλή ηπατική λειτουργία έχουν κύηση χωρίς επιπλοκές. Εχει παρατηρηθεί ότι κατά την διάρκεια της κύησης οι αμινοτρανσφεράσες υποχωρούν και το HCV RNA αυξάνεται. Εχει διαπιστωθεί ότι οι γυναίκες με χρονία ηπατίτιδα C εμφανίζουν συχνότερα ΕΧΚ συγκριτικά με τις υπόλοιπες γυναίκες[33]. Το ποσοστό της κάθετης μετάδοσης από μητέρα στο νεογνό κατά τον τοκετό ανέρχεται στο 8,5% και είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με συλλοίμωξη από HIV[34]. Δεν φαίνεται ότι ο φυσιολογικός τοκετός έχει μεγαλύτερες πιθανότητες κάθετης μετάδοσης συγκριτικά με την καισαρική τομή ούτε υπάρχουν αντενδείξεις για θηλασμό σε γυναίκες με χρονία ηπατίτιδα C.

Γ. Αυτοάνωση Ηπατίτιδα

Ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα μπορεί να παρουσιάσουν αδυναμία να συλλάβουν προ της θεραπείας και να ξαναγίνουν γόνιμες όταν η νόσος τεθεί υπό έλεγχο με ανοσοκατασταλτική αγωγή. Κατά την κύηση δεν παρουσιάζουν επιπλοκές εάν η θεραπεία που λαμβάνουν συνεχισθεί. Φαίνεται ότι τα κορτικοειδή μπορούν να συνεχισθούν χωρίς προβλήματα κατά την διάρκεια της κύησης σε ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα[4]. Η αζαθειοπρίνη έχει συσχετισθεί με προωρότητα, καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου και νεογνική μυελοτοξικότητα[35]. Ωστόσο εάν η νόσος έχει τεθεί υπό έλεγχο με την βοήθεια αζαθειοπρίνης δεν συνιστάται η διακοπή της[36] αφού ο κίνδυνος για την ασθενή και το έμβρυο είναι μεγαλύτερος κατά τις παροξύνσεις της νόσου, που θα συμβούν με την διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής. Οπωσδήποτε, οι αποφάσεις για την συνέχιση ή την μείωση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής πρέπει να λαμβάνονται με την φροντίδα και την επίβλεψη ειδικού Ηπατολόγου. Η νόσος μπορεί να παρουσιάσει παρόξυνση μετά τον τοκετό λόγω ανοσολογικής ενεργοποίησης ή και να εμφανισθεί για πρώτη φορά μετά τον τοκετό[37].

Δ. Νόσος του WILSON

Στις φυσιολογικές γυναίκες αλλά και σε αυτές με νόσο Wilson η σερουλοπλασμίνη και ο χαλκός αυξάνονται ιδίως στο 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε ύφεση με D-πενικιλλαμίνη ή τριεντίνη, πρέπει να συνεχίζουν την αγωγή κατά την διάρκεια της κύησης αν και η D-πενικιλλαμίνη έχει ενοχοποιηθεί για τερατογόνες ιδιότητες. Φαίνεται ότι τα πράγματα είναι κάπως έτσι αφού από 153 κυήσεις σε 111 γυναίκες με νόσο Wilson διαπιστώθηκαν 2 αποβολές, 3 πρόωροι τοκετοί, 1 νεογνό με χρωμοσωμική ανωμαλία και 1 με λυκόστομα[(38)]. Ωστόσο η διακοπή της θεραπείας οδηγεί συνήθως σε βαρειές υποτροπές της νόσου που μπορεί να αποβούν μοιραίες. Ετσι συνιστάται η θεραπεία να συνεχίζεται κατά την κύηση και οπωσδήποτε υπό την επίβλεψη ειδικού Ηπατολόγου.

Ασθενείς με σύνδρομο Dubin-Johnson και καλοήθη υποτροπιάζουσα ενδοηπατική χολόσταση (νόσος Summerskill) αναπτύσσουν συχνά ίκτερο κατά την διάρκεια της κύησης λόγω της χολόστασης που προκαλούν τα οιστρογόνα στο ήπαρ.

Ε. Κύηση μετά από μεταμόσχευση ήπατος

Οπως αναφέραμε προηγουμένως, ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος έχουν αμηνόρροια και έλλειψη γονιμότητας. Ωστόσο, σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, οι ορμονικές διαταραχές αποκαθίστανται εντός ολίγων εβδομάδων μέχρι 7 μηνών μετά από μεταμόσχευση ήπατος. Σε καμιά περίπτωση δεν πρέπει να διακόπτονται τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μετά από την μεταμόσχευση αφού είναι απαραίτητα για την βιωσιμότητα του μοσχεύματος. Η κύηση μετά την μεταμόσχευση ήπατος είναι υψηλού κινδύνου αφού μόνο το 70% των κυήσεων καταλήγουν ευνοϊκά. Οσον αφορά το κύημα τα ποσοστά επιπλοκών που έχουν καταγραφεί από 136 κυήσεις είναι: 18% αποβολές, 36% πρόωροι τοκετοί, 31% γεννήσεις χαμηλού σωματικού βάρους νεογνών και 25% νεογνικές επιπλοκές[39]. Οσον αφορά την μητέρα παρουσιάσθηκαν πολλά ιατρικά προβλήματα όπως υπέρταση (40%), προεκλαμψία (25%) , λοιμώξεις (30% συμπεριλαμβανομένου του CMV) και οξεία απόρριψη του μοσχεύματος (10%)[39].

Νόσοι του ήπατος και των χοληφόρων που παρουσιάζονται τυχαία και όχι αποκλειστικά στην κύηση

Δεν υπάρχει διαφορά στην πορεία και την πρόγνωση της οξείας ηπατίτιδας Α που συμβαίνει κατά την κύηση

από εκείνη που συμβαίνει μετά την κύηση. Η περιγεννητική μετάδοση είναι σπάνια και εκφράζει οριζόντια μετάδοση κατά τον τοκετό. Το εμβόλιο είναι ασφαλές κατά την κύηση και συνιστάται εμβολιασμός των εγκύων γυναικών που ταξιδεύουν σε ενδημικές περιοχές[32]. Εμβολιασμός και ανοσοσφαιρίνη πρέπει να χορηγούνται σε νεογνά ασθενών με οξεία νόσο.

Η κύηση δεν μεταβάλλει την φυσική ιστορία της νόσου και την πρόγνωση της οξείας ηπατίτιδας Β. Η οξεία ηπατίτιδα Β που παρουσιάζεται στο 3ο τρίμηνο της κύησης έχει συχνότητα περιγεννητικής μετάδοσης στο νεογνό 70%, ενώ στο 2ο τρίμηνο 10% και ελάχιστο στο 1ο τρίμηνο. Συνιστάται να χορηγείται άνοση σφαιρίνη για την ηπατίτιδα Β και εμβολιασμός αμέσως μετά την γέννηση σε όλα τα νεογνά μητέρων που εμφανίζουν οξεία ηπατίτιδα Β κατά την διάρκεια της κύησης[32].

Η οξεία ηπατίτις Ε, ενδημική στην Ινδία και την Μέση Ανατολή, έχει θνητότητα σε μη έγκυες γυναίκες 0,5-4%. Ομως η βαρύτητα της νόσου μεταβάλλεται στην κύηση. Εμφανίζεται ίκτερος 9 φορές πιο συχνά σε έγκυες, συγκριτικά με μη έγκυες γυναίκες. Οξεία ηπατίτιδα Ε στο 3ο τρίμηνο της κύησης έχει θνητότητα 20-70% και ο θάνατος οφείλεται σε ανάπτυξη οξείας κεραυνοβόλου ηπατίτιδας στην μητέρα[32]. Η μετάδοση στο νεογνό γίνεται συνήθως περιγεννητικά αν και κατά την οξεία ηπατίτιδα Ε του 3ου τριμήνου ανιχνεύεται ο ιός στον ομφάλιο λώρο[40]. Η μεταδοτικότητα στο νεογνό είναι υψηλή στο 3ο τρίμηνο και σε περίπτωση μετάδοσης η θνητότητα είναι σημαντική[41]. Συνιστάται σε έγκυες στο 2ο και στο 3ο τρίμηνο της κύησης να αποφεύγουν τα ταξίδια σε ενδημικές περιοχές.

Το σύνδρομο Budd-Chiari είναι η απόφραξη μιας ή περισσοτέρων ηπατικών φλεβών. Η κλινική συμπτωματολογία είναι κοιλιακό άλγος, ηπατομεγαλία, ασκίτης και ίκτερος. Η κύηση και τα αντισυλληπτικά ευθύνονται για το 20% των περιστατικών αυτής της κλινικής οντότητας. Η θρομβοφιλία που παρατηρείται στην κύηση σε συνδυασμό με κάποιον άλλο παράγοντα όπως προεκλαμψία και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, ευθύνονται για το σύνδρομο στην κύηση. Η μητρική θνητότητα στην οξεία έναρξη του συνδρόμου ανέρχεται σε 70%. Θεραπευτική παρέμβαση με πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις ή ακόμη και ηπατική μεταμόσχευση μπορεί να είναι απαραίτητη[4].

Οπως προαναφέρθηκε, η κύηση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την δημιουργία χολολίθων ιδιαίτερα από χοληστερόλη και υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ικτέρου λόγω χοληδοχολιθίασης και οξείας χολαγγειίτιδας. Η συχνότητα είναι ανάλογη με τον αριθμό και τον ρυθμό των κυήσεων (μία γυναίκα 25 ετών με 4 κυήσεις έχει 12 φορές περισσότερες πιθανότητες για την δημιουργία χολολίθων από μια άλλη γυναίκα της ίδιας ηλικίας χωρίς παιδιά)[42].

Αν και η ηπατίτις από ιό του απλού έρπητος Ι και ΙΙ είναι σπάνια σε ανοσοεπαρκή άτομα, οι μισές περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σε εγκυμονούσες με ανώτερη περιγραφόμενη θνητότητα περί το 40%. Οι γυναίκες εμφανίζουν πυρετό από 4-14 ημέρες, συμπτώματα ιογενούς λοίμωξης, και κοιλιακό άλγος ή άλγος ΔΕ υποχονδρίου. Οι τρανσαμινάσες είναι πολύ υψηλές (>1000 IU/L) και η χολερυθρίνη χαμηλή (< 3 mg/dl). Η βιοψία ήπατος είναι διαγνωστική αφού παρουσιάζει αιμορραγική νέκρωση και τα χαρακτηριστικά «δίκην θαμβής υάλου» πυρηνικά έγκλειστα. Η θεραπεία με ασυκλοβίρη είναι απαραίτητη και αν τεθεί εγκαίρως σώζει την μητέρα και το κύημα[43].

Summary

Jaundice and pregnancy

A. Alexopoulou

Jaundice is not a normal finding during pregnancy. Prompt diagnosis of the underlying disease and therapeutic interventions should follow jaundice development in order to prevent complications of pregnancy. Liver disorders unique to pregnancy include hyperemesis gravidarum, intrahepatic cholestasis of pregnancy, acute fatty liver of pregnancy pre-eclampsia-eclampsia, HELLP syndrome and hepatic hemorrhage and rupture. Hyperemesis gravidarum, occurs in the first trimester and has a good prognosis. If vomiting is controlled and parenteral hydration is administered the hepatic dysfunction rapidly resolves. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is a disease mainly of third trimester. The main clinical manifestation is pruritus while jaundice is apparent in 20% of cases. Prognosis for women is good but prognosis for the fetus is not as benign due to toxic effect of bile acids. Close fetal monitoring is recommended and babies should be delivered promptly if any signs of fetal distress or meconium passage are found. However, in the absence of fetal distress labor should be induced once fetal lung maturity is documented. Pre-eclampsia/elampsia develops in the third trimester, is characterized by the presence of the trilogy of hypertension, proteinuria and edema and it is not a primary liver disease but any organ system may involve. A substantial rate of affected women manifest some degree of liver damage ranging from mild hepatocellular disorder to hepatic rupture. HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) may accompany pre-eclampsia or fatty liver of pregnancy. It usually occurs in the third trimester but it may occur postpartum. It is characterized by microangiopathic hemolytic anemia and involves multiple organ systems. Hyperbilirubinemia. present in up to 42% of reported cases, is likely the result of a combination of hemolysis and liver

dysfunction. Maternal and especially fetal morbidity and mortality are high. Therapy is directed primarily at urgent delivery. Acute fatty liver of pregnancy is a rare an potentially fatal disease that appears during the third trimester of pregnancy. Its principal histologic feature is infiltration of hepatocytes with microvesicular fat. If prompt delivery is not undertaken patients develop jaundice. Both maternal and fetal mortality used to be high but have improved in recent series due to prompt diagnosis, delivery and appropriate management.

Patients with chronic liver disease usually have secondary amenorrhea or difficulty to conceive. When pregnancy is achieved usually runs uneventfully if the underlying liver disease is under control.

Βιβλιογραφία

1. Everson GT. Liver problems n pregnancy: Distinguishing normal from abnormal hepatic changes. Medscape Women's Health1998; 3: 2.
2. Willner IR, Riely CA. Pregnancy. In: The liver and systemic disease. Gitlin N (ed). Churchill Livingstone New York 1997: 267-287.
3. Abell TL, Riely CA. Hyperemesis gravidarum. Gastroenterol Clin North Am 1992; 21: 835-845
4. Wolf JL. Liver Disease in pregnancy. Med Clin North Am 1996; 80:1167-1187.
5. Davidson K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Sem Perinatol 1998; 22: 104-111.
6. Gonzalez M. Reyes H, Arrese AM et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. J Hepatol 1989;9:84-90.
7. Dalen E Westerholm B. Occurrence of hepatic impairment in women jaundiced by oral contraceptives and in their mothers and sisters. Acta Med Scand 1994; 195:459-453.
8. Reyes H. The spectum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. Gasto Clin North Am 1992; 21: 905-921.
9. Rioseco A, Ivankowik M, Manzur A et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. A retrospective case-control study of perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 890-895.
10. Floreani A, Paternoster D, Melis A et al. S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: Preliminary results of a controlled trial. Eur Obstet Gynecol Reproduc Bol 1996; 67: 109-113.
11. Antia FP. Liver in normal pregnancy, preeclampsia and eclampsia. Lancet 1958; ii:776-778.
12. Roberts J, Redman C. Pre-eclanpsia more than pregnancy-induced hypertension. Lancet 1993; 341: 1447-1451.
13. Sibai B, Mohammed K, Usta I et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 1000-1006.
14. Sullivan C,. Magaan E, Perry KJ et al. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. Am J Obstet Gynecol 994; 171: 940-943.
15. Saphier CJ, Repke JT. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a review of diagnosis and management. Sem Perinatol 1998; 22: 118-133.
16. Scwartz ML. Possible role for exchange plasmapheresis with fresh frozen plasma for maternal indications in selected cases of preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 1986; 68:136-139.
17. Martin JN, Perry KG, Roberts WE et al. Plasma exchange for preeclampsia: Unsuccessful antepartum utilization for severe preeclampsia with or without HELLP syndrome. J Clin Apheresis 1994; 9: 155-161.
18. Katz VL, Watson WJ, Thorp JM et al. Treatment of persistent postpartum HELLP syndrome with plasmapheresis. Am J Perinatol 1992; 9: 120-122.
19. Magann EF, Graves GR, Roberts WE et al. Corticosteroids for enhanced fetal lung maturation in patients with HELLP syndrome: Impact on neonates. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1993;33: 131-135.
20. Ralston SJ, Schwaitzberg SD. Liver hematoma and rupture in pregnancy. Sem Perinatol 1998; 22: 141-148.
21. Sherbahn R. Spontaneous ruptured subcapsular liver hematoma associated with pregnancy. J repro Med 1996; 41:125-128.
22. Bacq Y. Acute fatty liver of pregnancy. Sem Perinatol 1998; 22: 134-140.
23. Riely CA, Acute fatty liver of pregnancy. Semin Liver Dis 1987; 7: 47-54.
24. Campillo B, Bernuau J, Witz MO et al. Ultrasonography in acute fatty liver of pregnancy. Ann Intern Med 1986; 105:383-384
25. Goodacre RL, Hunter DJ, Millward S et al. The diagnosis of acute fatty liver of pregnancy by computed tomography. J Clin Gastroenterol 1988; 10: 680-682.

26. Sims H, Bracket JC, Powell CK et al. The molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA deydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. PNAS USA 1995; 92:841-845.
27. Homburg R, Bayer I, Lurie B. Bleeding esophageal varices in pregnancy. J Repro Med 1988; 33:784-789.
28. Russel MA, Craigo SD. Cirrhosis and portal hypertension in pregnancy. Sem Perinatol 1998; 22: 156-165.
29. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. J Viral Hepat. 2003;10:294-7.
30. Tran TT. Cleve Clin J Med 2009;76(Suppl.3):S25-S29
31. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 January 1989–31 January 2009. Wilmington, NC: Registry Coordinating Centre, 2009. Available at: http://www.APRegistry.com
32. Magriples U. Hepatitis in pregnancy. Sem Perinatol 1998; 22:112-117.
33. Locatelli A, Roncaglia N, Arreghini A, Bellini P, Vergani P, Ghidini A. Hepatitis C virus infection is associated with a higher incidence of cholestasis of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1999;106:498-500.
34. Dal Molin G, D'Agaro P, Ansaldi F, Ciana G, Fertz C, Alberico S, Campello C. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: rate of infection and assessment of viral load and IgM anti-HCV as risk factors. J Med Virol. 2002;67:137-42.
35. Casele HL, Laifer SA. Pregnancy after liver transplantation. Sem Perinatol 1998; 22: 149-155.
36. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. Gut. 2001;48:97-102.
37. Samuel D, Riordan S, Strasser S, Kurtovic J, Singh-Grewel I, Koorey D. Severe autoimmune hepatitis first presenting in the early post partum period. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2:622-4.
38. Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. Hepatology. 2000;31:531-2.
39. Armenti VT, Herrine SK, Radomski JS, Moritz MJ. Pregnancy after liver transplantation. Liver Transpl. 2000;6:671-85.
40. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. Lancet 1995; 345: 1025-1026.
41. Khuroo MS, Samili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. J Vir Hep 2003; 10:61.
42. Everson GT. Liver problems in pregnancy: Part 2, Managing of preexisting and pregnancy-induced liver disease. Medscape Women's Health 1998; 3: 3.
43. Klein NA, Mabie WC, Shaver DC, Latham PS, Adamec TA, Pinstein ML, Riely CA. Herpes simplex virus hepatitis in pregnancy. Two patients successfully treated with acyclovir. Gastroenterology. 1991;100:239-44.

Παρουσίαση περιστατικού

Ασθενής 67 ετών με οξεία κοιλία και υπεζωκοτική συλλογή

Ηλίας Παπανικολάου

Πνευμονολογική κλινική Γενικού Νοσοκομείου Κέρκυρας

Επικοινωνία:
Τηλέφωνο:26610-88269
E-mail: hliaspapa@hotmail.com

Εισαγωγή: Η φυματίωση του γαστρεντερικού σωλήνα είναι σπάνια νόσος στις αναπτυγμένες χώρες, με επίπτωση <5% επί όλων των περιστατικών φυματίωσης. Οξεία εισβολή με διάτρηση και συνακόλουθη περιτονίτιδα είναι ακόμα σπανιότερη και εμφανίζεται σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

Υλικό-Μέθοδος: Αγρότης, άνδρας 67 ετών παρουσιάστηκε στα εξωτερικά ιατρεία λόγω έντονου κοιλιακού άλγους και δεκατικής πυρετικής κίνησης. Ελάμβανε χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών ως δόση συντήρησης λόγω δερματομυοσίτιδας.

Αποτελέσματα: Η ακτινογραφία θώρακος ανέδειξε υπεζωκοτική συλλογή αριστερά με χαρακτήρες εγκύστωσης. Η υπολογιστική τομογραφία κοιλίας ανέδειξε ασκιτική συλλογή και πάχυνση του τελικού τμήματος του ειλεού. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε ερευνητική λαπαροτομία, όπου και ανευρέθηκε τελική ειλεΐτιδα, και ο ασθενής μεταφέρθηκε στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Το παθολογικό παρασκεύασμα ανέδειξε κοκκιωματώδη φλεγμονή και απέβη θετικό στη χρώση Ziehl-Neelsen για το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης (ΜΤΒ). Η υπεζωκοτική συλλογή προσπελάστηκε στη ΜΕΘ μέσω θωρακικού υπερήχου, ενώ βρογχοσκόπηση πραγματοποιήθηκε μέσω του τραχειοσωλήνα. Θετικές για ΜΤΒ ήταν οι καλλιέργειες του πλευριτικού υγρού και των βρογχικών εκκρίσεων.

Συμπέρασμα: Η φυματιώδης περιτονίτιδα πιθανότατα υποδιαγιγνώσκεται. Συνήθως εισβάλλει υποξέως παρά αιφνιδίως. Ιδιαίτερα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, η εισβολή της φυματίωσης προσλαμβάνει χαρακτήρες συστηματικής νόσου. Ειδικά στο αναπνευστικό, η φυματίωση εκδηλώνεται μάλλον ως πρωτοπαθής νόσος παρόμοια με εκείνη της παιδικής ηλικίας, παρά ως κλασική μεταπρωτοπαθής ινοσπηλαιώδης νόσος των άνω λοβών.

Συντομεύσεις: Γαστρεντερικός σωλήνας (ΓΕΣ), Μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), Υπολογιστική τομογραφία (ΥΤ), Mycobacterium Tuberculosis (ΜΤΒ).

Εισαγωγή

Η φυματίωση του γαστρεντερικού σωλήνα (ΓΕΣ) αποτελεί λιγότερο από το 5% όλων των περιπτώσεων φυματίωσης, καθώς είναι μία από τις σπανιότερες εξωπνευμονικές εκδηλώσεις της νόσου. Αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου είναι το χαμηλό βιοτικό επίπεδο και η ανοσοκαταστολή. Το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης δύναται να προσβάλλει τον ΓΕΣ με τέσσερεις τρόπους:

1) την κατάποση πτυέλων επί ενεργού πνευμονικής νόσου

2) την άμεση επέκταση από γειτονική εστία

3) μέσω μολυσμένου γάλακτος (Mycobacterium bovis) και,

4) μέσω αιματογενούς ή λεμφογενούς διασποράς από κάποια απομακρυσμένη εστία [1].

Ο συγκεκριμένος ασθενής καταγόταν από αγροτική περιοχή της Ελλάδας, όπου η φυματίωση ενδημεί. Ηταν επίσης ανοσοκατασταλμένος καθ`ότι ελάμβανε χρονίως κορτικοστεροειδή. Η 1η οδός, όπως θα δούμε παρακάτω, ήταν στην περίπτωση αυτή η οδός της μόλυνσης. Ηταν ασυμπτωματικός από το αναπνευστικό και η παρούσα νόσος εκδηλώθηκε οξέως με γαστρεντερολογικά συμπτώματα.

Παρουσίαση περιστατικού

Ο ασθενής ήταν 67 ετών και παρουσιάστηκε αιτιώμενος οξύ κοιλιακό άλγος και δεκατική πυρετική κίνηση από 5ημέρου. Στο ιστορικό του αξειοσημείωτη ήταν η λήψη 8mg πρεδνιζολόνης/ημέρα από 2ετίας σε σταδιακά μειούμενη δόση (είχε ξεκινήσει με 24mg) λόγω δερματομυοσίτιδας, η οποία ευρίσκονταν σε ύφεση. Ηταν μη καπνιστής, και με αρνητικό ιστορικό έκθεσης σε επαγγελματικά ή περιβαλλοντικά παθογόνα.

Ο ασθενής κατά την εισαγωγή του είχε 110 παλμούς/λεπτό, 24 αναπνοές/λεπτό και αρτηριακή πίεση 100/70 mmHg. Λόγω οξείας κοιλίας με αναπηδώσα ευαισθησία ο ασθενής προσήλθε στα χειρουργικά επείγοντα. Οι αρχικές αιματολογικές εξετάσεις ανέδειξαν Λευκά: 17.000/ml (πολυμορφοπύρηνα 89%); C- Reactive Protein (CRP): 240 mg/L; SpO_2: 88%.

Η απλή ακτινογραφία κοιλίας σε όρθια θέση δεν ανέδειξε αέρα υποδιαφραγματικά. Η υπολογιστική τομογραφία (CT) κοιλίας ανέδειξε πάχυνση του τελικού τμήματος του ειλεού και ασκιτική συλλογή. Η ακτινογραφία θώρακος ανέδειξε μεγάλη υπεζωκοτική συλλογή αριστερά (Εικόνα 1).

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε ερευνητική λαπαροτομία, όπου αναγνωρίστηκε διάτρηση του τελικού ειλεού. Οι χειρουργοί προχώρησαν σε ειλεκτομή.

Μετά το χειρουργείο ο ασθενής μεταφέρθηκε στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας για ανάνηψη και περαιτέρω διερεύνηση. Η CT θώρακος ανέδειξε εγκυστωμένη υπεζωκοτική συλλογή αριστερά (Εικόνα 2). Επίσης, παθητική λόγω του υγρού ατελεκτασία του αριστερού κάτω λοβού καθώς και πυκνώσεις αμφοτερόπλευρα στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία. Μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια δεν ανευρέθηκε. Παρά την κλίνη του ασθενούς πραγματοποιήθηκε θωρακικός υπέρηχος, ο οποίος ανέδειξε συλλογή αριστερά με διαφραγμάτια και κατεύθυνε τη διαγνωστική παρακέντηση (Εικόνα 3). Το πλευριτικό υγρό είχε χαρακτήρα λεμφοκυτταρικού εξιδρώματος. Η απαμινάση της αδενοσίνης (ADA) βρέθηκε θετική, ίση με 68,10 U/L.

Το χειρουργικό παρασκεύασμα του ειλεού εξετάσθηκε παθολογοανατομικά όπου και ανευρέθηκε διατοιχωματική κοκκιωματώδης φλεγμονή του τελικού ειλεού. Μεγάλα κοκκιώματα με τυροειδοποιημένη νέκρωση εντός τους και κύτταρα Langerhans αναγνωρίσθηκαν στον τελικό ειλεό. Στη χρώση Ziehl-Neelsen του ιστοτεμαχιδίου ανευρέθηκαν οξεάντοχοι βάκιλλοι (acid-fast bacilli) εντός πολυπήρυνων γιγαντοκυττάρων καθώς και εξωκυτταρίως εντός του τυρώδους υλικού (Εικόνα 4).

Εικόνα 1

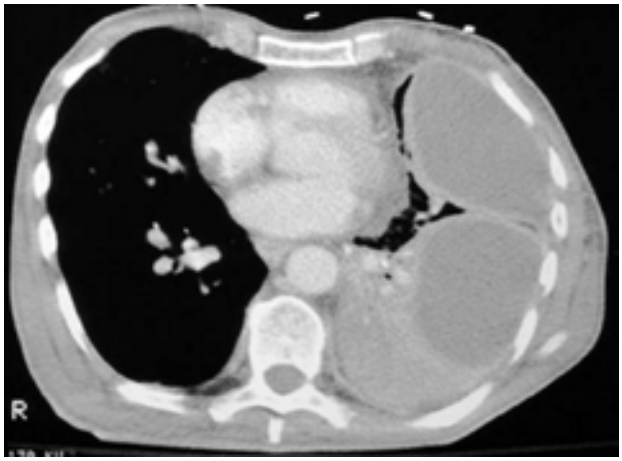
Οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακος του ασθενούς: Αναδεικνύεται υπεζωκοτική συλλογή αριστερά

Η μικροσκοπική εξέταση και η καλλιέργεια του πλευριτικού υγρού ήταν θετικές για το μυκοβακτηρίδιο της φυματιώσεως (mycobacterium tuberculosis, MTB). Ο ασθενής υποβλήθηκε και σε βρογχοσκόπηση όπου εκ νέου απομονώθηκε από τις βρογχικές εκκρίσεις το MTB.

Ο ασθενής αποσωληνώθηκε την 3η ημέρα μετά το χειρουργείο. Τέθηκε άμεσα σε πλήρη αντιφυματική θεραπεία με ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη και εθαμβουτόλη. Παρέμεινε σε σταθερή γενική κατάσταση για

Εικόνα 2

CT θώρακος του ασθενούς: Αναδεικνύεται εγκυστωμένη υπεζωκοτική συλλογή αριστερά καθώς και πάχυνση του υπεζωκότα που υποδηλώνει εξιδρωματικού τύπου πλευρίτιδα.



Εικόνα 3

Θωρακικός Υπέρηχος του ασθενούς στη ΜΕΘ: Παρατηρείται η υπόηχη συλλογή υγρού (ΥΣ) και εντός της υπέρηχα διαφραγμάτια και συμφύσεις (Δ) που υποδηλώνουν λοιμώδες αίτιο. Ο υπέρηχος συνέβαλλε επίσης στον εντοπισμό της ΥΣ για την εκτέλεση της διαγνωστικής παρακέντησης.

3 εβδομάδες, απεβίωσε ωστόσο έπειτα από επεισόδιο καρδιακής ανακοπής άγνωστης αιτιολογίας.

Συζήτηση

Η χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών είναι μία από τις κυριότερες, και πλέον συχνότερες, αιτίες ανοσοκαταστολής. Ανοσοκατασταλμένοι θεωρούνται εκείνοι οι ασθε-

Εικόνα 4

Χρώση Ziehl-Neelsen του χειρουργικού παρασκευάσματος: Ανευρέθηκαν βάκιλλοι μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης (οι σκιερές γραμμές) εξωκυτταρίως εντός της τυροειδοποιημένης νέκρωσης του εντερικού παρασκευάσματος.

νείς που λαμβάνουν δόση ισοδύναμη ή μεγαλύτερη από 12mg πρεδνιζολόνης για περισσότερο από 20 ημέρες. Λόγω της ανοσοκαταστολής, οι ασθενείς αυτοί είναι ευάλωτοι σε λοιμώξεις από ευκαιριακά παθογόνα όπως η Pneumocystis jiroveci, η νοκάρδια και τα είδη του ασπεργίλλου. Αλλά και από βακτηριακές λοιμώξεις, τον ακτινομύκητα και όλα τα είδη των μυκοβακτηριδίων.

Η μεταπρωτοπαθής φυματίωση (εκείνη δηλαδή που ενεργοποιείται μετά από μία λανθάνουσα περίοδο ετών) συνήθως προσβάλλει τα κορυφαία και οπίσθια τμήματα των άνω και κάτω λοβών [2]. Οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς ωστόσο (οι οροθετικοί HIV ασθενείς, εκείνοι που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά όπως αντί-TNF παράγοντες), είναι πιθανότερο να εμφανίσουν μία άτυπη εκδήλωση επανενεργοποίησης που μοιάζει με πρωτοπαθή (πρωτοεμφανιζόμενη) πνευμονική φυματίωση. Επομένως, παρουσιάζουν διηθήματα στα κατώτερα και όχι στα κορυφαία τμήματα των πνευμόνων, λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου, εξωπνευμονικές εκδηλώσεις και υπεζωκοτική φυματίωση [3], όπως ο ασθενής που περιγράφεται. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η διαγνωστική αξία της καλλιέργειας του πλευριτικού υγρού είναι μεγάλη καθώς θέτει τη διάγνωση στο 60% περίπου των περιπτώσεων, ενώ αντίθετα είναι διαγνωστική μόλις στο 20% των φυματιωδών υπεζωκοτικών συλλογών στους ανοσοεπαρκείς ενήλικες.

Αξίζει να σημειωθεί πως η φυματίωση των κατώτερων πνευμονικών πεδίων (χαμηλότερα των πυλών) αντιπροσωπεύει το 2-9% των περιπτώσεων πνευμονικής φυμα-

τιώσεως. Συναντάται σε ασθενείς με χρόνια νεφρικά και ηπατικά νοσήματα, υπέργηρους ασθενείς, και ασθενείς λαμβάνοντες κορτικοστεροειδή.

Ο υπέρηχος της υπεζωκοτικής κοιλότητας για τη διερεύνηση της υπεζωκοτικής συλλογής μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμος, ιδιαίτερα εάν η τελευταία είναι εγκυστωμένη. Ο υπέρηχος δύναται να αναγνωρίσει εγκυστώσεις, διαφραγμάτια, και να κατευθύνει με ασφάλεια τη διαγνωστική παρακέντηση. Ειδικά στη ΜΕΘ, όπου ο ασθενής βρίσκεται σε ύπτια θέση και υπό μηχανικό αερισμό θετικών πιέσεων, ο υπέρηχος είναι ένας εύκολος, χρήσιμος, φορητός τρόπος προσέγγισης των υπεζωκοτικών συλλογών παρά την κλίνη του ασθενούς. Ηχογενές μεμβρανώδες υλικό υποδηλώνει ένα εξιδρωματικό, φλεγμονώδες και πιθανά λοιμώδες αίτιο πλευρίτιδας.

Παρ`όλο που ολόκληρος ο ΓΕΣ μπορεί να προσβληθεί από φυματίωση, η ειλεοτυφλική περιοχή είναι η πλέον κοινή εντόπιση (44-93% των περιπτώσεων). Ο ειλεός από μόνος του προσβάλλεται στο 30% των περιστατικών. Συνήθως, οι βάκιλλοι του Koch απορροφούνται στον ειλεό, αποικίζουν τις πλάκες του Peyer στον υποβλεννογόνιο χιτώνα του εντέρου και ξεκινά ο σχηματισμός της κοκκιωματώδους φλεγμονής. Πιο ειδικά, οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις της φυματιώσεως του λεπτού εντέρου διακρίνονται σε τέσσερεις μορφές: α) την ελκωτική, που απαντάται κυρίως στον ειλεό, β) την υπερτροφική, που αποτελείται από ουλώδεις και ψευδο-ογκώδεις αλλοιώσεις, γ) την μεικτή ελκωτική-υπερτροφική, και δ) την ινωτική μορφή.

Η φυματιώδης νόσος του λεπτού εντέρου εκδηλώνεται κυρίως ύπουλα και σταδιακά με πόνο (συχνά κωλικοειδούς τύπου). Συχνότερα προσβάλλει άτομα στην 3η και 4η δεκαετία της ζωής, όμως περιστατικά στην παιδική ηλικία έχουν επίσης καταγραφεί [4]. Λιγότερο συχνά συμπτώματα είναι η απώλεια βάρους, ο πυρετός, η αιμοχεσία, η ναυτία και οι διαταραχές της εντερικής λειτουργίας (συνηθέστερα διάρροιες). Στις επιπλοκές της νόσου περιλαμβάνονται η απόφραξη του εντέρου, η δυσαπορρόφηση, η εντερορραγία, η δημιουργία συριγγίου και η ρήξη-διάτρηση.

Η διάτρηση συγκεκριμένα, η οποία παρατηρήθηκε και στον ασθενή μας, είναι σπάνια, καθώς επιπλέκει μόλις το 7,6% [5, 6] των περιπτώσεων γαστρεντερικής φυματιώσεως. Κοιλιακό άλγος θα είναι σε αυτή την περίπτωση το κύριο σύμπτωμα. Η διάτρηση ανεβάζει τη θνητότητα σημαντικά, έως και 30% όταν επισυμβαίνει [7]. Κατά κανόνα η διάτρηση του ειλεού δεν συνοδεύεται από ελεύθερο αέρα στην περιτοναϊκή κοιλότητα (πνευμοπεριτόναιο), όπως δεν παρατηρήθηκε και στον ασθενή μας. Σε μία σειρά 28 ασθενών μόλις στους πέντε (5) παρατηρήθηκε διαφυγή αέρα και υποδιαφραγματική διάγαυση. Αυτό πιθανότατα οφείλεται σε συμφήσεις που αναπτύσσονται τοπικά και περιχαρακώνουν την ενδοπεριτοναϊκή διαφυγή αέρα [8].

Η υπολογιστική τομογραφία, ο υπέρηχος και η αναρρόφηση, εφ`όσον υπάρχει, της περιτοναϊκής συλλογής, συμβάλλουν στη διαφορική διάγνωση της φυματιώδους περιτονίτιδας από άλλα νοσήματα, όπως η καρκινωμάτωση του περιτοναίου και η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα. Η χειρουργική λήψη βιοψίας επιβεβαιώνει τη διάγνωση στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Η λαπαροσκόπηση και η λαπαροτομία είναι οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες μέθοδοι. Το περιτόναιο μπορεί τότε να επισκοπείται πεπαχυσμένο, με κεχροειδείς όζους ή ινοσυμφητικό [9].

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα φυματιώδη κοκκιώματα εντοπίζονται συχνά υποβλεννογονίως. Επομένως θα πρέπει να γίνει προσπάθεια για λήψη βιοψιών από όσο το δυνατόν εν τω βάθει σημεία. Οι βιοψίες θα πρέπει να σταλούν για ιστολογική εξέταση, άμεση μικροσκόπηση και καλλιέργεια για βάκιλλους Koch καθώς και αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (polymerase chain reaction, PCR). Η ευαισθησία (sensitivity) της PCR είναι 75%, και η ειδικότητά της (specificity) ιδιαίτερα υψηλή [10].

Η διαφορική διάγνωση της ειλεοτυφλικής φυματιώσεως (χωρίς διάτρηση) περιλαμβάνει την σκωληκοειδίτιδα, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, ακτινομύκωση, την αμοιβαδίαση, την κολίτιδα από την Yersinia enterocolitica και την Yersinia pseudotuberculosis, την νόσο του Crohn, το λέμφωμα και το αδενοκαρκίνωμα.

Τα φυματινικά κοκκιώματα διαφέρουν από εκείνα που παρατηρούνται στη νόσο του Crohn στο ότι τα πρώτα είναι μεγαλύτερα, συνοδεύονται από έντονη φλεγμονή και τυροειδοποίηση [11]. Σε μία μελέτη 106 ασθενών με φυματίωση του ΓΕΣ και νόσο του Crohn, ευρήματα που σχετίζονταν με τη πρώτη ήταν η αιμοχεσία, η απώλεια βάρους, εστιακή κολίτιδα και η προσβολή του σιγμοειδούς [12].

Σε περιπτώσεις κοκκιωματώδους περιτονίτιδας όπου η ακτινογραφία θώρακος είναι φυσιολογική, ο ιατρός οφείλει να υποψιαστεί το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης ως πιθανή αιτία. Αλλα αίτια κοκκιωματώδους περιτονίτιδας είναι η σαρκοείδωση, τα άτυπα μυκοβακτηρίδια και τραύματα από παλαιότερες επεμβάσεις.

Η θεραπεία της φυματίωσης του ΓΕΣ είναι κατ`αρχήν φαρμακευτική, με ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη και πυραζιναμίδη. Χειρουργική αντιμετώπιση θα απαιτηθεί επί επιπλοκών, όπως επί αποστήματος, αιμορραγίας, συριγγίου, διάτρησης και ειλεού. Παρ`ότι όχι πλήρως τεκμηριωμένη, σύσταση υπάρχει για χορήγηση πρεδνιζολόνης 0.5-1 mg/kg για 6-9 εβδομάδες, με σκοπό την αποτροπή δημιουργίας συμφήσεων, που οδηγούν σε ειλεό και κοιλιακό πόνο [13, 14].

Συμπέρασμα

Το περιστατικό που περιγράψαμε αφορούσε μία περίπτωση εκτεταμένης φυματίωσης. Μολονότι ο ασθενής είχε σημειολογία από το αναπνευστικό, η προεξάρχου-

σα συμπτωματολογία ήταν από το ΓΕΣ και η εξέταση που έθεσε αρχικά την υποψία της νόσου ήταν η λαπαροτομία. Η γαστρεντερική φυματίωση και, επακόλουθα, η διάτρηση και η περιτονίτιδα είναι ασυνήθεις εκδηλώσεις, ωστόσο στη χώρα μας που ενδημεί η φυματίωση ενδέχεται να παρατηρηθούν. Σε τέτοιες περιπτώσεις απαιτείται η συνεργασία πολλών ιατρικών ειδικοτήτων, όπως των χειρουργών, των πνευμονολόγων και των ιατρών της ΜΕΘ.

Summary

A 67 yrs old patient presented with acute abdomen and pleurisy.

I. Papanikolaou

Introduction: Tuberculosis (TBC) of the gastrointestinal tract is rare, concerning no more than 5% of total tuberculosis cases in the developed world. Acute presentation with perforation and peritonitis occurs very rarely, in immunocompromized patients.

Materials & Methods: A male farmer 67 years old presented at the clinic with abrupt abdominal pain and low fever. He was on maintenance dose of corticosteroids for a diagnosis of dermatomyositis.

Results: A chest x-ray revealed a left-sided, partially loculated, pleural effusion. In the abdominal scan that followed he had ascites and thickening of the wall of terminal ileum. A laparotomy was performed, and the patient was transferred to intensive care unit (ICU). Pathology specimen exhibited granulomatous ileitis, stained positive with Ziehl-Neelsen for mycobacterium tuberculosis (MTB). Thoracic ultrasound and bronchoscopy under mechanical ventilation were also performed. Pleural fluid and bronchial washings cultures were both positive for MTB.

Conclusion: Tuberculous peritonitis is probably underdiagnosed. The course of the disease is subacute. In immunocompromized patients especially, tuberculosis presents like a multi-systemic disease. The pulmonary manifestations are those of primary TBC seen in children, rather than those of post-primary fibro-cavitary upper-lobe disease.

Βιβλιογραφία

1. Coyle WJ, Sheer TA : Gastrointestinal Tuberculosis. In Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections. 5th edition. Edited by Schlossberg D. McGraw-Hill; 2006: 274-84.
2. Krysl J, Korzeniewska- Kosela M, Muller NL, et al. Radiologic features of pulmonary tuberculosis: an assessment of 188 cases. Can Assoc Radiol J 1994; 45:101-7
3. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD_4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. Am Rev Respir Dis 1993; 148:1292-7
4. Tinsa F, Essaddam L, Fitouri ZAbdominal tuberculosis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Jun;50(6):634-8
5. Bhansali SK. Abdominal tuberculosis: experience with 300 cases. Am J Gastroenterol 1977; 67:324-37
6. Gilinsky NH, Voight MD, Bass DH, et al. Tuberculous perforation of the bowel: a report of 8 cases. S Afr Med J 1986; 70:44-6
7. McGee GS, William LF, Potts J, et al. Gastrointestinal tuberculosis: resurgence of an old pathogen. Am Surg 1989; 55:16-20
8. Nagi B, Lal A, Kochhar R, et al. Perforations and fistulae in gastrointestinal tuberculosis. Acta Radiol 2002; 43:501-6
9. Mimica M. Usefulness and limitations of laparoscopy in the diagnosis of tuberculous peritonitis. Endosc 1992; 24:588-91
10. Gan H, Ouyang Q, Bu H. The value of polymerase chain reaction in the diagnosis of intestinal tuberculosis and differentiation of Crohn`s disease. Chung-Hua Nei Ko Tsa Chih, Chin J Int Med 1995; 34:30-3
11. Kumarasinghe MP, Quek TP, Chau CY, et al. Endoscopic biopsy features and diagnostic challenges of adult Crohn's disease at initial presentation. Pathology 2010; 42:131-7
12. Makharia GK, Srivastava S, Das P, et al. Clinical, endoscopic, and histological differentiations between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. Am J Gastroenterol 2010; 105:642-51
13. Singh MM, Bhargava AN, Jain KP. Tuberculous peritonitis. N Engl J Med 1969; 281:1091-4
14. Alrajhi AA, Halin MA, Al-Hokail A, et al. Corticosteroid treatment for peritoneal tuberculosis. Clin Infect Dis

Κλινική μελέτη

Τα επίπεδα λεπτίνης και γκρελίνης ορού ως προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και στεάτωση ήπατος

Χρήστος Παυλίδης[1]
Γεώργιος Πανουτσόπουλος[2]
Ντίνα Τηνιακού[3]
Σωήριος Κουτσουνάς[4]
Ιωάννης Βλαχογιαννάκος[1]
Ειρήνη Ζουμπούλη-Βαφειάδη[1]

[1] Α΄ Προπαιδευτική Πανεπιστημιακή Κλινική Γ.Ν.Ν.'ΛΑΪΚΟ', Αθήνα

[2] Πανεπιστήμιο Πελοπόννησου Τμήμα Νοσηλευτικής, Σπάρτη

[3] Εργαστήριο Ιστολογίας και Εμβρυολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

[4] Κέντρο Ελέγχου και Αναφοράς Ιογενούς Ηπατίτιδας ΙΚΑ, Αθήνα

Εισαγωγή: Η ηπατική στεάτωση είναι συχνό ιστοπαθολογοανατομικό χαρακτηριστικό σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C. Η λεπτίνη κατέχει έναν ουσιώδη ρόλο στη ρύθμιση του προσλαμβανόμενου λίπους επάγοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξάνοντας την συγκέντρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ ευοδώνοντας την υπεροξείδωση των λιπιδίων. Η γκρελίνη φαίνεται να εμπλέκεται στον ενεργειακό μεταβολισμό, την πρόσληψη τροφής και την ομοιοστασία της γλυκόζης.

Σκοπός μελέτης: Να διερευνηθεί η επίδραση της λεπτίνης και της γκρελίνης στην επίτευξη παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που λαμβάνουν αγωγή με συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης.

Μεθοδολογία: Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 56 ασθενείς με τον γονότυπο-1 του ιού της χρόνιας ηπατίτιδας C και 40 ασθενείς με τον γονότυπο-3. Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ή άλλες αιτίες χρόνιας ηπατικής νόσου εξαιρέθηκαν. Τα επίπεδα του ιϊκού φορτίου (HCV-RNA), προσδιορίστηκαν με ευαίσθητη μέθοδο PCR και ο γονότυπος του ιού με χρήση μεθόδου INNO-LIPA HCV assay. Τα επίπεδα λεπτίνης και γκρελίνης ορού μετρήθηκαν με τη μέθοδο ELISA. Τα ιστοτεμαχίδια βιοψίας ήπατος βαθμολογήθηκαν σύμφωνα με το σύστημα κατά ISHAK και η στεάτωση ταξινομήθηκε ως ήπια, μέτρια και σοβαρή.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς με γονότυπο-1 χωρίς ανταπόκριση στη θεραπεία παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης κατά την εισαγωγή (πριν την έναρξη αγωγής), και η αύξηση των επιπέδων ήταν ευθέως ανάλογη με το βαθμό στεάτωσης, ενώ οι ανταποκριθέντες παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα γκρελίνης εισαγωγής. Τα επίπεδα της γκρελίνης εμφάνιζαν επίσης σημαντική μείωση μετά το τέλος της καθορισμένης θεραπείας στους ασθενείς με γονότυπο-3 που ανταποκρίθηκαν.

Συμπεράσματα: Η μέτρια και σοβαρή ηπατική στεάτωση και τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης πριν την αγωγή πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη ως προγνωστικοί παράγοντες αποτυχίας ανταπόκρισης στη θεραπεία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γονότυπο-1 και χρόνια ηπατίτιδα C, ενώ αυξημένα επίπεδα γκρελίνης ίσως προβλέπουν την παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση τόσο σε ασθενείς με γονότυπο-1 όσο και σε αυτούς με γονότυπο-3.

Εισαγωγή

Η ηπατική στεάτωση αποτελεί ένα συχνό ιστολογικό χαρακτηριστικό σε βιοψίες ήπατος ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (ΧΗC) [1], (σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των ασθενών) [2]. Αντίθετα, δεν παρατηρείται τόσο συχνά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B (27%-48%) ή αυτοάνοση ηπατίτιδα (16%-19%) [3, 4].

Στην χρόνια ηπατίτιδα C η στεάτωση συνδέεται με ποικίλους μηχανισμούς οι οποίοι παίζουν ρόλο στην παθογένεια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (ΜΑΛΝΗ), μαζί και με την απευθείας δράση του ιού της ηπατίτιδας C στον ηπατικό μεταβολισμό των λιπιδίων που οδηγεί στην αύξηση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων στο ήπαρ [5, 6], σε αντίθεση με την στεάτωση που παρατηρείται σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B η οποία οφείλεται κυρίως σε παράγοντες του ξενιστή [7].

Η λεπτίνη είναι ένα πεπτίδιο που συμβάλλει στην παθογένεια της στεάτωσης [8, 9]. Σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτδα C, υψηλά επίπεδα λεπτίνης ορού έχουν συσχετισθεί με την παρουσία στεάτωσης [10], αλλά υπάρχει μία έλλειψη καθαρής συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης και του βαθμού της στεάτωσης που παρατηρείται στην βιοψία ήπατος [11]. Σε μία πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι, υψηλά επίπεδα λεπτίνης σχετίζονταν με πιο σοβαρή στεάτωση, χαμηλή ιαιμία και μικρότερη ανταπόκριση στην αντιϊκή θεραπεία κυρίως σε ασθενείς με γονότυπο 1 (71% του πληθυσμού της μελέτης) [12].

Η λεπτίνη αποτελεί το προϊόν του γονιδίου της παχυσαρκίας (ob gene), το οποίο εκφράζεται κυρίως στο λιπώδη ιστό αλλά και σε άλλους ιστούς συμπεριλαμβανομένου του ήπατος [13]. Φαίνεται να κατέχει ουσιώδη ρόλο στην ρύθμιση του λίπους σώματος επάγοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη, την αύξηση της συγκέντρωσης των λιπαρών οξέων στο ήπαρ με αποτέλεσμα την αυξημένη υπεροξείδωση αυτών [5, 8, 9]. Επίσης, θεωρείται ότι δρα ως μεσολαβητής της ανοσιακής απάντησης οδηγώντας σε απελευθέρωση κυτοκινών όπως, ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor, TNF-a), η ιντερφερόνη-γ, η ιντερφερόνη-18, ο παράγοντας-β1 αύξησης των όγκων, οι οποίες έχει αποδειχτεί ότι συμβάλλουν στην ανάπτυξη στεάτωσης αλλά και ίνωσης[8].

Η γκρελίνη είναι ένα πεπτίδιο το οποίο ανακαλύφθηκε πρόσφατα και αποτελεί τον ενδογενή σύνδεσμο του υποδοχέα της αυξητικής ορμόνης [14]. Θεωρείται ότι εμπλέκεται στον ενεργειακό μεταβολισμό, στην πρόσληψη τροφής και στην ομοιοστασία της γλυκόζης [14, 15]. Πρόσφατες μελέτες προσπάθησαν να διερευνήσουν τον ρόλο της γκρελίνης ως ανεξάρτητου παράγοντα ρύθμισης της παχυσαρκίας αλλά και ως αρνητικού μεσολαβητή στη δράσης της λεπτίνης που επηρεάζει το ενεργειακό ισοζύγιο του σώματος [16].

Υπάρχει έλλειψη δεδομένων σχετικά με τα επίπεδα γκρελίνης ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C και στεάτωση ήπατος καθώς και για την επίδραση της γκρελίνης στην ανταπόκριση στην αντϊική θεραπεία.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει τον ρόλο των επιπέδων λεπτίνης και της γκρελίνης ορού σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και ηπατική στεάτωση οι οποίοι έλαβαν θεραπεία σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, να προσδιορίσει πιθανή σχέση μεταξύ της λεπτίνης και της γκρελίνης με διάφορες ιστοπαθολογοανατομικές παραμέτρους και να εκτιμήσει την επίδραση της αντϊικής αγωγής στα επίπεδα της λεπτίνης και της γκρελίνης ορού.

Υλικό και μεθοδολογία

Πληθυσμός ασθενών:

Επιλέχθηκαν ασθενείς με επιβεβαιωμένη ορολογικά, ιολογικά και ιστολογικά χρόνια ηπατίτιδα C, οι οποίοι εξετάστηκαν και αναλύθηκαν κατά την περίοδο 2005 με 2008. Τα κριτήρια εισαγωγής περιελάμβαναν ανιχνεύσιμο anti-HCV (με μέθοδο ELISA 3^{ης} γενιάς) τουλάχιστον δύο φορές στην διάρκεια ενός έτους, ανιχνεύσιμο HCV-RNA ορού με ευαίσθητη μέθοδο PCR (Polymerase chain reaction) ένα μήνα πριν την έναρξη της αγωγής, βιοψία ήπατος εντός διαστήματος 6 μηνών πριν την έναρξη της αγωγής στην οποία υπήρχαν χαρακτηριστικά χρόνιας ηπατίτιδας και ηπατικής στεάτωσης, αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT>40IU/L και κάτω από 400IU/L) κατά την εισαγωγή του ασθενούς στην μελέτη και τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών πριν την έναρξη της αγωγής.

Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, άλλες αιτίες χρόνιας ηπατικής νόσου, ιστορικό χρήσης ενδοφλέβιων ουσιών ή χρήσης ηπατοτοξικών φαρμάκων και βοτάνων, ανοσοκατεσταλμένοι, διαβητικοί, με ιστορικό διαταραχής του θυρεοειδή, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, σοβαρή ψυχιατρική διαταραχή, συλοίμωξη με τον ιό HIV ή HBV καθώς και ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο εξαιρέθηκαν από την μελέτη. Επίσης, ασθενείς με ιστορικό κατανάλωσης αλκοόλ >30γρ/ημέρα για τουλάχιστον 5 έτη θεωρήθηκαν αλκοολικοί σύμφωνα με τα κριτήρια και δεν εισήχθησαν στην μελέτη.

Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε λάβει στο παρελθόν αγωγή για την ηπατίτιδα C ούτε για την ηπατική στεάτωση. Η διάρκεια της θεραπείας καθορίσθηκε με βάση τον γονότυπο. Ασθενείς με γονότυπο 1 οι οποίοι δεν πέτυχαν πρώιμη ιολογική ανταπόκριση ή μείωση κατά δύο λογαρίθμους στο HCV-RNA την εβδομάδα 12 (EVR), αποκλείσθηκαν από τη μελέτη. Ολοι οι ασθενείς εκτιμήθηκαν κλινικά, αιματολογικά και βιοχημικά τις εβδομάδες 2, 4, 8, 12, 24, 48 και 72 από την έναρξη της αγωγής.

Η μελέτη ήταν συμμορφωμένη με τις ηθικές οδηγίες της συνθήκης του Ελσίνκι του 1975. Ενυπόγραφη συγκατάθεση δεν ήταν απαραίτητη επειδή αυτή η προοπτική μελέτη δεν τροποποίησε την διάγνωση και την ισχύουσα θεραπευτική στρατηγική.

Μετρήσεις παραμέτρων σώματος:

Το ύψος και το βάρος μετρήθηκαν κατά την εισαγωγή του ασθενούς και ο δείκτης μάζας σώματος υπολογίσθηκε ως βαρος σε κιλά προς ύψος σε τετραγωνικό μέτρο, (kg/m^2).

Εργαστηριακές και ιολογικές μέθοδοι:

Τα δείγματα αίματος λαμβάνονταν από τους ασθενείς μετά από ολονύκτια νηστεία και ο ορός που προέκυπτε μετά από φυγοκέντρηση φυλάσσονταν σε ειδικά φιαλίδια σε θερμοκρασία -70° C μέχρι να αναλυθεί. Βιοχημικές εξετάσεις ρουτίνας (AST, ALT, γ-GT, ALP, γλυκόζη, ουρία, κρεατινίνη, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, αλβουμίνη) καθώς και αιματολογικές (αιμοσφαιρίνη, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια), προσδιορίζονταν με τη χρήση αυτόματων αναλυτών.

Ορολογικοί δείκτες (HBsAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc total, anti-HCV, anti-HDV, anti-$HIV_{1,2}$, anti-HAV (IgM, IgG), προσδιορίστηκαν με τη χρήση των εμπορικώς διαθέσιμων ενζυμικών ανοσοδοκιμασιών (Abbot Laboratories, USA). Τα επίπεδα του ιϊκού φορτίου ορού (HCV-RNA) μετρήθηκαν με ευαίσθητη δοκιμασία PCR (Cobas Amplicor HCV version 2, Roche Diagnostics, USA), ποιοτικά με κατώτερο όριο ανίχνευσης της δοκιμασίας τις 50IU/ml και ποσοτικά με εύρος ανίχνευσης μεταξύ 600-10^6 IU/ml. Ο γονότυπος του ιού προσδιορίσθηκε με τη χρήση της δοκιμασίας INNO-LIPA HCV assay (Innogenetics, Belgium). Τα επίπεδα του HCV-RNA ορού μετρήθηκαν πριν την έναρξη της αγωγής και την εβδομάδα 12 (για τους ασθενείς με γονότυπο 1), την $24^η$ και $48^η$ εβδομάδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και 24 εβδομάδες μετά το τέλος της αγωγής στους ανταποκριθέντες για να επιβεβαιωθεί η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (SVR). Τα επίπεδα λεπτίνης και γκρελίνης προσδιορίσθηκαν με μέθοδο ELISA (BioVendor Laboratory, USA), στην εισαγωγή του ασθενούς και στο τέλος της θεραπείας και εκφράστηκαν σε ng/ml. Ο προσδιορισμός της απορρόφησης έγινε με ανάγνωση του πινακίου σε μήκος κύματος 450nm.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη υπολογίσθηκε ως:

Αντίσταση στην ινσουλίνη(HOMA-IR)= ινσουλίνη νηστείας(mIU/L) x γλυκόζη νηστείας(mmol/L) / 22,5

Ιστολογικά χαρακτηριστικά:

Πραγματοποιήθηκε βιοψία ήπατος με την τεχνική Menghini κατά την εισαγωγή του ασθενή στην μελέτη, (ο μέσος όρος του μήκους του ιστοτεμαχιδίου ήταν 1,7εκ.). Ο ιστός στερεοποιήθηκε σε 10% ουδέτερη φορμόλη και στη συνέχεια σε παραφίνη όπου και έγινε επεξεργασία με χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης καθώς και με τρίχρωμη χρώση κατά Masson. Οι βιοψίες εξετάσθηκαν και βαθμολογήθηκαν με το σύστημα κατά Ishak από έμπειρο παθολογοανατόμο. Η ηπατική στεάτωση προσδιορίσθηκε ποσοτικά ως το ποσοστό των ηπατοκυττάρων τα οποία περιείχαν σταγόνες λίπους και η βαθμολόγηση με τη χρήση της κάτωθι κλίμακας: βαθμός 1/ήπια (1-33%), 2/μέτρια (33-66%) και 3/σοβαρή (>66%). Ασθενείς με χαρακτηριστικά στεατοηπατίτιδας όπως, ηπατοκυτταρική φυσαλλίδωση (ballooning), ή περικολποειδική ίνωση στη ζώνη 3, εξαιρέθηκαν.

Στατιστική ανάλυση:

Ολες οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέσοι όροι ± σταθερές αποκλίσεις ή ως διακυμάνσεις μεσαίων ± διάμεσων τεταρτημορίων ($75^η$ -$25^η$ ποσοστιαία διακύμανση) σε περίπτωση που απόκλιναν από το φυσιολογικό. Η συσχέτιση του κάθε γονότυπου με τις συνεχείς μεταβλητές διερευνήθηκε είτε με μέθοδο ANOVA (χρησιμοποιώντας το post-hoc Scheffe τεστ όταν το ολικό αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό) ή με χρήση του Student t-test. Η συσχέτιση του κάθε γονότυπου με κατηγορικές μεταβλητές εξερευνήθηκε με στατιστική x τετραγώνου. Ακολούθως, για να εξεταστεί η συσχέτιση της ανταπόκρισης στην θεραπεία με τις παραμέτρους της μελέτης, τροποποιήθηκαν τα δεδομένα με χρήση πολλαπλής λογιστικής ανάδρομης ανάλυσης. Το αποτέλεσμα της θεραπείας χρησιμοποιήθηκε σαν η τελική μεταβλητή και μία σειρά μεταβλητών όπως τα επίπεδα λεπτίνης και γκρελίνης, η ηπατική στεάτωση, η ίνωση, η αντίσταση στην ινσουλίνη, χρησιμοποοιήθηκαν ως προγνωστικοί παράγοντες ώστε να εκτιμηθεί ο βαθμός αναλογίας και να εξαχθεί το 95% διάστημα αξιοπιστίας. Η ανάλυση έγινε ξεχωριστά για τον κάθε γονότυπο και για την μέτρηση της κάθε παραμέτρου της μελέτης (στην εισαγωγή και στο τέλος της παρακολούθησης του ασθενούς). Για λόγους πολυσυλλογικότητας, δεν ήταν δυνατό να περιληφθεί η ίνωση στο ίδιο μοντέλο ανάλυσης. Επίσης, η ίνωση και η στεάτωση εισήχθησαν εναλλάξ (μία παράμετρος τη φορά), στο μοντέλο core. Μεικτής επίδρασης μοντέλα χρησιμοποιήθηκαν για να εξεταστεί η συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης και γκρελίνης ορού κατά την εισαγωγή και μετά το τέλος της παρακολούθησης των ασθενών όπως και μεταξύ των ανταποκριθέντων ασθενών και των

μη ανταποκριθέντων. Ολες οι αναφερόμενες πιθανές αξίες (p-values) βασίστηκαν σε διπλής αντίθεσης τεστ και συγκρίθηκαν με επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας της τάξης του 0,05. Σε όλες τις αναλύσεις των αποτελεσμάτων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό σύστημα SAS, (Version 9.1, SAS Institute INC, NC).

Αποτελέσματα

Αναλύθηκαν 154 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C από τους οποίους οι 96, (60 άνδρες και 36 γυναίκες), πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής της μελέτης. Ολοι οι ασθενείς ήταν Καυκάσιοι, οι 56 είχαν το γονότυπο-1 του ιού της ηπατίτιδας C ενώ 40 το γονότυπο-3.

Γονότυπος του ιού και ανταπόκριση στη θεραπεία:

Ολοι οι ασθενείς έλαβαν συνδυασμένη αγωγή με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη α-2α ή α-2β και ριμπαβιρίνη με βάση το βάρος σώματος , για 24 ή 48 εβδομάδες ανάλογα τον γονότυπο. Ανέχθηκαν τη θεραπεία και την ολοκλήρωσαν χωρίς να συμβεί κάποιο σοβαρό ανεπιθύμητο γεγονός ή σημαντική μείωση της δόσης των φαρμάκων. Ασθενείς με γονότυπο-1 που δεν πέτυχαν πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (αρνητικοποίηση του HCV-RNA την 12^{η} εβδομάδα θεραπείας) σταμάτησαν την αγωγή και αποκλείσθηκαν από την συνέχεια της μελέτης. Στο σύνολο των 96 ασθενών, οι 62 πέτυχαν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (ποσοστό 64,6%), και 34 χαρακτηρίστηκαν

Πίνακας 1
Κλινικά, ιολογικά και ιστολογικά δεδομένα του πληθυσμού της μελέτης

	Ανταποκριθέντες (n-62)	Μη ανταποκριθέντες (n-34)	
Ηλικία	35.01 ± 1.57	39.21 ±2.07	p= 0.05
Φύλο(άνδρες/γυναίκες)	36/26	21/13	
BMI	24.7 ± 0.179	25.53 ±0.637	p=0.06
Γονότυπος-1	32 (57.1%)	24 (42.9%)	
Γονότυπος-3	30 (75%)	10 (25%)	
Ινωση (0-6)	1.661 ±0.095	2.412 0.141	p <0.001
Νεκροφλεγμονώδης Δραστηριότητα (0-18)	5.371 ±0.136	5.265 ± 0.204	
Στεάτωση (1-3)	1.565 ±0.082	2.06 ±0.126	p=0.001

Data are presented as mean ± SD of n (%)

ως μη ανταποκριθέντες (ποσοστό 45,4%).

Τα κλινικά, ιολογικά και ιστολογικά δεδομένα των ανταποκριθέντων και μη ανταποκριθέντων ασθενών και των δύο γονότυπων παρουσιάζονται στον Πίνακα1.

Ανάμεσα στους ανταποκριθέντες, οι 32 από τους 56 (57,1%) είχαν γονότυπο-1 και οι 30 από τους 40 (75%) είχαν γονότυπο-3. Συνολικά, η ανταπόκριση στην θεραπεία σχετίστηκε θετικά με την παρουσία του γονότυπου-3 (ασθενείς με γονότυπο-1, 57,1% vs ασθενών με γονότυπο-3, 75%, p<0,05), με μικρότερο ιστολογικό στάδιο ηπατικής νόσου, (p<0,001) και μικρότερο βαθμό ηπατικής στεάτωσης, (p=0,001) στην βιοψία ήπατος. Ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών παρουσίασαν μία τάση μικρότερης ανταπόκρισης στην θεραπεία (p=0,05) (Πίνακας 1). Περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων για τον κάθε γονότυπο ξεχωριστά έδειξε ότι, στους ασθενείς με γονότυπο-1 που ανταποκρίθηκαν στην αντιϊκή αγωγή, η ανταπόκριση σχετιζόταν με χαμηλότερο βαθμό στεάτωσης, (p=0,0001), ήπια ίνωση (p=0,001) και με την

Πίνακας 2

Κατανομή των 56 ασθενών με γονότυπο-1 και των 40 ασθενών με γονότυπο-3 με βάση τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τους παράγοντες του ξενιστή σε σχέση με την ανταπόκριση στη θεραπεία

	Genotype 1 (N=56)			Genotype 3 (N=40)		
Μεταβλητή	Ανταποκριθέντες (n-32)	Μη ανταποκριθέντες (n-32)	P = value	Ανταποκριθέντες (n-30)	Μη ανταποκριθέντες (n-10)	P = value
Φύλο			0.70			0.47
Ανδρες	15 (46.9)	10 (41.7)		13 (43.3)	6 (60.0)	
Γυναίκες	17 (53.1)	14 (58.3)		17 (56.7)	4 (40.0)	
Ηλικία			0.17			0.17
≤40	23 (71.9)	13 (54.2)		29 (96.7)	8 (80.0)	
41+	9 (28.1)	11 (45.8)		1 (3.3)	2 (20.0)	
Δείκτης Μάζας Σώματος σε kg/m²			0.28			0.42
<25	18 (56.3)	10(41.7)		23 (76.7)	6 (60.0)	
25-28	14 (43.7)	14 (58.3)		7 (23.3)	4 (40.0)	
Βαθμός στεάτωσης			0.0001			0.72
Ηπια	22 (68.7)	5 (20.8)		12 (40.0)	3 (30.0)	
Μέτρια	10 (31.3)	12 (50.0)		13 (43.3)	4 (40.0)	
Σοβαρή	0 (0.0)	7 (29.2)		5 (16.7)	3 (30.0)	
Ινωση			0.001			**0.04**
1	17 (53.1)	3 (12.5)		16 (53.3)	1 (10.0)	
2	11 (34.4	8 (33.3)		11 (36.7)	7 (70.0)	
3-4	4 (12.5)	13 (54.2)		3 (10.0)	2 (20.0)	
5-6	0	0		0	0	
HOMA-IR ng/ml			0.01			**0.01**
<2	11 (34.4)	4 (16.7)		19 (63.3)	1 (10.0)	
2-3	10 (31.2)	2 (8.3)		10 (33.3)	7 (70.0)	
4+	11 (34.4)	18 (75.0)		1 (3.3)	2 (20.0)	
Λεπτίνη εισαγωγής, ng/ml	37.66 ± 10.39	49.67 ± 13.44	0.001	24.33 ±7.98	28.20 ± 9.72	0.22
Γκρελίνη εισαγωγής, ng/ml	0.286 ± 0.167	0.190 ± 0.119	0.02	0.778 ± 0.654	0.564 ± 0.324	0.18
Λεπτίνη στο τέλος θεραπείας, ng/ml	26.69 ± 11.77	41.50 ± 16.24	<0.0001	23.27 ± 9.54	26.70 ± 6.82	0.30
Γκρελίνη στο τέλος θεραπείας, ng/ml	0.456 ± 0.254	0.239 ± 0.213	0.001	0.42 ± 0.321	0.450 ± 0.261	0.79

Data are presented as mean ± SD or n (%)

απουσία αντίστασης στην ινσουλίνη (p=0,01) (Πίνακας 2). Αντίστοιχα, στους ασθενείς με γονότυπο-3 η ανταπόκριση ήταν αυστηρά σχετιζόμενη με το στάδιο της ίνωσης (p=0,04), με μικρότερη αντίσταση στην ινσουλίνη κατά την εισαγωγή (p=0,01), αλλά ο βαθμός στεάτωσης δεν φάνηκε να έχει κάποια επίδραση στην επίτευξη της ανταπόκρισης (Πίνακας 2)

Λεπτίνη, γκρελίνη και ανταπόκριση στη θεραπεία:

Τα επίπεδα της λεπτίνης ορού δεν παρουσίασαν κάποια διαφορά μεταξύ των ανταποκριθέντων και των μη ανταποκριθέντων κατά την εισαγωγή. Ομως, μετά από επιτυχή θεραπεία, οι ανταποκριθέντες είχαν στατιστικά

Πίνακας 3

Μέσες τιμές (mean SD) μετρήσεων λεπτίνης και γκρελίνης κατά την εισαγωγή και στο τέλος της παρακολούθησης των 96 ασθενών (γονότυπος-1 και 3) με βάση την ανταπόκριση στη θεραπεία (χρήση του μοντέλου μεικτού αποτελέσματος εκτίμησης των διαφορών των μέσων όρων)

Μεταβλητή	Ανταποκριθέντες	Μη ανταποκριθέντες	P-value για την προσαρμοσμένη διαφορά*
Λεπτίνη			
Πριν τη θεραπεία Mean (SD) ng/ml	30.99 (9.185)	38.43 (11.58)	ns
Μετά το τέλος της θεραπείας Mean (SD) ng/ml	23.76 (8.055)	34.1 (11.53)	0.01
Γκρελίνη			
Πριν τη θεραπεία Mean (SD) ng/ml	0.532 (0.410)	0.377 (0.223)	0.01
Μετά το τέλος της θεραπείας Mean (SD) ng/ml	0.438 (0.288)	0.345 (0.237)	0.05

*προσαρμοσμένη για τα επίπεδα λεπτίνης και γκρελίνης, ns: non-significant, μη σημαντικό

σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα λεπτίνης (p=0,01) (Πίνακας 3).

Περαιτέρω ανάλυση με σεβασμό στον γονότυπο έδειξε ότι, οι μη ανταποκριθέντες ασθενείς με γονότυπο-1 παρουσίαζαν υψηλά επίπεδα λεπτίνης τόσο κατά την εισαγωγή όσο και στο τέλος της παρακολούθησης σε σύγκριση με τους ανταποκριθέντες (p=0,001 και p<0,0001 αντίστοιχα) (Πίνακας 2). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης κατά την εισαγωγή και στο τέλος της παρακολούθησης στους ανταποκριθέντες ασθενείς (p=0,001), αλλά ήταν οριακή η σημαντικότητα αυτής της διαφοράς στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν (p=0,06) (Πίνακας 4).

Σχετικά με τους ασθενείς με γονότυπο-3, τόσο οι ανταποκριθέντες όσο και οι ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν δεν παρουσίασαν καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά στα επίπεδα λεπτίνης κατά την εισαγωγή αλλά και στο τέλος της θεραπείας (Πίνακας 2). Το ίδιο παρατηρήθηκε και στην πολυπαραγοντική ανάλυση για τους παραπάνω ασθενείς (p=0,51 και p=0,61 αντίστοιχα) (Πίνακας 4).

Στο σύνολο των ασθενών, οι ανταποκριθέντες παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα γκρελίνης κατά την εισαγωγή καθώς και στο τέλος της παρακολούθησης σε σχέση με τους μη ανταποκριθέντες (p=0,01 και p=0,05 αντίστοιχα) (Πίνακας 3). Οι ανταποκριθέντες ασθενείς με γονότυπο-1 είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη γκρελίνη στην εισαγωγή και στο τέλος της θεραπείας σε σύγκριση με τους μη ανταποκριθέντες (p=0,02 και p=0,001, αντίστοιχα) (Πίνακας 2), και παρουσίασαν περαιτέρω σημαντική αύξηση της γκρελίνης μετά την επιτυχή θεραπεία (p=0,001) (Πίνακας 4).

Τα επίπεδα γκρελίνης των ασθενών με γονότυπο-3 δεν παρουσίασαν καμία διαφορά ανάμεσα σε ανταποκριθέντες και μη ανταποκριθέντες τόσο στην αρχή όσο και στο τέλος της θεραπείας (Πίνακας 2), αλλά τα ευρήματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης έδειξαν μία στατιστικά σημαντική μείωση της γκρελίνης στο τέλος της θεραπείας στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν (p=0,001), ενώ κάτι ανάλογο δεν παρατηρήθηκε σε αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν (p=0,47) (Πίνακας 4).

Πίνακας 4

Μέσες τιμές (mean SD) μετρήσεων λεπτίνης και γκρελίνης κατά την εισαγωγή και στο τέλος της παρακολούθησης των 96 ασθενών με βάση τον γονότυπο και την ανταπόκριση τους στη θεραπεία (χρήση του μοντέλου μεικτού αποτελέσματος εκτίμησης των διαφορών των μέσων όρων)

Μεταβλητή	Εισαγωγή Mean (SD)	Μετά το τέλος θεραπείας Mean (SD)	P-value για την προσαρμοσμένη διαφορά*
Γονότυπος -1 με ανταπόκριση			
Λεπτίνη, ng/ml	7.66 (10.39)	26.69 (11.77)	0.001
Γκρελίνη, ng/ml	0.286 (0.167)	0.456 (0.254)	0.001
Γονότυπος -1 χωρίς ανταπόκριση			
Λεπτίνη, ng/ml	49.67 (13.44)	43.58 (16.17)	0.06
Γκρελίνη, ng/ml	0.190(0.119)	0.239 (0.213)	0.32
Γονότυπος-3 με ανταπόκριση			
Λεπτίνη, ng/ml	24.33 (7.98)	23.27 (9.54)	0.51
Γκρελίνη, ng/ml	0.778 (0.654)	0.420 (0.321)	0.001
Γονότυπος-3 χωρίς ανταπόκριση			
Λεπτίνη, ng/ml	28.20 (9.72)	26.70 (6.82)	0.61
Γκρελίνη, ng/ml	0.564 (0.324)	0.450 (0.261)	0.47

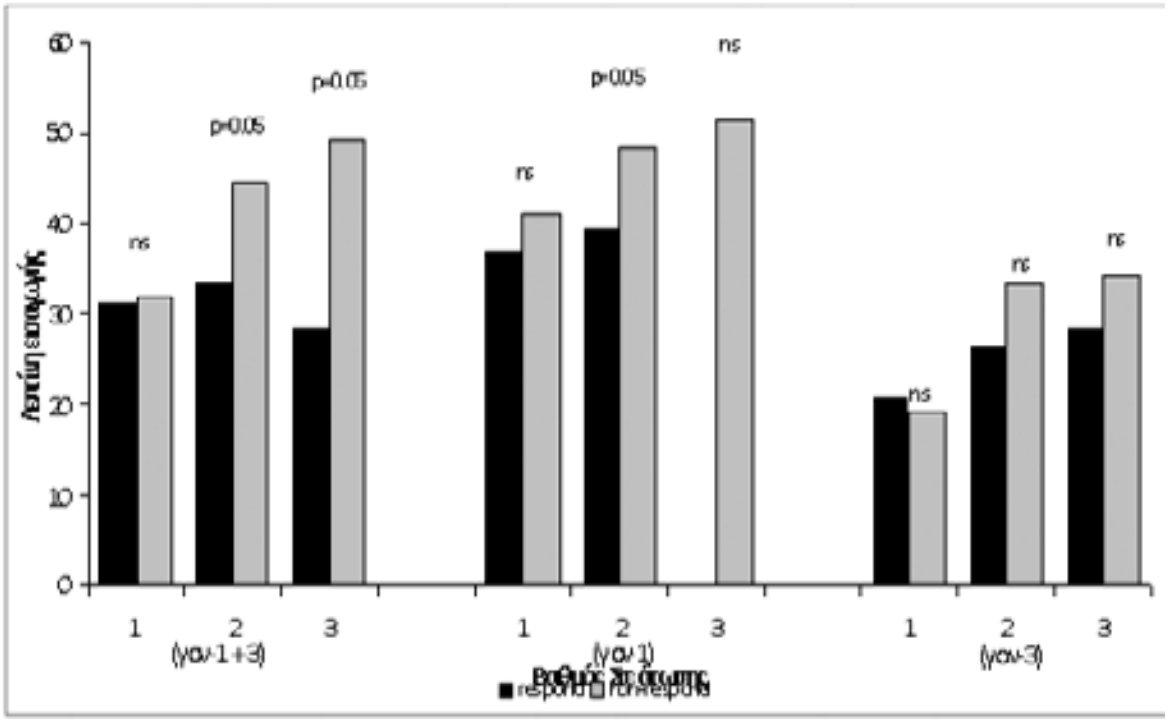
*προσαρμοσμένη για τα επίπεδα λεπτίνης και γκρελίνης

Λεπτίνη, γκρελίνη και στεάτωση:

Στο σύνολο των ασθενών, στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν, σε σχέση με τους ανταποκριθέντες, ο βαθμός στεάτωσης ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος όσο τα επίπεδα της λεπτίνης αυξάνονταν (p=0,05) και αυτή η διαφορά γινόταν πιο εμφανής σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή στεάτωση. Η συσχέτιση αυτή παρατηρήθηκε επίσης στους μη ανταποκριθέντες ασθενείς με γονότυπο-1, αλλά όχι σε αυτούς με γονότυπο-3, ανταποκριθέντες και μη (Σχήμα1).

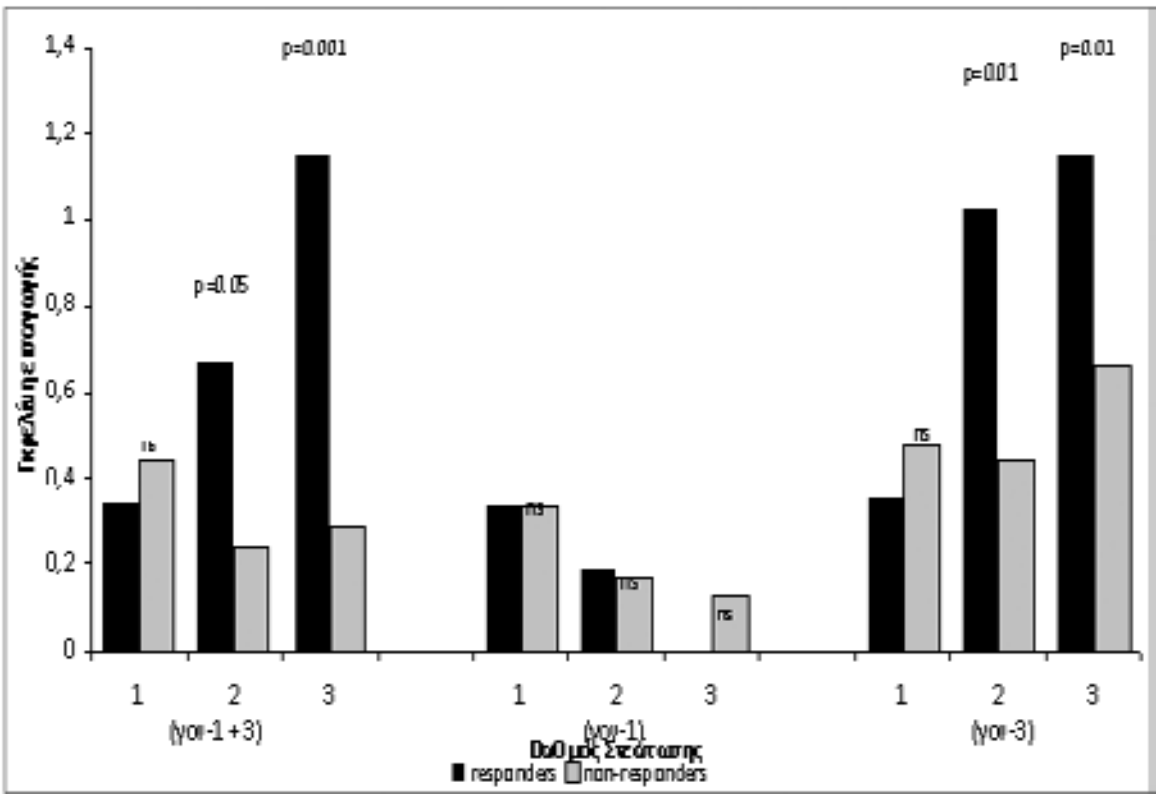
Σχήμα 1

Συσχέτιση επιπέδων λεπτίνης και βαθμού στεάτωσης σε ασθενείς ανταποκριθέντες και μη και των δύο γονότυπων και για τον κάθε γονότυπο ξεχωριστά.(Η λεπτίνη σε ng/ml)



Σχήμα 2

Συσχέτιση επιπέδων* γκρελίνης *και βαθμού* στεάτωσης *σε ασθενείς ανταποκριθέντες και μη και των δύο γονότυπων και για τον κάθε γονότυπο ξεχωριστά. (Η γκρελίνη σε ng/ml).

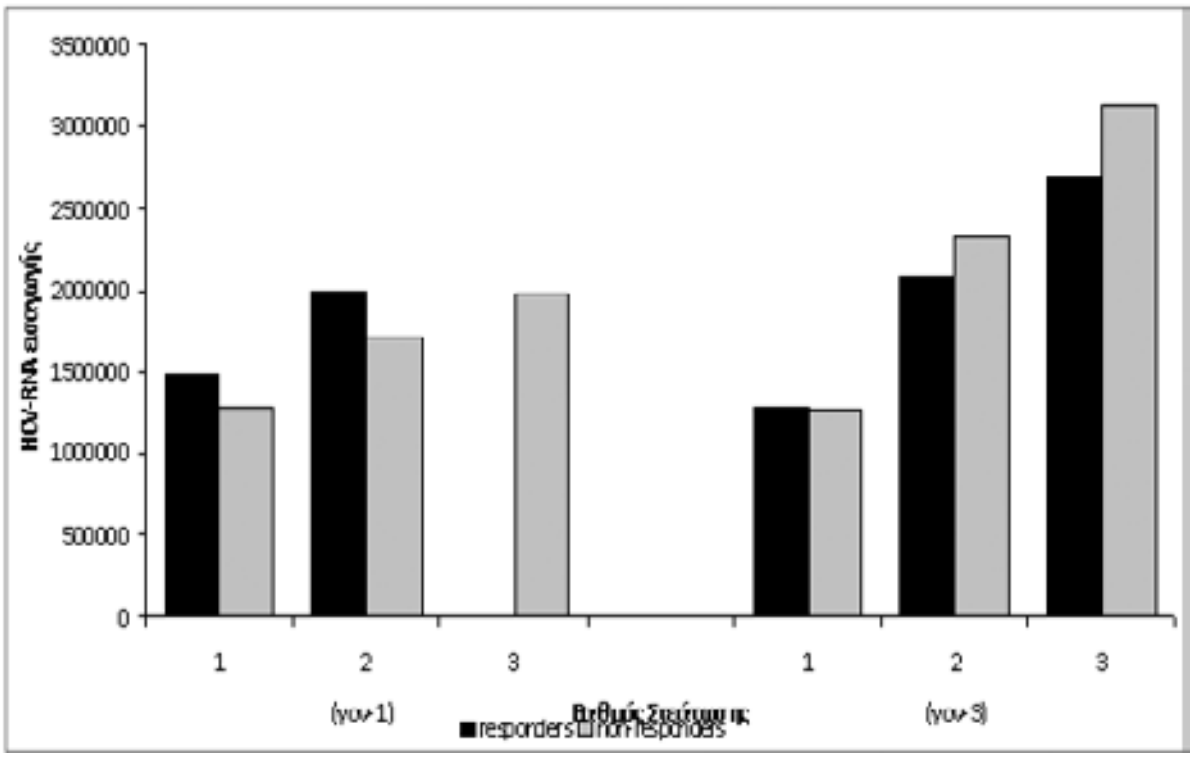


Τα επίπεδα γκρελίνης εισαγωγής ήταν αυξημένα σε ασθενείς και των δύο γονότυπων με μέτρια και σοβαρή στεάτωση που ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία (p=0,05 και p=0,001 αντίστοιχα). Ασθενείς χωρίς ανταπόκριση δεν παρουσίασαν κάποια σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο βαθμό στεάτωσης και τα επίπεδα γκρελίνης. Αναλύοντας περαιτέρω τα δεδομένα, σε ασθενείς με γονότυπο-1, ανταποκριθέντες και μη, τα επίπεδα γκρελίνης ήταν σημαντικά μειωμένα καθώς ο βαθμός στεάτωσης αυξάνονταν (p=0,01), ενώ σε ασθενείς με γονότυπο-3, οι ανταποκριθέντες με μέτρια και σοβαρή στεάτωση παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα γκρελίνης ορού σε σχέση με αυτούς χωρίς ανταπόκριση (p=0,01) (Σχήμα2).

Μία έντονη συσχέτιση διαπιστώθηκε ανάμεσα στη βαρύτητας της στεάτωσης και το υψηλό ιϊκό φορτίο εισαγωγής σε όλους τους ασθενείς με γονότυπο-3 (p=0,01), ενώ κάτι αντίστοιχο δεν αφορούσε τους ασθενείς με γονότυπο-1 (Σχήμα 3).

Σχήμα 3

Συσχέτιση επιπέδων ιϊκού φορτίου* (HCV-RNA) *και βαθμού* στεάτωσης *σε ασθενείς ανταποκριθέντες και μη για τον κάθε γονότυπο του ιού. (Το HCV-RNA σε IU/ml).



Πολυπαραγοντική ανάλυση:

Με τη χρήση πολλαπλής λογιστικής ανάδρομης ανάλυσης σε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο ώστε να εξεταστεί η συσχέτιση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με διάφορες παραμέτρους, τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης κατά την εισαγωγή σχετίζονταν στατιστικά σημαντικά με μη ανταπόκριση στη θεραπεία μόνο σε ασθενείς με γονότυπο-1 του ιού της ηπατίτιδας C αλλά όχι σε ασθενείς με γονότυπο-3. Δεν υπήρχε ένδειξη σημαντικής συσχέτισης μεταξύ της ανταπόκρισης και των επιπέδων γκρελίνης στους ασθενείς και των δύο γονότυπων. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι ασθενείς με γονότυπο-1 και μέτρια

Σχήμα 5

Πολλαπλή λογιστική ανάδρομη ανάλυση, (Multiple Logistic Regression Derived Odds Ratios (ORs) και 95% Διαστήματα Αξιοπιστίας (95% CIs), για την ανταπόκριση στην θεραπεία στους 56 ασθενείς με* Γονότυπο 1 *με βάση την Ηπατική Στεάτωση, την Λεπτίνη και την Γκρελίνη κατά την εισαγωγή και στο τέλος της παρακολούθησης.

Μεταβλητή	**Κατηγορία ή προσθήκη**	**ORs**	**95% CIs**	**P-value**
Εισαγωγής				
Ηπατική Στεάτωση	1 level more	0.12	0.02-0.66	0.01
Λεπτίνη	10 ng/ml more	0.43	0.22-0.83	0.01
Γκρελίνη	0.1 ng/ml more	1.11	0.67-2.01	0.63
Homa_ir	1 level more	1.34	0.42-4.31	0.63
Εναλλακτικά εισαχθείσες μεταβλητές				
Ινωση	1 level more	0.36	0.13 -0.96	0.04
Λεπτίνη	10 ng/ml more	0.45	0.24-0.86	0.02
Γκρελίνη	0.1 ng/ml more	1.35	0.82-2.45	0.26
Homa_ir	1 level more	0.96	0.33-2.79	0.94
Μετά το τέλος παρακολούθησης				
Ηπατική Στεάτωση	1 level more	0.13	0.02-0.89	0.04
Λεπτίνη	10 ng/ml more	0.38	0.18-0.81	0.01
Γκρελίνη	0.1 ng/ml more	1.22	0.74-2.01	0.41
Homa_ir	1 level more	1.98	0.54-7.30	0.30
Εναλλακτικά εισαχθείσες μεταβλητές				
Ινωση	1 level more	0.30	0.10-0.93	0.04
Λεπτίνη	10 ng/ml more	0.34	0.16-0.72	0.01
Γκρελίνη	0.1 ng/ml more	1.22	0.74-1.82	0.47
Homa_ir	1 level more	1.28	0.43-3.79	0.66

ή σοβαρή στεάτωση καθώς και ασθενείς με πιο σοβαρή ίνωση ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν στη θεραπεία (Πίνακας 5).

Από την άλλη μεριά, σε ασθενείς με γονότυπο-3 δεν αποδείχθηκε κάποια σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην ανταπόκριση και το βαθμό στεάτωσης, το βαθμό ίνωσης και τα επίπεδα λεπτίνης και γκρελίνης τόσο στις μετρήσεις προ της ενάρξεως της αγωγής όσο και μετά το τέλος της παρακολούθησης. Μόνο οι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA-IR), φάνηκε ότι ανταποκρίνονται λιγότερο στην θεραπεία (Πίνακας 6).

Σχήμα 6

Πολλαπλή λογιστική ανάδρομη ανάλυση, (Multiple Logistic Regression Derived Odds Ratios (ORs) και 95% Διαστήματα Αξιοπιστίας (95% CIs), για την ανταπόκριση στην θεραπεία στους 56 ασθενείς με* Γονότυπο 1 *με βάση την Ηπατική Στεάτωση, την Λεπτίνη και την Γκρελίνη κατά την εισαγωγή και στο τέλος της παρακολούθησης.

Μεταβλητή	Κατηγορία ή προσθήκη	ORs	95% CIs	P-value
Εισαγωγής				
Ηπατική Στεάτωση	1 level more	1.04	0.19-5.55	0.97
Λεπτίνη	10 ng/ml more	0.64	0.18-2.24	0.49
Γκρελίνη	0.1 ng/ml more	1.11	0.90-1.49	0.32
Homa_ir	1 level more	0.13	0.02-0.68	0.02
Εναλλακτικά εισαχθείσες μεταβλητές				
Ινωση	1 level more	0.16	0.02-0.11	0.06
Λεπτίνη	10 ng/ml more	1.22	0.37-4.08	0.74
Γκρελίνη	0.1 ng/ml more	1.22	0.90-1.65	0.16
Homa_ir	1 level more	0.16	0.03-0.83	0.03
Μετά το τέλος παρακολούθησης				
Ηπατική Στεάτωση	1 level more	1.77	0.39-7.95	0.46
Λεπτίνη	10 ng/ml more	0.40	0.10-1.55	0.18
Γκρελίνη	0.1 ng/ml more	1.00	0.74-1.22	0.76
Homa_ir	1 level more	0.10	0.02-0.59	0.01
Εναλλακτικά εισαχθείσες μεταβλητές				
Ινωση	1 level more	0.40	0.08-1.52	0.16
Λεπτίνη	10 ng/ml more	0.70	0.22-2.18	0.54
Γκρελίνη	0.1 ng/ml more	1.00	0.74-1.35	0.85
Homa_ir	1 level more	0.14	0.03-0.71	0.02

Συζήτηση

Ο μηχανισμός με τον οποίο ο ιός της ηπατίτιδας C προάγει την ηπατική στεάτωση παραμένει ασαφής. Στους ασθενείς που είναι προσβεβλημένοι με γονότυπο μη-3, η στεάτωση έχει συσχετισθεί με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (BMI), με σπλαχνική παχυσαρκία, αυξημένη συγκέντρωση χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων ορού, αντίσταση στην ινσουλίνη, μεταβολικό σύνδρομο, διαβήτη, κατανάλωση αλκοόλ, αυξημένη ευαισθησία του ήπατος σε οξειδωτικό στρες ή σε κυτοκίνο-εκφραζόμενη βλάβη του ήπατος.[17, 18].

Η λεπτίνη κατέχει έναν ουσιώδη ρόλο συνδέσμου μεταξύ της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C και της στεατογένεσης [19]. Λιγοστές μελέτες μέχρι σήμερα έχουν δείξει υψηλή επίπτωση υπερλεπτιναιμίας σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και στεάτωση [10, 20], αλλά ο υποκείμενος μηχανισμός που προάγει αυτό το φαινόμενο πα-

ραμένει αδιευκρίνιστος. Η λεπτίνη μπορεί να επηρεάζει την αντίσταση στην ινσουλίνη και την συγκέντρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ οδηγώντας σε αύξηση της υπεροξείδωσης των λιπιδίων και την δημιουργία στεάτωσης [5]. Μπορεί επίσης να επάγει την απελευθέρωση κυτοκινών όπως ο TNF-α, η ιντερφερόνη-γ, η ιντερφερόνη-18, ο αυξητικός παράγοντας του όγκου (TGF-β1), οι οποίοι εμπλέκονται στην παθογένεια τόσο της στεάτωσης όσο και της ίνωσης στο ήπαρ [8]. Επιπλέον, τα ενεργοποιημένα ηπατικά αστροκύτταρα αλλά όχι τα ανενεργά, έχει αποδειχτεί ότι εκφράζουν την λεπτίνη [21].

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν καθαρά ότι σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και στεάτωση, τα επίπεδα λεπτίνης ορού έχουν την τάση να αυξάνουν όσο ο βαθμός στεάτωσης μεγαλώνει. Αυτό το εύρημα είναι σημαντικό ιδιαίτερα σε ασθενείς με γονότυπο-1, προτείνοντας ότι η λεπτίνη αυξάνει κατά την διάρκεια της λοίμωξης ως μέρος του ανοσιακού μηχανισμού απάντησης του ξενιστή, συμβάλλοντας με αυτό τον τρόπο στην ανάπτυξη στεάτωσης. Στους ασθενείς με γονότυπο-3, παρόλο που αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η στεάτωση είναι πιο συχνή και σοβαρότερου βαθμού [17, 18], τα επίπεδα λεπτίνης δεν σχετίζονταν με το βαθμό της παρατηρούμενης στεάτωσης ούτε με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Μερικοί ερευνητές θεωρούν ότι υπάρχει μία απευθείας δράση των δομικών και μη δομικών πρωτεϊνών του γονότυπου-3 του ιού στην πρόκληση οξειδωτικού στρες [6, 22, 23], ενώ άλλοι προτείνουν ότι η πυρηνική πρωτεϊνη του ιού είναι πιθανόν να έχει κάποια επίδραση στην λειτουργία της πρωτεϊνης μεταφοράς των τριγλυκεριδίων (MTTP), τροποποιώντας την συγκέντρωση και την απέκκριση των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL) από τα ηπατοκύτταρα [25, 25]. Η πυρηνική πρωτεϊνη μπορεί επίσης να επιδρά σε κυτταροπλασματικές θέσεις μιας σειράς υποδοχέων του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF), ή απευθείας στα ηπατικά μιτοχόνδρια, κατάσταση η οποία οδηγεί σε αυξημένο οξειδωτικό στρες και υπεροξείδωση λιπιδίων [27].

Στην μελέτη μας φάνηκε ότι στους ασθενείς με γονότυπο-3 ο βαθμός στεάτωσης σχετιζόταν με υψηλότερα επίπεδα ιϊκού φορτίου (HCV-RNA) στην εισαγωγή, ένα αποτέλεσμα το οποίο ενισχύει την παραπάνω υπόθεση της απευθείας ΄στεατογόνου’ δράσης αυτού του γονότυπου [6].

Ο ρόλος της γκρελίνης στην πρόσληψη τροφής, το ενεργειακό ισοζύγιο και τον μηχανισμό ρύθμισης της απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης έχουν γίνει αντικείμενο διαφόρων μελετών [15], ωστόσο ο ρόλος της στις ηπατικές νόσους δεν έχει διερευνηθεί εκτεταμένα μέχρι σήμερα. Αυξημένα επίπεδα γκρελίνης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνο, παρουσιάζοντας τον δυνητικό ρόλο αυτής της πρωτεϊνης στο σύνδρομο ανορεξίας-καχεξίας σε νόσους τελικού σταδίου [27]. Τα δεδομένα για την γκρελίνη σε ασθενείς με ηπατική στεάτωση είναι ανεπαρκή.

Στη δικιά μας μελέτη, οι ασθενείς με γονότυπο-1 του ιού που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα γκρελίνης πριν την έναρξη και σημαντική αύξηση στο τέλος της θεραπείας, κάτι το οποίο δεικνύει ότι η γκρελίνη ίσως να προλαμβάνει ή ακόμα και να μειώνει την ηπατική στεάτωση, ρυθμίζοντας αρνητικά τα επίπεδα λεπτίνης και ενισχύοντας την πιθανότητα ανταπόκρισης, αφού στους ανταποκριθέντες, όπως αναφέρθηκε και στα αποτέλεσματα, τα επίπεδα λεπτίνης κατά την εισαγωγή ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σύγκριση με τους ασθενείς με γονότυπο-1 χωρίς ανταπόκριση. Από την άλλη μεριά, στους ασθενείς με γονότυπο-3, η γκρελίνη μπορεί να θεωρηθεί ως ανεξάρτητος ‘ενεργός’ παράγοντας με βάση το εύρημα ότι οι ανταποκρίνομενοι ασθενείς με μέτρια και σοβαρή στεάτωση παρουσίαζαν υψηλά επίπεδα γκρελίνης πριν την έναρξη της θεραπείας και μια σημαντική μείωση στο τέλος αυτής. Παρόλα αυτά, δεν διαπιστώθηκε τέτοια σημαντική διαφορά στους μη ανταποκριθέντες αλλά και κάποια συσχέστιση, αρνητική ή θετική, με τα επίπεδα λεπτίνης αυτών των ασθενών.

Τα ευρήματα της μελέτης είναι σε συμφωνία με προηγούμενες αναφορές που υποστηρίζουν ότι η στεάτωση αποτελεί έναν ανεξάρτητο αρνητικό παράγοντα ανταπόκρισης στην αντι-ιϊκή αγωγή [28-31]. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων μας έδειξε ότι, οι ασθενείς με γονότυπο-1 και αυξημένα επίπεδα λεπτίνης πριν την έναρξη της αγωγής είχαν μικρότερη πιθανότητα να ανταποκριθούν και να πετύχουν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (sustained virological response, SVR), ανεξαρτήτως του αρχικού ιϊκού τους φορτίου. Αυτή η παρατήρηση διατηρεί την υπόθεση ενός ρόλου της λεπτίνης ως καταστολέα του σήματος των κυτοκινών της κατηγορίας SOCS-3 στο ήπαρ [32], ή ως παράγοντα που μπορεί να αναστέλλει την δράση της ιντερφερόνης.

Συμπερασματικά, η έκταση της ηπατικής στεάτωσης μαζί με το στάδιο ίνωσης και το γονότυπο του ιού πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη για την επίτευξη παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C. Η λεπτίνη φαίνεται να συμβάλλει στην παθογένεια της στεάτωσης και η μελέτη μας έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης ορού μπορεί να είναι χρήσιμος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ανταπόκρισης ασθενών με γονότυπο-1. Ο ρόλος της γκρελίνης ως πιθανός αρνητικός ρυθμιστής της δράσης της λεπτίνης και η επίδρασή της στην ηπατική στεάτωση σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

Summary

Leptin and ghrelin serum levels as predictive response factors in patients with chronic hepatitis C and liver steatosis.

Ch. Pavlidis, G. Panoutsopoulos, D. Tiniakou, S. Koutsounas, J. Vlachogiannakos, E. Zoumpouli-Vafeiadi

Background: Hepatocyte steatosis is a frequent histopathological feature in patients with chronic hepatitis C (CHC). Leptin has a potential role in body fat regulation and steatosis by inducing insulin resistance, increasing fatty acid concentrations in the liver and enhancing lipid peroxidation. Ghrelin seems to be involved in energy metabolism, food intake and glucose homeostasis.

Aim: To determine the influence of leptin and ghrelin levels in the achievement of sustained virological response (SVR) in naive patients with CHC and liver steatosis who were treated with pegylated interferon and ribavirin.

Methods: The study population consisted of 56 patients infected with HCV genotype-1 and 40 with genotype-3. Patients with decompensated cirrhosis or other causes of chronic liver disease were excluded. HCV-RNA levels were measured by PCR, genotype was determined using INNO-LIPA HCV assay andserum leptin and gherlin were measured using ELISA. Biopsy specimens were scored according Ishak scoring system and steatosis was graded as mild, moderate ore severe. .

Results: Genotype-1 non-SVR's presented significantly higher leptin levels at baseline and their number increased as the severity of steatosis worsened, whereas SVRs presented higher ghrelin levels. Ghrelin levels were significantly decreased in genotype-3 SVRs..

Conclusions: Moderate or severe steatosis and increased serum leptin levels before treatment may be considered as predictive factors of failure in the achievement of SVR especially in genotype-1 patients, whereas increased ghrelin may predict SVR both in genotype-1 and -3 CHC patients.

Βιβλιογραφία

1. Hwang SJ, Luo JC, Chu CW, Lai CR, Lu CL, Tsay SH, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence and clinical correlation. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16:190-195.
2. Hourigan LF, MacDonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with BMI and steatosis. Hepatology 1999; 29:1215-1219.
3. Monto A. Hepatitis C and steatosis. Semin Gastrointest Dis 2002; 13:40-46
4. Lefkowitch JA, Schiff er, Davis GL et al. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. The hepatitis Interventional Therapy Group. Gastroenterology 1993; 104:595-603
5. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. Hepatology 2001; 33:1358-1364.
6. Lonardoando A, Adinolfi LE, Loria P, Carulli N, Ruggiero G, Day CP. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. Gastroenterology 2004; 126:586-597.
7. Tsochatzis E, Papahteodoridis GV, Manesis EK, Chrisanthos N, Kafiri G, Archimandritis AJ. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B develops due to host metabolic factors: a comparative approach with genotype 1 chronic hepatitis C. Dig Liver Dis. 2007; 39:936-942.
8. Giannini E, Barreca T, Testa R. Leptin in nonalcoholic steatohepatitis: is it one of the "hist"? Am J Gastroenterol 001; 96:2519-2520.
9. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, Erdil A, Yaman H, Saka M, et al. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 2000; 95:3584-3589.
10. Romero-Gomez M, Castellano-Megias VM, Grande L, Irles JA, Cruz M, Nogales MC, et al. Serum leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 2003; 98:1135-1141.
11. Gwak GY, Kim TH, Yu SJ, Yoon JH, Yong JJ, Park SC, et al. Lack of association between serum leptin levels and hepatic steatosos, fobrosis or response to antiviral therapy in Korean chronic hepatitis C patientes. Hepatogastroenterology 2007; 54:844-848.
12. Eguchi Y, Mizurata T, Yasutake T, Hisatomi A, Iwakiri R, Ozaki I, et al. High serum leptin is an independent risk factor for non-response patients with low viremia to antiviral treatment in chronic hepatitis C. World J Gastroenterol 2006; 12:556-560.
13. Ahima RS, Flier JS. Leptin. Annu Rev Physiol 2000; 62:413-437.
14. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999; 402:656-660.

15. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. Endocrinology 2000; 141:4325-4328.

16. Cummings DE, Foster KE. Ghrelin-leptin tango in body-weight regulation. Gastroenterology 2003; 124:1532-1535.

17. Myers RP, Messous D, Poynard T, Imbert-Bismut F. Association between leptin, metabolic factors and liver histology in patients with chronic hepatitis C. Can J Gastroenterol 2007; 21:289-294.

18. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Host- and disease-specific factors affecting steatosis in chronic hepatitis C. J Hepatol 1998; 29:198-206.

19. Ellidokuz E, Cömlekçi A, Ellidokuz H, Akpinar H, Gökçe C, Tankurt E, et al. The role of serum leptin levels in chronic hepatitis C with steatosis. Hepatogastroenterology 2003; 50 (Suppl 2):cclxix-cclxxii.

20. Manolakopoulos S, Bethanis S, Liapi C, Stripeli F, Sklavos P, Margeli A, et al. An assessment of serum leptin levels in patients with chronic viral hepatitis: a prospective study. BMC Gastroenterol 2007; 7:17.

21. Clouston AD, Jonsson JR, Purdie DM, MacDonald GA, Pandeya N, Shorthouse C, et al. Steatosis and chronic hepatitis C: analysis of fibrosis and stellate cell activation J Hepatol 2001; 34:314-320.

22. Matos CA, Perez RM, Pacheco MS, Figueiredo-Mendes CG, Lopes-Neto E, Oliveira EB Jr, et al. Steatosis in chronic hepatitis C: relationship to the virus and host risk factors. J Gastroenterol Hepatol 2006; 21:1236-1239.

23. Rubbia-Brandt L, Leandro G, Spahr L, Giostra E, Quadri R, Male PJ, et al. Liver steatosis in chronic hepatitis C: a morphological sign suggesting infection with HCV genotype 3. Histopathology 2001; 39:119-124.

24. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, Giostra E, Male PJ, Mentha G, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. J Hepatol 2000; 33:106-115.

25. Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, Vona G, Topilco A, Chretien Y, et al. Hepatitis C virus core protein inhibits its microsomal triglyceride transfer protein activity and VLDL secretion: a model of viral-related steatosis. FASEB J 2002; 16:185-194.

26. Lai MM: Hepatitis C virus proteins: direct link to hepatic oxidative stress, steatosis, carcinogenesis and more. Gastroenterology 2002; 122:568-571.

27. Tacke F, Brabant G, Kruck E, Horn R, Schoffski P, Hecker H, et al. Ghrelin in chronic liver disease. J Hepatol 2003; 38:447-454.

28. Szanto P, Grigorescu M, Dumitru I, Serban A. Steatosis in hepatitis C virus infection. Response to antiviral therapy. J Gastrointestin Liver Dis 2006; 15:117-124.

29. Thomopoulos KC, Theocharis GJ, Tsamantras AC, Siagris D, Dimitropoulou D, Gogo CA, et. Liver steatosis is an independent risk factor for treatment failure in patients with chronic hepatitis C. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17:149-153.

30. Guidi M, Muratori P, Granito A, Muratori L, Pappas G, Lenzi M, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C: impact on response to anti-viral treatment with peg-interferon and ribavirin. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22:943-949.

31. Reddy KR, Govindarajan S, Marcellin P, Bernstein D, Dienstag JL, Bodenheimer H Jr, et al. Hepati steatosis in chronic hepatitis C: baseline host and viral characteristics and influence on response ot therapy with peginterferon alpha-2a plus rivavirin. J Viral Hepat 2008; 15:129-136.

32. Malsh MJ, Jonsson JR, Richardson MM, Lipka GM, Purdie DM, Clouston AD, et al. Non-response to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS-3) in patients with chronic hepatitis C, viral genotype 1. Gut 2006; 55:529-535.

Εισήγηση

Ανάγκες διασύνδεσης της ψυχικής με την γενική υγεία

Ανδρέας Κατσαρός

Ψυχίατρος -Διευθυντής ΕΣΥ
Κέντρο Ψυχικής Υγείας-Ιατροπαιδαγωγικό
Κέρκυρας

Περίληψη: Τις τελευταίες δεκαετίες οι κατακτήσεις στους διάφορους κλάδους της σύγχρονης ψυχιατρικής βελτίωσαν σημαντικά τις θεραπευτικές δυνατότητες ενώ συγχρόνως υπήρξαν και καταλυτικές διευκολύνοντας καινοτομίες και μεταρρυθμιστικές αλλαγές στις Δημόσιες Υπηρεσίες παροχής ψυχιατρικής φροντίδας. Από τη σκοπιά της οργάνωσης των δημόσιων υπηρεσιών υγείας, δομικό χαρακτηριστικό των νέων υπηρεσιών ψυχικής υγείας είναι η ανάπτυξή τους και στις τρεις βαθμίδες φροντίδας υγείας (πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια και τ ριτοβάθμια), με την λειτουργία Κέντρων Ψυχικής Υγείας, Ψυχιατρικών Κλινικών σε Γενικά Νοσοκομεία και Μονάδων Ψυχοκοινωνικής Αποκατάστασης.
Ο τελικός στόχος της ψυχιατρικής μεταρρύθμισης είναι η ενσωμάτωση της Ψυχικής με την Γενική Υγεία, μέχρις ότου όμως ολοκληρωθεί αυτή η διαδικασία η Γενική και η Ψυχική Υγεία στη χώρα μας θα συνεχίσουν να παρέχονται σε ένα βαθμό από ξεχωριστές υπηρεσίες. Κατά συνέπεια είναι απαραίτητο αυτές να βρίσκουν σημεία συνάντησης, και να αναλαμβάνουν πρωτοβουλίες σε περιφερειακό και σε τοπικό επίπεδο, ώστε να γεφυρώνουν τις ανάγκες για απαρτίωση της φροντίδας μέσω συγκροτημένων συνεργασιών.
Σήμερα οι σχέσεις συνεργασίας ανάμεσα στην Κοινοτική Ψυχιατρική και τις πρωτοβάθμιες υπηρεσίες Γενικής Υγείας είναι ένα από τα σημαντικά θέματα που απασχολούν την διεθνή ψυχιατρική κοινότητα και γι’ αυτό είναι ανοικτό ένα πεδίο συζήτησης σχετικά με το ποια θεωρητικά πρότυπα, και ποια οργανωτικά μοντέλα μπορούν να εξυπηρετήσουν καλύτερα αυτό το σκοπό, σε κάθε χώρα, σε κάθε περιοχή, σε κάθε συγκεκριμένη πραγματικότητα.
Παρά τις υπάρχουσες αδυναμίες που χαρακτηρίζουν το Εθνικό Σύστημα Υγείας είναι απαραίτητο Πρωτοβάθμιες Υπηρεσίες Γενικής Υγείας και αντίστοιχες υπηρεσίες Ψυχικής Υγείας να αντικρίσουν η μία την άλλη και μαζί να αναγνωρίσουν την ανάγκη ανάπτυξης μίας συγκροτημένης συνεργασίας.

Εισαγωγή

«Για όλους τους ανθρώπους η ψυχική, η σωματική και η κοινωνική υγεία είναι παράγοντες ζωτικής σημασίας που συμπλέκονται και αλληλεξαρτώνται στενά. Καθώς η κατανόηση αυτής της σχέσης βαθαίνει, γίνεται ακόμη περισσότερο προφανές ότι η ψυχική υγεία είναι αποφασιστικής σημασίας για την εν γένει ευεξία ατόμων, κοινωνιών, χωρών». (WHO)[1]

Σήμερα είναι κοινά αποδεκτό ότι η αλληλεπίδραση βιολογικών, ψυχολογικών και κοινωνικών παραγόντων καθορίζει την εκδήλωση και την πορεία των ψυχικών διαταραχών[2]. Τις τελευταίες δεκαετίες οι κατακτήσεις στους διάφορους κλάδους της σύγχρονης ψυχιατρικής βελτίωσαν σημαντικά τις δυνατότητες θεραπευτικής αντιμετώπισης ενώ συγχρόνως υπήρξαν καταλυτικές διευκολύνοντας καινοτομίες και μεταρρυθμιστικές αλλαγές στις Δημόσιες Υπηρεσίες ψυχιατρικής περίθαλψης[3].

Από τη σκοπιά της οργάνωσης των δημόσιων υπηρεσιών υγείας, δομικό χαρακτηριστικό των νέων υπηρεσιών ψυχικής υγείας είναι **η ανάπτυξή τους και στις τρεις βαθμίδες περίθαλψης (Πρωτοβάθμιας, Δευτεροβάθμιας και Τριτοβάθμιας)** με την λειτουργία Κέντρων Ψυχικής Υγείας, Ψυχιατρικών Κλινικών σε Γενικό Νοσοκομείο και Μονάδων Ψυχοκοινωνικής Αποκατάστασης[4].

Λειτουργικά χαρακτηριστικά αυτών των υπηρεσιών είναι η εγγύτητα, η προσβασιμότητα, η παροχή ευρέως φάσματος θεραπευτικών απαντήσεων και ολοκληρωμένων θεραπευτικών προγραμμάτων αλλά και η διασύνδεσή τους με τις υπηρεσίες Γενικής Υγείας.

Οσον αφορά την διασύνδεση θα πρέπει να αναφέρουμε ότι οι κατευθυντήριες γραμμές του Π.Ο.Υ. θεωρούν σωστή την **πλήρη ενσωμάτωση** της ψυχιατρικής φροντίδας στις γενικές υπηρεσίες υγείας αφού αυτό προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα όπως:

1. Βελτιωμένη και έγκαιρη διαγνωστική αξιολόγηση
2. Δυνατότητα καλλίτερης θεραπείας
3 Μείωση του στίγματος
4 Υψηλότερη παραγωγικότητα και εξοικονόμηση πόρων

Οι συγκεκριμένοι όμως τρόποι ενσωμάτωσης της Ψυχικής Υγείας στο Γενικό Σύστημα Υγείας εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την υπάρχουσα κατάσταση και τη λειτουργία του Πρωτοβάθμιου, Δευτεροβάθμιου και Τριτοβάθμιου επιπέδου, μέσα στο Εθνικό Σύστημα Υγείας της κάθε χώρας. (WHO)[5].

Στην Ελλάδα η ενσωμάτωση αυτή έχει μεν συζητηθεί αλλά το δικό μας Ε.Σ.Υ. δεν είναι προφανώς ακόμα σε θέση να πραγματοποιήσει μια τόσο σημαντική αλλαγή. Είναι γι΄αυτό αναγκαίο να γίνονται κινήσεις προς αυτή την κατεύθυνση.

Στην Κέρκυρα στο δευτεροβάθμιο επίπεδο περίθαλψης ένα πολύ σημαντικό βήμα προς αυτή την κατεύθυνση αποτελεί η προοπτική ανάπτυξης Ψυχιατρικού Τομέα στο νέο Γενικό Νοσοκομείο με την λειτουργία Ψυχιατρικής Κλινικής και Διασυνδετικής Ψυχιατρικής Υπηρεσίας όπως ήδη συμβαίνει σε πολλά Γενικά Νοσοκομεία τόσο στην Αθήνα όσο και στην Περιφέρεια. Η λειτουργία Ψυχιατρικής Κλινικής στο νέο Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας αποτελεί άμεση προτεραιότητα για τους στόχους της ψυχιατρικής μεταρρύθμισης. Η χρηματοδότηση αυτού του έργου έχει εξασφαλιστεί και η υλοποίησή του προβλέπεται ότι θα ξεκινήσει μετά την παράδοση του έργου του νέου Γενικού Νοσοκομείου[6].

Κατά τον Α. Λιάκο η παρουσία των ψυχιατρικών κλινικών στο Γενικό Νοσοκομείο, εκτός των άλλων «συμβάλλει σημαντικά και στην ανάπτυξη της Διασυνδετικής Ψυχιατρικής με αποτέλεσμα την καλλίτερη αντιμετώπιση των ψυχιατρικών προβλημάτων που παρουσιάζονται στις άλλες ιατρικές ειδικότητες»[7].

Ψυχιατρική και Γενική Ιατρική

Ομως το μεγάλο στοίχημα κάθε σύγχρονου συστήματος υγείας κερδίζεται με την αποκέντρωση των υπηρεσιών και την ανάδειξη της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας[8].

Ο τελικός στόχος της ψυχιατρικής μεταρρύθμισης είναι η ενσωμάτωση της Ψυχικής με την Γενική Υγεία, μέχρις ότου όμως ολοκληρωθεί αυτή η διαδικασία η Γενική και η Ψυχική Υγεία στη χώρα μας θα συνεχίσουν να παρέχονται σε ένα βαθμό από ξεχωριστές υπηρεσίες. Κατά συνέπεια είναι απαραίτητο αυτές να βρίσκουν σημεία συνάντησης, και να αναλαμβάνουν πρωτοβουλίες σε περιφερειακό και σε τοπικό επίπεδο ώστε να γεφυρώνουν τις ανάγκες για απαρτίωση της φροντίδας μέσω συγκροτημένων συνεργασιών.

Στην Κέρκυρα σήμερα, μετά την ίδρυση και την έναρξη λειτουργίας του Κέντρου Ψυχικής Υγείας – Ιατροπαιδαγωγικού Κέρκυρας, και την ίδρυση Κινητής Μονάδας Ψυχικής Υγείας, που προγραμματίζεται να λειτουργήσει μέσα στο 2010, προκύπτει η αναγκαιότητα διασύνδεσης και συγκροτημένης συνεργασίας με τις Πρωτοβάθμιες Υπηρεσίες Γενικής Υγείας του Νομού, που στις αγροτικές περιοχές στηρίζονται στα τέσσερα Κέντρα Υγείας και σε αρκετά Περιφερειακά Ιατρεία που στελεχώνονται με ειδικούς γιατρούς Γενικής Ιατρικής[9, 10].

Η ανάπτυξη σχέσεων συνεργασίας ανάμεσα σε υπηρεσίες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας και υπηρεσίες Ψυχικής Υγείας αποτελεί ένα τεράστιο κεφάλαιο που ξεκίνησε να γράφεται και να διερευνάται την 10ετία του ΄60 με την ιστορικής σημασίας επιδημιολογική έρευνα του Michael Sepherd[11]. Η έρευνα αυτή είχε φανερώσει για πρώτη φορά τότε ότι το μεγαλύτερο μέρος των ψυχικών διαταραχών που υπάρχουν στο γενικό πληθυσμό δεν φθάνει ποτέ στην παρατήρηση του ειδικού, στις ψυ-

χιατρικές υπηρεσίες, γιατί μένει και αντιμετωπίζεται στα ιατρεία των Πρωτοβάθμιων Υπηρεσιών Γενικής Ιατρικής. Εκεί λοιπόν, σε αυτά τα ιατρεία, θα έπρεπε να επενδυθούν μεγαλύτεροι πόροι προκειμένου να βελτιωθεί η ποιότητα της ψυχιατρικής φροντίδας για τον γενικό πληθυσμό[12].

Μεταγενέστερες έρευνες, ορισμένες από τις οποίες είναι πρόσφατες επιβεβαιώνουν τα στοιχεία του M. Sepherd, ότι δηλαδή η πλειοψηφία των ασθενών με ψυχιατρικό πρόβλημα χρησιμοποιεί ως πόρτα εισόδου στο σύστημα υγείας και παραμένει συχνά για αντιμετώπιση στις Πρωτοβάθμιες Υπηρεσίες Γενικής Υγείας και μόνο ένα μικρό ποσοστό παραπέμπεται ή φθάνει σε υπηρεσίες ψυχικής υγείας για αντιμετώπιση από ειδικό[13].

Οπως αναφέρει ο Χ.Σ. Ιεροδιακόνου οι στατιστικές στην Μεγάλη Βρετανία, όπου υπάρχει παράδοση πολλών δεκαετιών άρτια οργανωμένου δικτύου Γενικών Ιατρών, δείχνουν το μέγεθος του προβλήματος. Ο Goldberg σε μία μεγάλη σειρά ασθενών βρήκε ότι οι Γενικοί Ιατροί έβαλαν διάγνωση ψυχιατρικής πάθησης στο 19,5% των περιπτώσεων που αντιμετώπισαν στα ιατρεία τους. Γίνεται φανερή από τους παραπάνω αριθμούς η προληπτική αξία της έγκαιρης διάγνωσης και αντιμετώπισης ψυχιατρικών συμπτωμάτων από τον οικογενειακό γιατρό, αφού αυτός έχει την πρώτη επαφή με τον άρρωστο[14].

Επίσης εκτιμήσεις που αφορούν την περιοχή της Βερόνας στην Ιταλία υποδεικνύουν ότι τα άτομα που παρουσιάζουν ένα ψυχικό πρόβλημα και απευθύνονται στους γιατρούς Γενικής Ιατρικής είναι δέκα φορές περισσότερα από αυτά που απευθύνονται στις ψυχιατρικές υπηρεσίες.(Tansella et. Williams, 1989)[15].

Τα ανωτέρω δεδομένα όπως αναφέρει ο Μ. Μαδιανός επιβεβαιώνει και αντίστοιχη ελληνική μελέτη[16].

Κατά συνέπεια η κλινική εμπειρία και οι μελέτες σε διεθνές επίπεδο αναδεικνύουν τον κεντρικό ρόλο που κατέχουν και πρέπει να κατέχουν οι πρωτοβάθμιες υπηρεσίες γενικής υγείας ως πόρτα εισόδου στο σύστημα υγείας και ως σημείο κατ' αρχήν αντιμετώπισης των ασθενών με ψυχική διαταραχή, ιδιαίτερα, αν και όχι μόνο, των ασθενών που παρουσιάζουν μια διαταραχή του φάσματος των κοινών ψυχικών διαταραχών[17].

Ο Π.Ο.Υ θέλοντας να τονίσει την σημασία των πρωτοβάθμιων υπηρεσιών γενικής υγείας στην ανάπτυξη της κοινοτικής ψυχικής φροντίδας σε διακήρυξή του υποστηρίζει πως « Οι πρωτοβάθμιες Υπηρεσίες Γενικής Υγείας είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της κοινοτικής ψυχιατρικής» (WHO, 1983)[18].

«Είναι πλέον σαφές σήμερα ότι θα ήταν λάθος να διαχωρίζονται και να αντιμετωπίζονται ξεχωριστά και αποσπασματικά τα σωματικά από τα ψυχολογικά και ψυχιατρικά προβλήματα (εκτός των σοβαρών περιπτώσεων) όταν οι ασθενείς παρουσιάζονται και απευθύνονται στις Πρωτοβάθμιες Υπηρεσίες Γενικής Υγείας ή τα ιατρεία των Γενικών Νοσοκομείων» (Tansella et Thornicroft, 1999)[19].

Σήμερα οι σχέσεις συνεργασίας ανάμεσα στην Κοινοτική Ψυχιατρική και τις Πρωτοβάθμιες υπηρεσίες Γενικής υγείας είναι ένα από τα σημαντικά θέματα που απασχολούν την διεθνή ψυχιατρική κοινότητα και γι' αυτό είναι ανοικτό ένα πεδίο συζήτησης σχετικά με το ποια θεωρητικά πρότυπα, και ποια οργανωτικά μοντέλα μπορούν να εξυπηρετήσουν καλύτερα αυτό το σκοπό, σε κάθε χώρα, σε κάθε περιοχή, σε κάθε συγκεκριμένη πραγματικότητα[20, 21].

Σκοπός αυτής της συνεργασίας είναι η ενίσχυση της Πρωτοβάθμιας Γενικής Υγείας μέσω μιας διασυνδετικής, συμβουλευτικής, εκπαιδευτικής και ερευνητικής σχέσης με τις Πρωτοβάθμιες Υπηρεσίες Ψυχικής Υγείας με στόχο:

- Τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της τρέχουσας διαχείρισης των ψυχικών διαταραχών στις Πρωτοβάθμιες Υπηρεσίες Ψυχικής Υγείας.
- Τη βελτίωση της αναγνώρισης και της πρώιμης διάγνωσης περιπτώσεων
- Τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας του έργου στο επίπεδο της Δευτερογενούς Πρόληψης
- Τη θέσπιση μοντέλων παραπομπής περιστατικών σε εξειδικευμένες υπηρεσίες ψυχικής υγείας[22].

Βέβαια το θέμα της επικοινωνίας μεταξύ επαγγελματιών υγείας παρουσιάζεται κάπως περίπλοκο γιατί διάφοροι παράγοντες παρεμβαίνουν εμποδίζοντας μια παραγωγική ανταλλαγή πληροφοριών, όπως παραδείγματος χάριν το πρόβλημα των ρόλων και του πεδίου παρέμβασης. Επίσης η παραδοσιακή απόσταση που χωρίζει τις ειδικότητες, ο φόβος έκθεσης σε κάποια ανεπάρκεια αλλά και η γενικότερη δυσκολία για συνεργασία, ως δυσκολία τροποποίησης του προσωπικού στυλ εργασίας, είναι παράγοντες που καθιστούν δύσκολη την συνεργασία μεταξύ γιατρών που παρέχουν Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας και ειδικών Ψυχιάτρων[23].

Από την άλλη πλευρά όμως τα κίνητρα για την ανάπτυξη μιας συνεργασίας είναι σημαντικά, όπως:

- Η βελτίωση της ικανότητας αναγνώρισης ασθενών που χρήζουν ψυχιατρικής - ψυχολογικής βοήθειας
- Η έγκαιρη διάγνωση και έγκαιρη αντιμετώπιση των ψυχιατρικών περιστατικών
- Η προαγωγή της «εν έργω» εκπαίδευσης που είναι χρήσιμη και στις δύο ειδικότητες (του Γενικού Γιατρού και του Ψυχιάτρου)
- Η προαγωγή της πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας Πρόληψης
- Η δυνατότητα πραγματοποίησης στοχευμένων επιδημιολογικών μελετών αναφορικά με την συχνότητα και την κατανομή των ψυχιατρικών προβλημάτων στην κοινότητα[24].

Κρίνεται γι'αυτό απαραίτητο σήμερα το Κέντρο Ψυχικής Υγείας, το Ιατροπαιδαγωγικό Τμήμα και η Κινητή Μο-

νάδα Ψυχικής Υγείας, που λειτουργούν στα πλαίσια του δικτύου υπηρεσιών ψυχικής υγείας της Κέρκυρας να μην λειτουργούν μόνον ως αυτοπροσδιοριζόμενες Πρωτοβάθμιες υπηρεσίες, αλλά να επεξεργαστούν και να αρχίσουν να εφαρμόζουν στοιχεία από διάφορα μοντέλα συνεργασίας με στόχο την συγκροτημένη διασύνδεσή τους με τις Πρωτοβάθμιες Υπηρεσίες Γενικής Υγείας, ανάλογα με τις εκάστοτε τοπικές συνθήκες και ιδιαιτερότητες, διαμορφώνοντας ένα πεδίο **Κοινοτικής Διασυνδετικής Ψυχιατρικής.** Η ανάπτυξη μίας δομημένης αλλά συγχρόνως και με άτυπα στοιχεία συνεργασίας μπορεί να περιλαμβάνει:

1. Οργάνωση συναντήσεων στα Κέντρα Υγείας με επαγγελματίες διαφορετικών ειδικοτήτων. Τα θέματα αυτών των συναντήσεων μπορεί να αφορούν την αναγνώριση μιας περίπτωσης, τα διαγνωστικά κριτήρια, την στρατηγική παρέμβασης, την χρήση των ψυχοφαρμάκων, τη δυσκολία των επαγγελματιών να αντιμετωπίσουν τον ψυχικά ασθενή.
2. Παρουσία μιας ψυχιατρικής υπηρεσίας στα Κέντρα Υγείας ως προϋπόθεση για μια παραγωγική συνεργασία.
3. Ο γιατρός του Κέντρου Υγείας ή του Ι.Κ.Α και ο Ψυχίατρος μπορεί να αποφασίσουν να συναντήσουν μαζί τον ασθενή επιλέγοντας ακολούθως την παρέμβαση που κρίνεται πιο σωστό να πραγματοποιηθεί.

Ακόμα και σήμερα με τις υπάρχουσες αδυναμίες είναι απαραίτητο Πρωτοβάθμιες Υπηρεσίες Υγείας και Ψυχικής Υγείας να αντικρίσουν η μία την άλλη και μαζί να αναγνωρίσουν την ανάγκη ανάπτυξης μίας συγκροτημένης συνεργασίας. Πιστεύουμε ότι αυτό είναι εφικτό ακόμη και στο πλαίσιο ενός Ε.Σ.Υ., που δεν παρουσιάζεται ιδιαίτερα ισχυρό. Αυτό που μέχρι σήμερα καλούμαστε να παράγουμε και ούτως ή άλλως παράγουμε, μπορεί μέσω ενός συντονισμένου έργου να αποδώσει καλύτερα αποτελέσματα στο επίπεδο της πρόληψης και της ποιότητας της φροντίδας.

Summary

Necessity of cooperation between psychiatric and general health care.

A. Katsaros

During the last decades, the achievements made in the various branches of modern psychiatry have greatly improved treatment possibilities, while also being catalytic, allowing for innovations and reforms in Public Psychiatric Services.

As to the way Public care is organized, the structural characteristic of mental health's new services is that they are developed in all three degrees of care, with the operation of Mental Health Centres, Psychiatric Clinics in General Hospitals, and Psychosocial Recovery Centres.

The ultimate goal is to integrate Mental Health into General Health. However, as long as General Health and Mental Health are still served in our country by two parallel Primary health services, it is necessary for those to reach a common ground, and to take initiatives at prefectorial, regional and local level, to fill the need for care integration through structured cooperation.

Today, the cooperation between Community Psychiatry and Primary General Health care services is a key issue for the international psychiatric community. There is an open discussion on which theoretic standards and organizational models can better serve this objective, in each country, area, and particular reality.

Despite the existing weaknesses of the National Health Care System, it is necessary for the Primary Health Services and Mental Health to face each other and to recognize together the need to develop a structured cooperation.

Βιβλιογραφία

1. Π.Ο.Υ «Εκθεση για την παγκόσμια υγεία 2001, ψυχική υγεία: νέα αντίληψη , νέα ελπίδα»
2. Saraceno B, «*La fine dell' internamento»* εκδ. ETAS, 2000, σ. 105
3. Βα G. «*Strumenti e tecniche di Riabilitazione psichiatrica e psicososiale*»
4. Μαδιανός Μ, *«Κλινική ψυχιατρική»,* εκδ. Καστανιώτη, 2006, σ. 546
5. Π.Ο.Υ. «Εκθεση για την παγκόσμια υγεία 2001, ψυχική υγεία: νέα αντίληψη, νέα ελπίδα»
6. Αλεξανδρόπουλος Κ, Κατσαρός Α, *« Η ενοποίηση του Οργανισμού του Ψ. Ν. Κέρκυρας με το Γεν. Νοσοκομείο Κέρκυρας.»* Συνέδριο ιατροχειρουργικής εταιρείας Κέρκυρας
7. Λιάκος Α., Σύνδεση αποσυλοποίησης και πρωτοβάθμιας περίθαλψης, στο :*Δαμίγος Δ (συντον)., «ΑΠΟΣΥΛΟΠΟΙΗΣΗ και η σχέση της με την πρωτοβάθμια περίθαλψη»*, εκδ. Παπαζήση, 2009, σ. 151.
8. Tansella M., *«L'assistenza ai disturbi mentali»,* εκδ. Centro Scientifico Editore, 2004, σ. 11-39
9. Λιάκος Α., op. cit. σ. 150
10. Σκαπινάκης Π., Μαυρέας Β., Ψυχιατρική μεταρρύθμιση: Διαφορετικοί ασθενείς, διαφορετικές ανάγκες, στο *: Δαμίγος Δ (συντον)., «ΑΠΟΣΥΛΟΠΟΙΗΣΗ*

και η σχέση της με την πρωτοβάθμια περίθαλψη», εκδ. Παπαζήση, 2009, σ. 318-320

11. Shepherd M., Cooper B., A.C (1996). *Psychiatric illness in general practice,.* Oxford University Press, London
12. Goldberg D., *«L'assistenza di disturbi mentali»*, εκδ. Centro Scientifico Editore, 2003, σ. 3
13. Μαδιανός Μ., op. cit., σ. 522
14. Ιεροδιακόνου Χ. Σ., *«Ψυχιατρικές γνώσεις για εφαρμογή από κάθε γιατρό»*, εκδ. Μαστορίδη, σ. 17
15. Tansella M., *op.cit*., σ. 115
16. Μαδιανός Μ., *op.cit.,* σ. 523
17. Tansella M., *op.cit*., σ.6
18. Π.Ο.Υ. «Εκθεση για την παγκόσμια υγεία 2001, ψυχική υγεία: νέα αντίληψη, νέα ελπίδα.»
19. Tansella M e Thornicroft, *op.cit.,* σ. xix
20. Goldberg D., *op.cit*., σ. 8
21. Goldberg D., *op.cit.,* σ. 8
22. Bolongaro G., *«Revisione critica della letteratura sui rapporti tra psichiatria e medicina di base»,* στο: rivista sperimentale di Freniatria, 1987, σ. 220
23. Bolongaro G., *op.cit*., σ. 221
24. Tansella M., *op.cit.,* σ. 117.

Παρουσίαση περιστατικού

Ογκος αριστερής κοιλίας με ασυνήθη φυσική ιστορία

Χριστόφορος Καρδάμης

Επιμελητής Α΄
Καρδιολογικής Κλινικής
Γενικού Νοσοκομείου Κέρκυρας

Περίληψη: Παρουσιάζεται περιστατικό, άνδρα 75 ετών, καπνιστή, που έπασχε χρονίως από ρευματοειδή αρθρίτιδα, με κλινική εικόνα δύσπνοιας σε προσπάθεια, προσφάτως επιδεινωθείσας. Υπερηχοκαρδιογραφικά ανεδείχθη όγκος της αριστερής κοιλίας, που εξορμάτο από το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και ενήχετο ελεύθερα στην κοιλότητα της αριστερής κοιλίας, προκαλώντας βαθμό ενδοκοιλοτικής απόφραξης του χώρου εκροής της αριστερής κοιλίας. Η μαγνητική τομογραφία κατέδειξε την παρουσία μυοκυττάρων, στον όγκο. Η στεφανιογραφία ανέδειξε υφολική απόφραξη στην δεξιά στεφανιαία αρτηρία, αλλά δεν απεικονίσθηκε τροφοφόρος αρτηρία του όγκου. Ο ασθενής αρνήθηκε επέμβαση, η οποία σε κάθε περίπτωση θα ήταν δυσχερέστατη, με αποτέλεσμα να ξεδιπλωθεί η φυσική ιστορία της νόσου, στα επόμενα δύο χρόνια. Προοδευτικά, η κοιλότητα της αριστερής κοιλίας διατάθηκε σημαντικά, ενώ ο ίδιος ο όγκος δεν μεταβλήθηκε, ως προς το μέγεθός του. Το γεγονός αυτό συνηγορούσε υπέρ της καλοήθους φύσης της νεοπλασίας. Η διάταση της αριστερής κοιλίας, συνέβη με παράλληλη διατήρηση της συσταλτικότητας, με αποτέλεσμα να ελαχιστοποιηθούν οι αιμοδυναμικές επιπτώσεις από την παρουσία του όγκου και ο ασθενής να καταστεί ασυμπτωματικός. Ο ασθενής ωστόσο, έπεσε σε κλινική κατάθλιψη, μετά την συνειδητοποίηση της φύσεως της νόσου του και δύο χρόνια αργότερα υπέστη οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, αρνήθηκε επεμβατική αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου και τελικώς απεβίωσε. Στην περίπτωση αυτή, η επίγνωση της νόσου αποδείχθηκε πιο επιβλαβής από την ίδια τη νόσο, αφού η φύση κατάφερε να αντιμετωπίσει έναν όγκο στην αριστερή κοιλία, μέσω της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, αλλά ο ασθενής ήταν αδύνατο να ξεπεράσει το ψυχικό φορτίο, που του έθεσε η νόσος.

Περιγραφή περίπτωσης

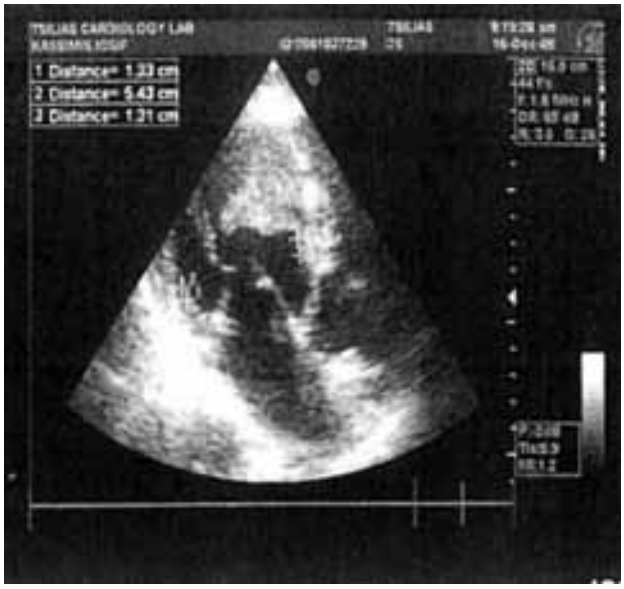
Παρουσιάζεται περίπτωση άνδρα 75 ετών, με ιστορικό ρευματοειδούς αρθρίτιδας, που υπήρξε βαρύς καπνιστής και προσήλθε στον ιατρό λόγω δύσπνοιας σε μικρή προσπάθεια, χρονολογουμένης από έτους, αλλά επιδεινωθείσας προσφάτως.

Από την κλινική εξέταση δεν προέκυψαν αξιόλογα ευρήματα, πλην σημείων εμφυσήματος. Στο Ηλεκτροκαρδιογράφημα παρουσίαζε φλεβοκομβικό ρυθμό και διδεσμιδικό αποκλεισμό (αποκλεισμό δεξιού σκέλους και αριστερό πρόσθιο ημισκελικό αποκλεισμό). Από την αρχική εργαστηριακή εικόνα, επισημαίνονται τα εξής: Τ.Κ.Ε. 72, Ht 36,9%, Λευκά 11700/mm3, Σάκχαρο 158 mg%, Ουρία 56 mg%, Κρεατινίνη 1,5 mg%, Ολική Χοληστερόλη 230 mg%, καρκινικοί δείκτες αρνητικοί, πλην του PSA 6,4 IU/l. Υπερηχοκαρδιογραφικώς, οι διαστάσεις και η συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) ήταν εντός φυσιολογικών ορίων, χωρίς εικόνα διατάσεως της δεξιάς κοιλίας ή πνευμονικής υπέρτασης, αλλά διαπιστώθηκε παρουσία μορφώματος στην ΑΚ, διαστάσεων 4,2 x 3,6 cm, που εξορμάτο από το μεσοκοιλιακό διάφραγμα (ΜΚΔ), είχε εξωφυτική εικόνα, κινείτο ελεύθερα νηχόμενο στην κοιλότητα της ΑΚ, κυρίως κατά την συστολή, με ηχογένεια όμοια με του μυοκαρδίου και με ακανόνιστη παρυφή. Το μόρφωμα προκαλούσε βαθμό απόφραξης του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας, με συνοδό τυρβώδη ροή, ενώ προφανώς προκαλούσε μηχανικό περιορισμό της διαστολικής πλήρωσης, στην αριστερή κοιλία. Συνυπήρχε ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας μικρού προς μετρίου βαθμού, μη σχετιζόμενη ανατομικά με το μόρφωμα, χωρίς να προκαλεί ουσιώδη αιμοδυναμική επιβάρυνση.

Εικόνα 1
Ο όγκος της αριστερής κοιλίας κατά το χρόνο της πρώτης διάγνωσης

Εικόνα 2
Μικρή προς μέτρια ανεπάρκεια μιτροειδούς. Δεν σχετίζεται άμεσα ανατομικά με το μόρφωμα

Εικόνα 3
Οι εσωτερικές διαστάσεις της αριστερής κοιλίας, στον χρόνο της πρώτης διάγνωσης ήταν φυσιολογικές



Ο ασθενής υπεβλήθη σε διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα που ανέδειξε την εξωφυτική διεργασία και πιθανολόγησε ότι επρόκειτο για θηλώδες ινοελάστωμα. Εγινε στεφανιογραφία, για διερεύνηση δυνατότητας ενδεχόμενης χειρουργικής εξαίρεσης του όγκου, που έδειξε υφολική στένωση στη μεσότητα της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας, αθηρωμάτωση στην αριστερά στεφανιαία αρτηρία και κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας =45-50% (ελαφρά προς μέτρια επηρεασμένη αριστερή κοιλία). Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (MRI), επιβεβαίωσε το μόρφωμα διαμέτρου 4,3 x 2,5 cm, το οποίο προσλάμβανε σκιαγραφικό, αλλά η επίταση του σήματος ήταν μικρότερη αυτής του κοιλιακού μυοκαρδίου. Το μόρφωμα παρουσίαζε συστολική πάχυνση, εύρημα που συνηγορεί υπέρ της ύπαρξης μυοκυττάρων εντός αυτού. Η αξονική τομογραφία θώρακος και άνω-κάτω κοιλίας, δεν ανέδειξε μιτωτική εξεργασία, που θα μπορούσε να ενοχοποιηθεί σαν πρωτοπαθής εστία, ενώ η ενδοσκοπία του πεπτικού ήταν αρνητική. Συνεστήθη καρδιοχειρουργική αντιμετώπιση, αλλά ο ασθενής τρομοκρατήθηκε και μετέπεσε σε κλινική κατάθλιψη, οπότε οι καρδιοχειρουργοί αδυνατούσαν να προβούν σε αντιμετώπιση. Να σημειωθεί ότι από τεχνικής εγχειρητικής πλευράς, ήταν πολύ αμφίβολη η επιτυχία μιας τέτοιας εγχείρησης.

Δύο χρόνια μετά την διάγνωση, ο ασθενής ήταν ασυμπωματικός, το μόρφωμα παρέμεινε σταθερό αλλά η αριστερά κοιλία διατάθηκε, υπέστη δηλαδή αναδιαμόρφωση (remodeling), με την τελοδιαστολική διάμετρο να αυξάνεται από 5,43 cm σε 6,34 cm. Το σχήμα της αριστερής κοιλίας από «δίκην οβίδος» που ήταν αρχικά, μετεβλήθη σε σφαιρικό. Το αποτέλεσμα της αναδιαμόρφωσης, ήταν ότι η σχετική κατάληψη της κοιλότητας της αριστερής κοιλίας από τον όγκο μειώθηκε και κατ' αυτόν τον τρόπο μειώθηκε η αιμοδυναμική επιβάρυνση από τον όγκο. Να σημειωθεί ότι δεν υπήρξε επιδείνωση της ανεπάρκειας της μιτροειδούς, εύρημα που θα μπορούσε να προσφέρει εναλλακτική εξήγηση, στην διάταση της αριστερής κοιλίας.

Εικόνα 4
Ο όγκος 2 χρόνια μετά είναι αμετάβλητος, ως προς τις διαστάσεις του

Εικόνα 5
Οι διαστάσεις του όγκου έμειναν μεν αμετάβλητες, αλλά η αρ. κοιλία «μεγάλωσε», ώστε να ελαχιστοποιηθεί η αιμοδυναμική επιβάρυνση

Εικόνα 6
Η αιμοδυναμική επιβάρυνση από τον όγκο ελαχιστοποιείται, απουσιάζουν οι τυρβώδεις ροές και ο ασθενής διάγει ασυμπτωματική καθημερινότητα

Ενα χρόνο μετά, ο ασθενής υπέστη οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, νοσηλεύτηκε για 8 ημέρες στο νοσοκομείο, αρνήθηκε νέα στεφανιογραφία και απεβίωσε στην οικία του, είκοσι ημέρες αργότερα.

Συζήτηση

Οι πρωτοπαθείς καρδιακοί όγκοι είναι πολύ δύσκολο να διαγνωστούν, λόγω της σπανιότητας τους και των ποικίλων και μη ειδικών συμπτωμάτων. Οπότε, είναι κατανοητό, ότι οι κλινικοί ιατροί, που συναντούν για πρώτη φορά έναν ασθενή με πρωτοπαθή καρδιακό όγκο, παραπλανώνται και αποδίδουν τα ευρήματα σε άλλες, πιο κοινές, ασθένειες.

Η διαφορική διάγνωση, των καρδιακών όγκων, θεωρητικά, περιλαμβάνει μακρύ κατάλογο[1]:

- Μεταστατικό χόρδωμα
- Ινοελάστωμα
- Ινωμα
- Ραβδομύωμα
- Αιμαγγείωμα
- Λίπωμα
- Λειομύωμα
- Λευχαιμία – λέμφωμα
- Κακόηθες μεσοθηλίωμα
- Ογκος ΚΚ κόμβου
- Μεταστατικό μελάνωμα
- Μύξωμα
- Νευροϊνωμα
- Φαιοχρωμοκύττωμα
- Πλασματοκυτταρικό κοκκίωμα
- Τεράτωμα
- Σάρκωμα

Αλλά στην κλινική πράξη, κυριαρχούν, με βάση τη συχνότητα εμφάνισης[1], οι εξής

- όγκοι:
- Μύξωμα
- Σάρκωμα
- Λευχαιμία-λέμφωμα
- Ινωμα

Οταν υπάρχει υποψία καρδιακού όγκου, η κατάλληλη διαγνωστική εξέταση είναι η υπερηχοκαρδιογραφία, η διαθωρακική ή η διοισοφάγειος, με ευαισθησία 93 και 97% αντίστοιχα[2]. Εάν ανιχνευθεί μια ύποπτη καρδιακή αλλοίωση, η αξονική τομογραφία με ενίσχυση αντίθεσης και η μαγνητική τομογραφία[3,4], είναι οι κατάλληλες τεχνικές, για τον ακριβέστερο χαρακτηρισμό των αλλοιώσεων. Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς, μας δίνει και πληροφορίες σχετικά με την σύσταση του όγκου, οι οποίες μας βοηθούν στην διαφορική διάγνωση των όγκων από τους θρόμβους, των λιπωμάτων από τα ινώματα και των καλοήθων όγκων από τους κακοήθεις[3]. Η στεφανιογραφία χρησιμεύει στην ανάδειξη της ανατομίας των στεφανιαίων και της αιμάτωσης του όγκου, ενώ συμβάλλει στον σχεδιασμό της ενδεχόμενης χειρουργικής θεραπείας. Για την ακριβή διάγνωση του τύπου του όγκου, είναι απαραίτητη η ιστοπαθολογική-κυτταρολογική εκτίμηση, που μπορεί να πραγματοποιηθεί με κυτταρολογική εξέταση των περικαρδιακών ή πλευριτικών υγρών και την ανοικτή ή δια καθετηριασμού βιοψία του όγκου[5].

Στο περιστατικό που περιγράφεται στην παρούσα εργασία, η διάγνωση ήταν, όπως αναμένει κανείς, δύσκολο να τεθεί με βάση την συμπτωματολογία, αλλά στην πραγματικότητα, η διάγνωση ετέθη εύκολα από την υπερηχοκαρδιογραφία, διαθωρακική και διοισοφάγειο.

Η ακριβής όμως ταυτοποίηση του όγκου δεν κατέστη δυνατή, γιατί δεν έγινε βιοψία, σε κανένα από τα τριτοβάθμια νοσοκομεία, όπου νοσηλεύτηκε ο ασθενής. Η κλινική πορεία ήταν αργή, τόσο που εύλογα θα μπορούσε κανείς να υποθέσει, ότι επρόκειτο για καλοήθη όγκο. Οι κακοήθεις όγκοι στην καρδία είναι σπανιότεροι και επιθετικότεροι, ενώ συνήθως υπάρχει και μεγάλη περικαρδιακή συλλογή. Σημειώνεται ότι το 3% των ασθενών με καρκίνο, έχει μεταστατικούς όγκους στην ίδια την καρδία, οπότε κανείς όγκος δεν εξαιρείται της πιθανότητας να μετασταθεί στην καρδία[1]. Η διαγνωστική προσπέλαση για ανεύρεση ενδεχόμενης πρωτοπαθούς εστίας, στον ασθενή μας περιέλαβε, πέραν των αιματολογικών, βιοχημικών εξετάσεων, καρκινικών δεικτών και την αξονική τομογραφία θώρακος και άνω κάτω κοιλίας, που κατέδειξαν απουσία μιτωτικής εξεργασίας πνεύμονα ή κοιλιακού οργάνου και πάχυνση της ουροδόχου κύστεως. Ακολούθησε ουρολογικός έλεγχος και κυστεοσκόπηση, που απέβησαν αρνητικά – βρέθηκε δοκίδωση βλεννογόνου, που προσφέρθηκε σαν εξήγηση για το αξονικοτομογραφικό εύρημα. Ενδοσκοπικός έλεγχος πεπτικού δεν ανέδειξε κακοήθεια.

Η εικόνα της μαγνητικής τομογραφίας καρδίας, υπήρξε κατατοπιστική, αφού εδείχθη ότι το μόρφωμα παρουσίαζε συστολική πάχυνση, εύρημα που συνηγορούσε υπέρ της ύπαρξης μυοκυττάρων, χωρίς ενδείξεις παρακείμενης υπενδοκάρδιας ή διατοιχωματικής ουλής. Αυτό ήταν επιπρόσθετο στοιχείο υπέρ της καλοήθειας του όγκου.

Η διάγνωση είχε πλέον σχεδόν τεθεί, με την επιφύλαξη

της απουσίας βιοψίας, που όμως ήταν δυσχερής, τεχνικά, με δεδομένο ότι κανείς στην Ελλάδα, δεν έχει επαρκή εμπειρία σε διενέργεια βιοψιών όγκων, στην αριστερή κοιλία με καθετηριασμό, ενώ η ανοιχτή βιοψία εδώ θα ήταν υπερβολή, αν δεν πραγματοποιείτο συγχρόνως και χειρουργική εξαίρεση του όγκου. Τέτοιο ενδεχόμενο αποκλείστηκε, γιατί η εντόπιση του όγκου, στον ασθενή μας, ήταν προβληματική και η επέμβαση θα ήταν ιδιαίτερα δυσχερής, λόγω του ότι μαζί με τον όγκο θα έπρεπε να εξαιρεθεί και μεγάλο τμήμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Η μεγάλη δυσκολία από χειρουργικής πλευράς, θα ήταν η αποκατάσταση του ελλείμματος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Μία πρόσθετη, αλλά πολύ καθοριστική για τη συνέχεια, δυσκολία, ήταν η άρνηση του ασθενούς να συνεργαστεί, διότι μόλις πληροφορήθηκε τη διάγνωση κατέρρευσε ψυχικά και βυθίστηκε σε βαθιά κατάθλιψη.

Μία εναλλακτική σκέψη θεραπευτικής προσέγγισης, θα ήταν ο εμβολισμός της τροφοφόρου αρτηρίας του όγκου, μετά από επαναληπτική στεφανιογραφία, με πρόσθετες καθυστερημένες λήψεις, που ίσως ανεδείκνυαν την τροφοφόρο αρτηρία, αλλά τελικά, δεν προκρίθηκε γιατί:

1. Δεν υπήρχε εμπειρία.
2. Δεν μπορούσε να αναδειχθεί ικανοποιητικά, στην αρχική στεφανιογραφία, κάποια μεμομωμένη τροφοφόρος αρτηρία.
3. Δεν μπορούσε να αποκλειστεί και η νέκρωση του όγκου μετά την ισχαιμική του νέκρωση, που πιθανώς να προκαλούσε εμβολικά φαινόμενα.
4. Ο όγκος δεν προκαλούσε τόσο σημαντικά συμπτώματα, λόγω μηχανικής απόφραξης, ώστε να ήταν απαραίτητη η «σμίκρυνσή» του.

Η πορεία του ασθενούς στα επόμενα δύο χρόνια, κατέδειξε την φυσική ιστορία της νόσου, ανεπηρέαστη από ιατρική παρέμβαση. Η φύση έδωσε μία εντυπωσιακή λύση, από πλευράς τελεολογικής σκοπιμότητας: αφού δεν ήταν δυνατό για τον οργανισμό να απαλλαχθεί από τον όγκο, περιόρισε τις αιμοδυναμικές του επιπτώσεις, «αλλάζοντας» την καρδιά. Εγινε remodeling της αριστερής κοιλίας, η οποία, προσαρμοστικά, διατάθηκε σημαντικά. Η αύξηση του όγκου της αριστερής κοιλίας, χωρίς να ελαττωθεί η συσταλτικότητά της, επέτρεψε στην ενδοκοιλοτική ροή να πραγματοποιείται απρόσκοπτα, καθιστώντας τον ασθενή ασυμπτωματικό! Ο ασθενής έπαψε να δυσπνοεί, διότι καταργήθηκε η αρχική απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας, ενώ μειώθηκε και η διαστολική δυσλειτουργία, από την μηχανική κατάληψη της αριστερής κοιλίας από τον όγκο. Θα μπορούσε κανείς να αντιτείνει, ότι η ανεπάρκεια της μιτροειδούς συνέβαλε στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, όμως η αιμοδυναμική επιβάρυνση από την ανεπάρκεια της μιτροειδούς ήταν μικρή και παρέμεινε μικρή, στην πορεία της νόσου.

Δυστυχώς όμως, η αντιδραστική κατάθλιψη, που προκλήθηκε μετά την ανακοίνωση της νόσου, παγιώθηκε και επιδεινώθηκε, παρά την αγωγή, πιθανώς αναδεικνύοντας και προϋπάρχον ψυχιατρικό υπόστρωμα. Τελικώς, ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, έδωσε τέλος στη μαρτυρική ζωή του ασθενούς, τέλος που δεν σχετιζόταν άμεσα με την νόσο για την οποία τον παρακολουθούσαν οι ιατροί, την οποία η ίδια η φύση είχε αντιμετωπίσει και περιορίσει επιτυχώς. Ισως με τον τρόπο αυτόν, η φύση αφού πρώτα αντιμετώπισε τον όγκο, εν συνεχεία αντιμετώπισε και την ανθεκτική κατάθλιψη του ασθενούς, προσφέροντας του την ανακούφιση που επιζητούσε…

Summary

A tumor of the left ventricle, with unusual natural history.

Ch. Kardamis

In the present paper, a clinical case is presented, of a 75 year old male, smoker, suffering chronically from rheumatoid arthritis, who complained of dysnpoea, which deteriorated during the last few weeks. Echocardiography, revealed a tumor of the left ventricle, arising from the interventricular septum and floating in the left ventricular cavity, causing some degree of left ventricular outflow tract stenosis. Magnetic resonance imaging revealed myocytic presence in the tumor. Coronary angiography, showed a subtotal obstruction of the right coronary artery, but no major tumor neoangiogenesis was depicted. The patient declined operation, and therefore the natural history of the tumor was unfolding for the next two years. Gradually, the left ventricular cavity significantly dilated, a form of left ventricular remodeling, whilst the tumor itself did not changed significantly, in terms of size. That confirmed the benign nature of the tumor. The left ventricular dilatation was carried out while contractility was preserved, and thus the haemodynamic effects of the tumor were minimized, leaving the patient almost asymptomatic. The patient was affected by major depression, soon after he came to know about his unusual condition, and he finally suffered a myocardial infarction, declined coronary angiography, and died. In this case, the awareness of the tumor has proved to be more deleterious than the tumor itself, as nature was able to cope with a tumor in the left ventricle, via left ventricular remodeling, but the patient was unable to cope with the psychological burden posed by the disease.

Βιβλιογραφία

1. Camm AJ, Lusher TF, Serruys PW Eds. Cardiac Tumors in The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Blackwell Ed. 2006:535-553.
2. Meng Q, Lai H, Lima J, et al. Echocardiographic and pathologic characteristics of primary cardiac tumors: A study of 149 cases. Int J Cardiol 2002;84:69.
3. Hoey ET, Mankad K, Puppala S, Gopalan D, Sivananthan MU. MRI and CT appearances of cardiac tumours in adults. Clin Radiol 2009 Dec;64(12):1214-30.
4. Salanitri J, Lisle D, Rigsby C, Slaughter R, Edelman R. Benign cardiac tumors: cardiac CT and MRI imaging appearances. Med Imaging Radiat Oncol. 2008 Dec;52(6):550-8.
5. Paramis F, Freitas I, Martins JD, Trigo C, Pinto MF. Cardiac tumors: the 17-year experience of pediatric cardiology department. Rev Port Cardiol 2009 Sep;28(9):929-4.

Ανασκόπηση

Αποφρακτικό Σύνδρομο Απνοιών-Υποπνοιών κατά τον Υπνο (Σ.Α.Υ.Υ.): Επιδημιολογία-συμπτώματα-συνέπειες

Ειρήνη Αυλωνίτου[1]
Μάριος Κούγιας [1, 2]
Φώτης Καψιμάλης[3]
Γεώργιος Βαρουχάκης[3]
Μίλτος Π. Βασιλείου[1, 2]
Παναγιώτης Κ. Μπεχράκης[1, 2]

1. Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρεία, Κέντρο Ερευνας Καπνίσματος και Καρκίνου Πνεύμονος, Χορηγία Γεωργίου Δ. Μπεχράκη
2. Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
3. Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν», Πνευμονολογική Κλινική, Μεσογείων 107, Αθήνα

Περίληψη: ο Σύνδρομο της Αποφρακτικής Υπνικής Απνοιας-Υπόπνοιας χαρακτηρίζεται από επεισόδια μερικής ή πλήρους απόφραξης των ανωτέρων αεροφόρων αεραγωγών, που οδηγεί σε υπόπνοιες ή άπνοιες αντίστοιχα.
Εκτιμάται ότι 3% με 7% των ενηλίκων ανδρών και 2% με 5 % των ενηλίκων γυναικών στο γενικό πληθυσμό εμφανίζουν αποφρακτική υπνική άπνοια συσχετιζόμενη με ημερήσια υπνηλία.
Το Σ.Α.Υ.Υ. έχει αποσαφηνιστεί σαν κλινική οντότητα τις τελευταίες δεκαετίες. Παρόλα αυτά υπάρχουν περιγραφές των συμπτωμάτων του συνδρόμου ακόμα και σε αρχαία ελληνικά κείμενα.
Στους παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνονται η παχυσαρκία, η αυξημένη περίμετρος λαιμού, η ηλικία άνω των 60 ετών, η υπέρταση, το άρρεν φύλο.
Τα συμπτώματα του Σ.Α.Υ.Υ. μπορούν να ταξινομηθούν σε συμπτώματα που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της ημέρας (υπνηλία, κεφαλαλγία, καταβολή δυνάμεων, κατάθλιψη, διαταραχές μνήμης κ.λ.π.) και σε συμπτώματα που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της νύχτας (ροχαλητό, ανήσυχος ύπνος, ξηρότητα στόματος/λαιμού, εφίδρωση κ.λ.π.).
Ο δείκτης που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τις αναπνευστικές διαταραχές κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι ο Δείκτης Απνοιών-Υποπνοιών (A.H.I. Apnea-Hypopnea Index), που συνιστάται στον αριθμό των επεισοδίων άπνοιας και υπόπνοιας, που συμβαίνουν ανά ώρα ύπνου.
Οι συνέπειες του Σ.Α.Υ.Υ. είναι δυνητικά σοβαρές και αφορούν τόσο στη σωματική όσο και στην ψυχική υγεία των ασθενών. Συνέπειες του Σ.Α.Υ.Υ. είναι η αρτηριακή και πνευμονική υπέρταση, η επιδείνωση συνυπαρχουσών νόσων όπως βρογχικό άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσος. Επίσης μειωμένη μνήμη, διανοητικές διαταραχές και μειωμένη ποιότητα ζωής των ιδίων των ασθενών αλλά και των συντρόφων τους.
Εν κατακλείδι, το Σ.Α.Υ.Υ. μπορεί επηρεάζει τόσο τη σωματική όσο και την ψυχική υγεία των ασθενών. Είναι σημαντικό οι ιατροί να μπορεί να αναγνωρίσει έγκαιρα το σύνδρομο, ώστε να δίνουν την κατάλληλη θεραπεία σε κάθε ασθενή.

Λέξεις Κλειδιά: άπνοια, ύπνος, αποφρακτικό σύνδρομο.

Ορισμός

Το αποφρακτικο Συνδρομο Απνοιων-Υποπνοιων κατά τον Υπνο χαρακτηρίζεται από ολική ή μερική απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών, προκαλώντας άπνοια ή υπόπνοια αντίστοιχα. Ως άπνοια στους ενήλικες ορίζεται η διακοπή της ροής του αέρα από το στόμα ή τη μύτη για 10 ή περισσότερα δευτερόλεπτα. Συνήθως, υποδηλώνει πλήρη απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών. Ως υπόπνοια ορίζεται η ελάττωση της ροής του αέρα κατά 30%-50% για 10sec και η οποία συνδέεται με ελάττωση του κορεσμού του οξυγόνου κατά 2%-4% [1]

Μια άπνοια χαρακτηρίζεται ως αποφρακτική, όταν υπάρχει συνεχής αναπνευστική προσπάθεια του ασθενούς κατά τη διακοπή της ροής του αέρα, ενώ ως κεντρική όταν δεν υπάρχει.

Το Σ.Α.Υ.Υ. καθορίζεται από την παρουσία τουλάχιστον 5 αποφρακτικών απνοϊκών, υποπνοϊκών ή και των 2 επεισοδίων την ώρα, ενώ ο ασθενής κοιμάται. Ο συνολικός αριθμός των απνοϊκών και υποπνοϊκών επεισοδίων ανά ώρα ύπνου, αποτελεί τον **AHI** απνοϊκό-υποπνοϊκό δείκτη ή αλλιώς τον **RDI** (**respiratory disturbance index**): δείκτης αναπνευστικής δυσχέρειας [1]

Η Σ.Α.Υ.Υ. γενικά διακρίνεται σε 3 μορφές βαρύτητας, ανάλογα με τον AHI **([1])**:

- Ελαφριά μορφή με: 5 ≤ AHI<15
- Μέτρια μορφή με: 15 ≤ AHI<30
- Σοβαρή μορφή με: AHI ≥ 30

Ιστορική αναδρομή

Το Σ.Α.Υ.Υ ταυτοποιήθηκε σχετικά πρόσφατα, το 1976 [2]. Η γνώση όμως των αναπνευστικών προβλημάτων κατά τη διάρκεια του ύπνου χρονολογείται από την αρχαιότητα.

Το πρώτο αναφερόμενο στην ιστορία περιστατικό με σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο αποτελεί ο Διονύσιος, ο μονάρχης της Ηράκλειας, το 360 π.Χ.[2] . ΟΔιονύσιος περιγράφεται ως παχύσαρκος, με μεγάλη δύσπνοια, υπνηλία και άπνοια κατά τη διάρκεια του ύπνου του. Οι γιατροί εκείνης της εποχής, για να τον αφυπνίζουν από τα απνοϊκά επεισόδια του κεντούσαν την κοιλιά και το θωρακικό τοίχωμα με μακριές βελόνες. Το 1836, ο Κάρολος Ντίκενς στην πρώτη του νουβέλα [3] περιγράφει τον Joe Pickwick ένα μικρό παχύσαρκο αγόρι, με οιδηματώδη κάτω άκρα, διαταραχές στη συγκέντρωση και τόσο έντονα υπνηλικό, που μπορούσε να κοιμηθεί ακόμα και την ώρα του φαγητού του. Ο ύπνος του δε, συνοδευόταν από έντονο ροχαλητό. Το 1956, ο Burwell και οι συνεργάτες του [4] ανακαλύπτουν ένα σύνδρομο που συνδυάζει παχυσαρκία, έντονη ημερήσια υπνηλία, περιοδική αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου, αναπνευστική ανεπάρκεια και δεξιά πνευμονική καρδιά. Το σύνδρομο αυτό το ονομάζουν “σύνδρομο του Pickwick” από τον προαναφερθέντα ήρωα του Ντίκενς, Joe Pickwick. Το 1974, ο όρος “Pickwickian syndrome” αντικαταστάθηκε από τους Rochester και Enson [5] από τον όρο ‘’σύνδρομο παχυσαρκίας-υποαερισμού’’, ο οποίος επικρατεί μέχρι σήμερα και διαφοροποιεί το σύνδρομο αυτό από το σύνδρομο άπνοιας-ύπνου. Στο μεταξύ, ήδη από το 1965 [6, 7] έχουν ξεκινήσει οι πολυπνογραφικές καταγραφές ασθενών που παρουσιάζουν αναπνευστικέςδιαταραχές κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Ετσι, το 1976 ο Guilleminault και οι συνεργάτες του [2] ανακαλύπτουν το σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο, το περιγράφουν ως παθολογική οντότητα και το διαχωρίζουν από το σύνδρομο παχυσαρκίας-υποαερισμού. Στη δεκαετία του 1980 γίνεται μεγάλη ανάπτυξη των εργαστηρίων ύπνου με αποτέλεσμα να σημειωθεί πρόοδος και στην πολυπνογραφική μελέτη [8, 9.] Το 1981, ο Sullivan και οι συνεργάτες του [10] παρουσιάζουν ως μέθοδο θεραπείας του ΣΑΥ την εφαρμογή συνεχούς θετική πίεσης δια μέσου της ρινικής οδού και αντικαθιστούν την μέχρι τότε τραχειοστομία. Στα τέλη της δεκαετίας του 1980, αρχές ’90, ο Gould και οι συνεργάτες του [11] μετά από πολυπνογραφικές καταγραφές ασθενών ανακοινώνουν την ύπαρξη του υποπνοϊκού συνδρόμου: ‘’ The sleep hypopnea syndrome’’.

Ετσι, κατά τη δεκαετία του 1980, περάσαμε από το σύνδρομο απνοιών στο ‘’σύνδρομο των απνοιών-υποπνοιών’’ του ύπνου. Σήμερα, το σύνδρομο αυτό εμπεριέχεται στον ορισμό της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και περιγράφεται πλέον ως Obstructive Sleep Apnea- Hypopnea Syndrome.

Στις αρχές της δεκαετίας του 1990 [12,] ο Guilleminault ανακαλύπτει ένα νέο σύνδρομο της κατηγορίας των διαταραχών της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Πρόκειται για το ‘’UARS: upper airway resistance syndrome’’, δηλαδή σύνδρομο αυξημένων αντιστάσεων των ανώτερων αεραγωγών, το οποίο πρωτοδιαγνώστηκε αρχικά σε ασθενείς που ροχάλιζαν, αλλά διαπιστώθηκε μετέπειτα και σε ασθενείς που δεν ροχάλιζαν.

Οι έρευνες στο χώρο της Ιατρικής Υπνου (Sleep Medicine) συνεχίζονται και ανακαλύπτονται συνεχώς νέα δεδομένα και βελτιώνονται και οι θεραπευτικές αγωγές αντιμετώπισης των απνοϊκών ασθενών.

Παρόλα αυτά, πολλά ερωτήματα παραμένουν ακόμα άλυτα στο χώρο αυτό και χρήζουν περαιτέρω μελέτης και έρευνας.

Επιδημιολογία του Σ.Α.Υ.Υ.

Σε πενταετή μελέτη ενός δείγματος ανδρών και γυναικών μέσης ηλικίας, ο Newman και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι 11,1% των ανδρών και 4,9% των γυναικών εμ-

φάνισαν μέτρια προς βαριά αποφρακτική υπνική άπνοια (AHI>15)[13]

Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρουν ότι 3 %-7% των ενηλίκων ανδρών και 2 %- 5 % των ενηλίκων γυναικών στο γενικό πληθυσμό εμφανίζουν αποφρακτική υπνική άπνοια συνοδευόμενη με ημερήσια υπνηλία. [14]

Χαρακτηριστικά ασθενούς με Σ.Α.Υ.Υ.

Αν και ο τυπικός ασθενής με σύνδρομο Σ.Α.Υ.Υ. είναι συνήθως ένας παχύσαρκος άντρας ηλικίας 30 με 60 ετών με έντονο ροχαλητό, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η αποφρακτική υπνική άπνοια μπορεί να εμφανίζεται τόσο σε γυναίκες όσο και σε μη παχύσαρκους ασθενείς [13, 15.] Οι λόγοι για την πρωταρχική μη αξιολόγηση του ποσοστού του Σ.Α.Υ.Υ. ανάμεσα στις γυναίκες δεν είναι σαφείς. Αρκετές γυναίκες με διαταραχές αναπνοής στον ύπνο δεν είναι παχύσαρκες και επειδή το προφίλ τους δεν ταιριάζει με αυτό του κλασικού ασθενούς με Σ.Α.Υ.Υ., πολλές φορές η διάγνωση του συνδρόμου καθυστερεί [16].

Αρκετές γυναίκες με Σ.Α.Υ.Υ. παρουσιάζουν κρανιοπροσωπικές ανατομικές ανωμαλίες και μικρή περίμετρο λαιμού [17]. Η δυσμηνόρροια και η αμηνόρροια είναι επίσης συνήθη συμπτώματα στις γυναίκες αυτές (43% των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών) και μπορούν να ανταποκριθούν στη θεραπεία με CPAP **[17]**.

Κάποια χαρακτηριστικά του ασθενούς συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για υπνική άπνοια. Σε αυτά περιλαμβάνονται: **το άρρεν φύλο, παχυσαρκία (BMI>28 Kgr / m2), ηλικία>40 ετών, περίμετρος λαιμού> 40cm, ροχαλητό, νυκτερινό αίσθημα πνιγμού, υπέρταση** [13, 18]. Η απουσία των παραπάνω τυπικών χαρακτηριστικών μπορεί να καθυστερήσει στη διάγνωση του Σ.Α.Υ.Υ..

Επίσης ένα οικογενειακό ιστορικό Σ.Α.Υ.Υ. αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση του συνδρόμου αυτού 2 εώς 4 φορές [19]. Ακόμα, ορισμένες ενδοκρινολογικές διαταραχές όπως ο υποθυρεοειδισμός, η ακρομεγαλία καθώς και γενετικά σύνδρομα όπως: MarFan's, Pierre-Robin, Hurler-Hunter Syndrome, έχουν συνδεθεί με το Σ.Α.Υ.Υ..

Επίσης, προδιαθεσικοί παράγοντες όπως είναι η χρόνια στέρηση ύπνου, η ύπτια θέση κατά τον ύπνο, η χρήση αλκοόλ ή/και υπνωτικών ουσιών, πρέπει επίσης να συνυπολογίζονται κατά την εκτίμηση ασθενών με Σ.Α.Υ.Υ. Η παρουσία ακόμα συγκεκριμένων κλινικών χαρακτηριστικών (**πίνακας 1)**[3] μπορεί επίσης να αυξήσει την πιθανότητα για εμφάνιση του Σ.Α.Υ.Υ., αν και συνήθως τα χαρακτηριστικά αυτά δεν είναι επαρκή από μόνα τους ώστε να θέσουν τη διάγνωση του Σ.Α.Υ.Υ. [20] Πάντως, από έρευνα που έγινε από τους Hoffstein και Szalai [21], η διάγνωση του Σ.Α.Υ.Υ. με βάση τα πιο πάνω χαρακτηριστικά παρουσιάζει ευαισθησία στο 60% και ειδικότητα στο 63%. Συμπερασματικά, ασφαλής διάγνωση του Σ.Α.Υ.Υ. γίνεται μόνο κατόπιν μελέτης ύπνου.

Τέλος, έχει βρεθεί ότι ο συνδυασμός **χαμηλού BMI 28 Kgr /m², ESS<12** και η απουσία ιστορικού διαπιστωμένων απνοιών, είναι χρήσιμα για τον αποκλεισμό ασθενών με σοβαρή Σ.Α.Υ.Υ. (AHI>20) [22].

Συμπτωματολογία του Σ.Α.Υ.Υ.

Τα πιο συχνά συμπτώματα του Σ.Α.Υ.Υ. είναι η εξαιρετική ημερήσια υπνηλία, το ροχαλητό, το νυκτερινό αί-

---

Πίνακας 1

Κλινικοί προσδιοριστικοί παράγοντες για την εμφάνιση Σ.Α.Υ.Υ.

- Παχυσαρκία (BMI>30 Kgr/m2)
- περίμετρος λαιμού> 40cm
- άρρεν φύλο
- θετικό ιστορικό για Σ.Α.Υ.Υ.
- φυλή (African American, Pacific Islander, Mexican American)
- διάφορα γενετικά σύνδρομα: π.χ σύνδρομο Down, σύνδρομο Marfan, σύνδρομο Pierre-Robin
- ηλικία > 40 ετών
- μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση στις γυναίκες
- κατανάλωση αλκοόλ/υπνωτικών πριν την κατάκλιση
- αλλεργίες αναπνευστικού και ρινική συμφόρηση
- υποθυρεοειδισμός
- υποκείμενη υπέρταση

σθημα πνιγμού και τα απνοϊκά επεισόδια [1]. Το ροχαλητό μπορεί να είναι είτε εξαιρετικά δυνατό και να ενοχλεί το σύντροφο, ολόκληρο το σπίτι, είτε ακόμα και του γείτονες, είτε πολύ χαμηλό που να μην ακούγεται ούτε από το σύντροφο. Το ροχαλητό συνήθως προηγείται του συμπτώματος της ημερήσιας υπνηλίας. Η διακοπή της αναπνοής -όπως αναφέρεται από τον σύντροφο- δημιουργεί συνήθως μεγάλο αίσθημα αγωνίας εξαιτίας του φόβου ότι η αναπνοή μπορεί να σταματήσει. Η ημερήσια υπνηλία είναι σύμπτωμα ενδεικτικό κατακερματισμένου, μη αποδοτικού ή και χρονικά περιορισμένου ύπνου. Οι περισσότεροι ασθενείς, όταν ξυπνάνε το πρωί δεν αισθάνονται ξεκούραστοι και αναζωογονημένοι από το βραδινό ύπνο και συχνά έχουν δυσκολία να σηκωθούν από το κρεβάτι. Αρκετοί αισθάνονται διανοητική σύγχυση (τις πρωϊνές ώρες οι ασθενείς αυτοί δε μπορούν να θυμηθούν γεγονότα της προηγούμενης ημέρας), παρουσιάζουν διαταραχές μνήμης και συγκέντρωσης. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν δυσκολία στο να παραμείνουν ξύπνιοι κατά τη διάρκεια συμβουλίων, μετά από το φαγητό ή όσο οδηγούν ή διαβάζουν [1].

Καθώς η υπνηλία γίνεται περισσότερο σοβαρή, οι ασθενείς μπορεί να κοιμηθούν κατά τη διάρκεια μιας συζητήσεως, όταν μιλάνε στο τηλέφωνο, όταν οδηγούν ή διαβάζουν ή ακόμα και κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής συνεύρεσης.

Χαρακτηριστικά επίσης κλινικά συμπτώματα του συνδρόμου είναι το αίσθημα υπερβολικής κόπωσης και η μειωμένη ενεργητικότητα που παρουσιάζουν οι ασθενείς οι οποίοι αναφέρουν ότι τις περισσότερες φορές χρησιμοποιούν όλη τους την ενεργητικότητα προκειμένου να ανταποκριθούν στις καθημερινές τους δραστηριότητες. Αλλα κλινικά συμπτώματα του συνδρόμου είναι η έντονη νυκτουρία, ο πρωϊνός πονοκέφαλος –λόγω της επιβάρυνσης του εγκεφάλου από την υποξυγοναιμία-, η εφίδρωση, η έντονη ξηρότητα στόματος ή/και λαιμού κατά την αφύπνιση, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και η μειωμένη σεξουαλική επιθυμία [23, 1]. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν και ψυχικές διαταραχές όπως κατάθλιψη, ευερεθιστότητα, αίσθημα ανησυχίας, απογοήτευσης και κακοκεφιάς. Πολλές φορές επιθυμούν την απομόνωση και δεν έχουν τη διάθεση για ενασχόληση με οικογενειακές ή άλλες κοινωνικές δραστηριότητες [23, 1].

Πίνακας 2
Κυριότερα συμπτώματα του Σ.Α.Υ.Υ.

Κυριότερα νυκτερινά συμπτώματα	**Κυριότερα πρωϊνά συμπτώματα**
• Ροχαλητό	• Υπνηλία
• Απνοϊκά επεισόδια	• Κεφαλαλγία
• Νυχτερινό αίσθημα πνιγμού	• Μειωμένη ενεργητικότητα, αίσθημα υπερβολικής κόπωσης
• Ανήσυχος ύπνος	• Διαταραχές μνήμης και συγκέντρωσης
• Δύσπνοια	• Ελαττωμένη σωματική ικανότητα
• Εφίδρωση	• Διαταραχές προσωπικότητας (π.χ. ευερεθιστότητα, επιθετικότητα)
• Πολυουρία	• Κατάθλιψη
• Ξηρότητα στόματος /λαιμούκες	• Ελαττωμένη σεξουαλική επιθυμία /ανικανότητας
• Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση	
• Σιελόρροια	

Γενικά τα συμπτώματα του Σ.Α.Υ.Υ. μπορεί να χωριστούν σε νυκτερινά και ημερήσια (πίνακας 2). Τα ημερήσια είναι συνήθως το αποτέλεσμα του νυκτερινού κατακερματισμένου ύπνου λόγω των απνοϊκών επεισοδίων και των αφυπνίσεων [23].

Συνέπειες του Σ.Α.Υ.Υ.

Από πρόσφατες μελέτες βρέθηκε ότι το 40% των ασθενών με Σ.Α.Υ.Υ. παρουσιάζουν υπέρταση. Αυτό συμβαίνει λόγω της αυξημένης έκκρισης κατεχολαμινών κατά τη νύχτα ως συνέπεια της υποξυγοναιμίας και της αυξημένης

δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος [23].

Το Σ.Α.Υ.Υ. μπορεί να προκαλέσει επίσης μετρίου βαθμού πνευμονική υπέρταση, αλλά συνήθως δεν οδηγεί σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια εφόσον δεν υπάρχει ημερήσια υπνηλία ή άλλη πάθηση των πνευμόνων [24, 25]. Ο Weitzenblum και οι συνεργάτες τους αναφέρουν ότι το 15% των ασθενών με Σ.Α.Υ.Υ. παρουσιάζουν αυξημένη πίεση στην πνευμονική αρτηρία [26].

Παθήσεις του αναπνευστικού, όπως το άσθμα και η Χ.Α.Π επιδεινώνονται από το Σ.Α.Υ.Υ.. Συγκεκριμένα, 2 μελέτες έχουν αποδείξει ότι ασθενείς που πάσχουν από άσθμα με συνυπάρχουσα Σ.Α.Υ.Υ. παρουσιάζουν παρόξυνση των συμπτωμάτων τους ειδικά τη νύχτα κατά τη διάρκεια των απνοϊκών φάσεων του ύπνου[27, 28]. Ο μηχανισμός αυτής της επίδρασης παραμένει άγνωστος, αν και πιθανολογείται ότι προκαλείται από τις προσπάθειες του αναπνευστικού για διάνοιξη των ανώτερων αεραγωγών [29]. Η Χ.Α.Π μπορεί επίσης να συνυπάρχει με Σ.Α.Υ.Υ.. Εχει βρεθεί ότι το 10% των ασθενών με Σ.Α.Υ.Υ., έχουν επίσης Χ.Α.Π [29]. Ομως, η νυκτερινή υποξυγοναιμία που παρατηρείται στη Χ.Α.Π προκαλείται κυρίως από τον ελαττωμένο αερισμό που παρατηρείται κατά τη REM φάση του ύπνου και λιγότερο από την ύπαρξη απνοϊκών επεισοδίων. Οι υπερκαπνικοί ασθενείς με Χ.Α.Π έχει παρατηρηθεί ότι παρουσιάζουν στένωση του φάρυγγα όταν ξυπνάνε το πρωί, γεγονός που προδιαθέτει σε αποφρακτικές άπνοιες κατά τον ύπνο.

Μια πρόσφατη σουηδική μελέτη αναφέρει ότι πολλά συμπτώματα του κατώτερου αναπνευστικού, συνυπάρχουν με το Σ.Α.Υ.Υ. σε ασθενείς με Χ.Α.Π[30]. Αν και ο Sanders και οι συνεργάτες του [31] αναφέρουν ότι δε βρήκαν σαφή σχέση ανάμεσα στη μετρίου βαθμού Χ.Α.Π και στο Σ.Α.Υ.Υ., εντούτοις η πτώση του νυκτερινού κορεσμού ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που παρουσίαζαν συνδυασμό των 2 ασθενειών.

Η νυκτερινή υποξυγοναιμία και η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος που προκαλούνται από τις αποφρακτικές άπνοιες-υπόπνοιες, προδιαθέτουν σε ισχαιμία του μυοκαρδίου σε ασθενείς με Σ.Α.Υ.Υ. και στεφανιαία νόσο. Ο κίνδυνος εμφράγματος αυξάνει όταν ο κορεσμός του οξυγόνου έχει φτάσει στα χαμηλότερα επίπεδα ενώ σφυγμός και αρτηριακή πίεση είναι αυξημένοι. Οι ασθενείς με Σ.Α.Υ.Υ. παρουσιάζουν ελαττωμένη ικανότητα ινωδόλυσης, γεγονός που επίσης αυξάνει την πιθανότητα εμφράγματος. Αλλες μελέτες έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση στηθάγχης σε άτομα με χρόνιο ροχαλητό. [32] Ο Peker και οι συνεργάτες του [33] παρατήρησαν επίσης ότι το 37% των ασθενών με Σ.Α.Υ.Υ. παρουσίαζαν καρδιαγγειακές διαταραχές σε αντίθεση με το 7% που δεν είχαν Σ.Α.Υ.Υ.. Από τις παραπάνω έρευνες συμπεραίνουμε ότι το Σ.Α.Υ.Υ. σχετίζεται ισχυρά με την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου.

Οι ασθενείς με Σ.Α.Υ.Υ. είναι επίσης περισσότερο επιρρεπείς στην εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών. Οι Hoffstein και Mateika [34] παρατήρησαν αρρυθμίες στο 58% των ασθενών με Σ.Α.Υ.Υ.. Οι ασθενείς με αρρυθμίες είχαν συνήθως σοβαρού βαθμού Σ.Α.Υ.Υ. και νυκτερινή υποξαιμία. Ο Flemons και οι συνεργάτες του [35] αναφέρουν ότι ένας απνοϊκός δείκτης AHI ≥10 είναι αρρυθμιογενεσιουργός. Η πιο συνηθισμένη διαταραχή του ρυθμού, παρουσιάζεται ως βραδυκαρδία κατά τη διάρκεια της απνοϊκής φάσης, που ακολουθείται από ταχυκαρδία στο τέλος της άπνοιας. Αλλες αρρυθμίες που μπορεί να παρατηρηθούν είναι: δεύτερου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κολπική μαρμαρυγή, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και κοιλιακή ταχυκαρδία [23].

Το Σ.Α.Υ.Υ. αυξάνει, όπως προαναφέρθηκε, τη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος γεγονός το οποίο επιδεινώνει την καρδιακή λειτουργία σε ασθενείς με Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΣΚΑ) [20].

Η εγκεφαλική αιματική ροή ελαττώνεται επίσης κατά τη διάρκεια των απνοϊκών επεισοδίων, γεγονός το οποίο επιβαρύνει περιοχές του εγκεφάλου με ήδη ελαττωμένη κυκλοφορία. Ο κίνδυνος εμφάνισης Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου και κυρίως των παροδικών ισχαιμικών -λόγω της υποξυγοναιμίας και της ελαττωμένης αιμάτωσης του εγκεφάλου- είναι 8 φορές περισσότερος σε ασθενείς με άπνοιες, παχυσαρκία και ροχαλητό και 3.2 φορές σε ασθενείς με απλό ροχαλητό [36, 37]. Σημαντικά αυξημένη είναι επίσης η πιθανότητα εμφάνισης Σ.Α.Υ.Υ. σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενου εγκεφαλικού επεισοδίου. [20]

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τελευταίες έρευνες στις οποίες διαπιστώθηκε ότι το Σ.Α.Υ.Υ. μπορεί να συνδεθεί με αυξημένα επεισόδια λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού. Ο Olopade και οι συνεργάτες του [38] μέτρησαν τη συγκέντρωση του εκπνεόμενου πεντανίου (δείκτης οξειδωτικού στρες) και του NO που αποτελούν δείκτες φλεγμονής σε 20 ασθενείς με Σ.Α.Υ.Υ. και σε 8 υγιή άτομα μετά τον ύπνο και βρήκαν ότι οι δείκτες αυτοί ήταν αυξημένοι μόνο στους ασθενείς με Σ.Α.Υ.Υ.. Ο Carpagnano και οι συνεργάτες του σε πιο πρόσφατες έρευνες αναφέρουν αυξημένα επίπεδα τόσο του 8-ισοπροστανίου (δείκτης οξειδωτικού στρες) όσο και της IL-6 στην αναπνοή 18 ασθενών με Σ.Α.Υ.Υ. [39]. Τέτοια ευρήματα αποτελούν ενδείξεις της αυξημένης εμφάνισης λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού σε ασθενείς με Σ.Α.Υ.Υ. Πρόσφατα, εξάλλου αναφέρθηκε ότι το Σ.Α.Υ.Υ. συνδέεται με αυξημένα επίπεδα των ενδοκυττάριων μορίων προσκόλλησης I, IL-8 και της χημειοτακτικής πρωτείνης I των μονοκυττάρων [40].

Οι ασθενείς με Σ.Α.Υ.Υ. μπορεί να παρουσιάζουν διανοητικές διαταραχές, όπως μειωμένη μνήμη και ικανότητα συγκέντρωσης, κατάθλιψη, διαταραχές της προσωπικότητας που περιλαμβάνουν ευερεθιστότητα, κακοκεφιά και αίσθημα απογοήτευσης. Τα παραπάνω είναι συ-

νέπειες -εν μέρει- του νυκτερινού κατακερματισμένου ύπνου. Ο Kim και οι συνεργάτες του [41] αναφέρουν επίσης ότι ένας AHI ≥ 15, επιβαρύνει τη διανοητική λειτουργία των ασθενών ίσα με το 50% της δράσης χορήγησης ενός υπνωτικού-κατασταλτικού φαρμάκου.

Αλλη μια συνέπεια του Σ.Α.Υ.Υ. είναι η έντονη νυκτουρία και πολυουρία που εμφανίζεται ειδικά στα ηλικιωμένα άτομα. Η νυκτερινή πολυουρία στον ύπνο (NPS: noctural polyouria in sleep) απαντάται στο 3% των ηλικιωμένων και οφείλεται σε διαταραχή της έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης με αποτέλεσμα να είναι η συγκέντρωσή της σε πολύ χαμηλά επίπεδα στο πλάσμα. Αποτέλεσμα αυτής της νυκτερινής πολυουρίας είναι ο διαταραγμένος ύπνος και η ημερήσια υπνηλία [42].

Ειδικά για τους ηλικιωμένους, η νυκτουρία αυξάνει τον κίνδυνο των πτώσεων και ατυχημάτων αφού οι περισσότεροι από αυτούς έχουν και άλλες ασθένειες όπως οστεοπόρωση, καρδιαγγειακά νοσήματα, αστάθεια λόγω νευρομυϊκών νοσημάτων και μειωμένη σωματική ικανότητα [43, 44]. Σε μελέτη[45] σχετικά με τις νυκτερινές πτώσεις των ηλικιωμένων κατά τις 'επισκέψεις' τους στην τουαλέτα, βρέθηκε ότι ούρηση πάνω από 2 φορές τη νύχτα συνδέεται με διπλάσιο κίνδυνο πτώσεων από ότι η ούρηση λιγότερο από 2 φορές τη νύχτα. Οι ασθενείς που

Πίνακας 3
Συνέπειες του Σ.Α.Υ.Υ.

- Αρτηριακή υπέρταση
- Πνευμονική υπέρταση
- Επιδείνωση συνυπαρχουσών νόσων όπως: Βρογχικό άσθμα, ΧΑΠ, σακχ. Διαβήτης
- ΣΝ, ισχαιμία μυοκαρδίου
- Αρρυθμίες
- Στηθάγχη
- Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια
- Αυξημένα επεισόδια λοιμώξεων ανώτερου Αναπνευστικού
- Διανοητικές διαταραχές
- Μειωμένη μνήμη
- Μειωμένη συγκέντρωση
- Κατάθλιψη
- Διαταραχές προσωπικότητας
- Τροχαία και εργατικά ατυχήματα
- Νυκτερινές πτώσεις ηλικιωμένων
- Μειωμένη ποιότητα ζωής των ίδιων των ασθενών, αλλά και των συντρόφων τους

πάσχουν από Σ.Α.Υ.Υ. παρουσιάζουν επίσης αυξημένο κίνδυνο ατυχημάτων τόσο στο χώρο της εργασίας τους –ειδικά οι χειρώνακτες- όσο και όταν οδηγούν αυτοκίνητο ή μηχανή [23]. Τα τροχαία ατυχήματα λόγω υπνηλίας, υπολογίζονται ότι αντιστοιχούν στο 16-23% του συνόλου των τροχαίων ατυχημάτων [46]. Ο Masa και οι συνεργάτες του [46] αναφέρουν ότι τα περισσότερα ατυχήματα λόγω υπνηλίας συμβαίνουν στους ασθενείς με AHI>15/h. Επίσης, από άλλη μελέτη των Findley και συνεργατών [47] βρέθηκε ότι ο ρυθμός των ατυχημάτων στους ασθενείς με Σ.Α.Υ.Υ. στο Κολοράντο ήταν 0,07 ατυχήματα για κάθε οδηγό το χρόνο, σε αντίθεση με τα 0,01 ατυχήματα αντίστοιχα στους υπόλοιπους οδηγούς στο Κολοράντο. Γενικά οι ασθενείς με μη αντιμετωπισμένη Σ.Α.Υ.Υ. παρουσιάζουν χαμηλή ποιότητα ζωής, η οποία επηρεάζει και τους συντρόφους τους [48]. Το έντονο ροχαλητό των Σ.Α.Υ.Υ. ασθενών τη νύχτα διαταράσσει και την ποιότητα του ύπνου των συντρόφων τους. Ο Beninati και οι συνεργάτες του [49] εξέτασαν 10 ζευγάρια στα οποία ο ένας σύντροφος εκ των 2 έπασχε από Σ.Α.Υ.Υ.. Οι υγιείς σύντροφοι ανέφεραν χαμηλή ποιότητα ύπνου, η οποία όμως βελτιώθηκε όταν οι ασθενείς χρησιμοποίησαν τη CPAP. Στον πίνακα 3 παρατίθενται συνοπτικά οι συνέπειες της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας.

Summary

Obstructive sleep apnoea-hypopnea syndrome (OSAHS): Epidemiology, symptoms consequences

I. Avlonitou, M. Kougias, F. Kapsimalis, G. Varouchakis, M. Vassiliou, P. Behrakis.

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAHS) is characterized by episodes of partial or complete obstruction of the upper airway during sleep, leading to breathing cessation. The prevalence of OSAHS associated with daytime sleepiness is estimated at 3% to 7% in adult men and at 2 % to 5% in adult women. OSAHS has been evaluated more thoroughly over the past few decades. However there are reported cases of the syndrome going back to Ancient Greece

Risk factors related to OSAHS include: obesity, increased neck circumference, age over 60 years, high blood pressure and male gender.

The majority of OSAHS patients report loud disruptive snoring. The symptoms of the syndrome can be divided in daily, including: sleepiness, morning headache, depression, fatigue, and nocturnal such as snoring, restless sleep, choking, gasping, mouth -throat dryness, and excessive salivation.

The common measure used to describe respiratory disturbances during sleep is the Apnea-Hypopnea Index (AHI), which is the total number of episodes of apnea and hypopnea occurring during sleep divided by the hours of sleep time.

OSAHS may have serious effects on health status and quality of life of patients. Arterial and pulmonary hypertension, aggravation of clinical entities, such as asthma, Chronic Obstructive Lung Disease, congestive heart failure) is attributed to OSAHS. Moreover depression, memory disorders, and low quality of life are some other sequelae.

It can be concluded that OSAHS could have many implications to all parameters of health status (physical, mental, psychological). Therefore, the physician should be alerted on the syndrome sequelae, in order to detect early the syndrome and give the appropriate individualized treatment.

Βιβλιογραφία

1. Attarian H.P, MD; Sabri A.N: Postgraduate Medicine: When to suspect Σ.A.Y.Y.. Symptoms may be subtle, but treatment is Straightforward. Postgraduate Medicine 2002: Vol 111/ No3, 148
2. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC: The Sleep Apnea Syndromes. Annu Rev. Med 1976; 27: 465-484
3. Kryger MH. Fat, sleep and Charles Dickens. Clin Chest Med 1985; 6: 555-562
4. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG: Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a pickwickian syndrome. Am J Med 1956; 21: 811-818
5. Rochester DF, Enson Y. Current concepts in the pathogenesis of the obesity-hypoventilation syndrome. Mechanical and circulatory factors. Am J Med 1974; 57: 402-420
6. Gaustaut H, Tassinari CA, Duron B. Etude polygraphique des manifestations episodiques (hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick. Rev Neurol 1965; 112: 568-579
7. Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. In: Albert K, Bally C, Stradle JP eds. Sleep mechanisms. Elsevier, Amsterdam 1965; 18:140-159
8. Remmers JE, De Groot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of airway occlusion during sleep. J Appl Physiol 1978; 44: 931-938
9. Phillipson EA. Control of breathing during sleep. Am Rev Resp Dis 1978; 118: 909-939
10. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L.: Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet 1981; 1: 862-865
11. Gould CA, Whyte KF, Rhind GB, Airlie MA, Catterall JR, Shapiro CM, Douglas NJ. The sleep hypopnea syndrome. Am Rev Resp Dis 1988; 137: 895-898
12. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk M et al: A cause of excessive daytime sleepiness: the upper airway resistance syndrome. Chest 1993: 104: 781-787
13 Newman AB et al: Progression and regression of sleep-disordered breathing with changesin weight: the Sleep Heart Health Study. Arch Intern Med 2005;165:2408–2413.
14. Naresh M. Punjabi: The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea Proc Am Thorac Soc, 2008 :Vol 5. 136–143
15. Young T, Hutton R, Finn L, et al: The gender bias in sleep apnea diagnosis. Arch Intern Med 156: 2445-2451, 1996
16. Redline S, Kump K, Tishler PV: Gender differencies in sleep disordered breathing in a community-based sample. Am J Respir Crit Care Med 149: 722-726, 1994

17. Guilleminault C, Stoohs R, Kim Y, et al: Upper airway sleep-disordered breathing in women. Ann Intern Med 122: 493-501, 1995
18. Flemmons WW, Whitelaw WA, Brant R, et al: Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. Am J Respir Crit Care Med 150: 1279-1285, 1994
19. Redline S, Tischler PV, Tosteson TD, et al: The familial aggregation of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 151: 682-687, 1995
20. Skomto R. and Kryger M. Clinical Presentations of OSAHS. Progress in Cardiovascular Diseases Vol.41, No5, March/ April 1999: pp331-340
21. Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. Sleep 1993;16:118–122
22. Pouliot Z, Peters M, Neufeld H, et al: Using self-reported questionnaire data to priorize OSA patients for polysomnography. Sleep 20: 232-236, 1997
23. Qureshi A, Ballard R.D: Current reviews of allergy and clinical immunology OSA. J Allergy Clin Immunol 2003;112: 643-51
24. Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT, Espinoza HA, McEvoy RD. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149; 416-22
25. Leech JA, Onal E, Baer P, Lopata M. Determinants of hypercapnea in occlusive sleep apnea syndrome. Chest 1987; 92: 807-13
26. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallee E, Ehrhart M, Ratomaharo J, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 345-9
27. Chan CS, Woolcock AJ, Sullivan CE. Nocturnal asthma: role of snoring and obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 1502-4
28. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Powell N, Riley R, Romaker A, Partinen M, et al: Nocturnal asthma: snoring, small pharynx, and nasal CPAP. Eur Respir J 1988; 1: 902-7
29. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R: Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:82-6
30. Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, Lundback B. Symptoms related to obstructive sleep apnea are common in objects with asthma, chronic bronchitis and rhinitis in a general population. Respir Med 2001; 95:423-9
31. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J et al: Sleep and sleep disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:7-14
32. Koskenvuo M, Kaprio J, Partinen M, Langinvainio H, Sarna S, Heikkila K: Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. Lancet 1985; 1:893-6
33. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J: Increased incidence of cardiovascular disease in middle aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow up. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:159-65
34. Hoffstein V, Matieka S. Cardiac arrythmias, snoring and sleep apnea. Chest 1994; 106: 466-71
35. Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM. Sleep apnea and cardiac arrythmias: is there a relationship? Am Rev Respir Dis 1993; 148: 618-21
36. Spriggs DA, French JM, Murdy JM, Bates D, James OF. Historical risk factors for stroke: a case control study. Age Ageing 1990; 19: 280-7
37. Palomaki H. Snoring and the risk of ischemic brain infection. Stroke 1991;22:1021-5
38. Olopade CO, Christon JA, Zakkar M, Hua C, Swedler WI, Scheff PA, et al: Exhaled pentane and nitric oxide levels in patients with obstructive sleep apnea. Chest 1997; 111: 1500-4
39. Capragnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Grammiccioni E, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. Chest 2002; 122: 1162-7
40. Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. J Appl Physiol 2003; 94:179-84
41. Kim HC, Young T, Mathews CG, Weber SM, Woodward AR, Palta M. Sleep disordered breathing and neurophysiological deficits. A population based study. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1813-9
42. Asplund R. Nocturia, nocturnal polyouria and sleep quality in the elders Journal of Psycho- Somatic Research 56 (2004) 517-525
43. Norton R, Galgali G, Cambell AJ, Reid IR, Robinson E, Butler M, Gray H. Is physical activity protective against hip fracture in frail older people? Age Ageing 2001;30:262-4

44. Kenny AM, Prestwood KM. Osteoporosis. Pathogenesis, diagnosis, and treatment in older adults. Rheum Dis Clin North Am 2000;26;569-91
45. Stewart RB, Moore MT, May FE, Marks RG, Hale WE. Nocturia: a risk factor for falls in the elderly. J Am Geriatr Soc 1992;40: 1217-20
46. Masa JF, Rubio M, Findley LJ. Habitually sleepy drivers have a high frequency of automobile crashes associated with respiratory disorders during sleep. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1407-12
47. Findley L, Smith C, Hooper J, Dineen M, Suratt PM. Treatment with nasal CPAP decreases automobile accidents in patients with sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 857-9
48. Susan M, Harding MD: Complications and consequences of obstructive sleep apnea. Current opinion in Pulmonary Medicine, 2000: 6: 485-489
49. Betinati W, Harris CD, Herold DL, Shepard JW Jr: The effect of snoring and obstructive sleep apnea on the sleep quality of bed partners. Mayo Clin Proc 1999, 74: 955-958

Ιστορικο-ιατρική ανασκόπηση

Ιστορία του ειδικού προστατικού αντιγόνου

Επαμεινώνδας Κουτσιαρής
Αναστασία Οικονόμου
Εφη Πουλάκου-Ρεμπελάκου

Ιστορία της Ιατρικής
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Περίληψη: Η ανακάλυψη του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA), η απομόνωση του και η χρήση του στην καθημερινή κλινική πρακτική είναι ένα συλλογικό αποτέλεσμα πολλών διακεκριμένων επιστημόνων. Επιχειρούμε ανασκόπηση της διεθνούς ιατρικής βιβλιογραφίας, που αφορά στην ανακάλυψη του ειδικού προστατικού αντιγόνου και παρουσιάζουμε τους ερευνητές που πρωταγωνίστησαν σε αυτή την έρευνα.

Λέξεις κλειδιά: ανακάλυψη, ειδικό προστατικό αντιγόνο, PSA, ιστορία

Εισαγωγή

Η ανακάλυψη του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) έφερε την επανάσταση στη διάγνωση και διαχείριση των καλοήθων και κακοήθων παθήσεων του προστάτη αδένα. Παρόλο που το PSA απέχει από το να χαρακτηριστεί ως ο απόλυτα ιδανικός καρκινικός δείκτης, εντούτοις, είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης στη διάγνωση και παρακολούθηση στην ογκολογία[1, 2]. Η ανακάλυψη του PSA είναι αποτέλεσμα συντονισμένων προσπαθειών πολλών διακεκριμένων επιστημόνων που μελετούσαν και αναζητούσαν αντιγόνα στον προστατικό ιστό και στο σπερματικό υγρό. Σε αυτή την ανασκόπηση αναφέρουμε τους ερευνητές που συνέβαλαν στην ανακάλυψη του ειδικού προστατικού αντιγόνου.

Η πορεία προς την ανακάλυψη του ειδικού προστατικού αντιγόνου

Rubin H Flocks και τα πειράματα με τα προστατικά αντιγόνα

Ο Rubin H Flocks (εικόνα 1) ήταν ο πρώτος που αναγνώρισε αντιγόνα ειδικά του προστάτη αδένα.

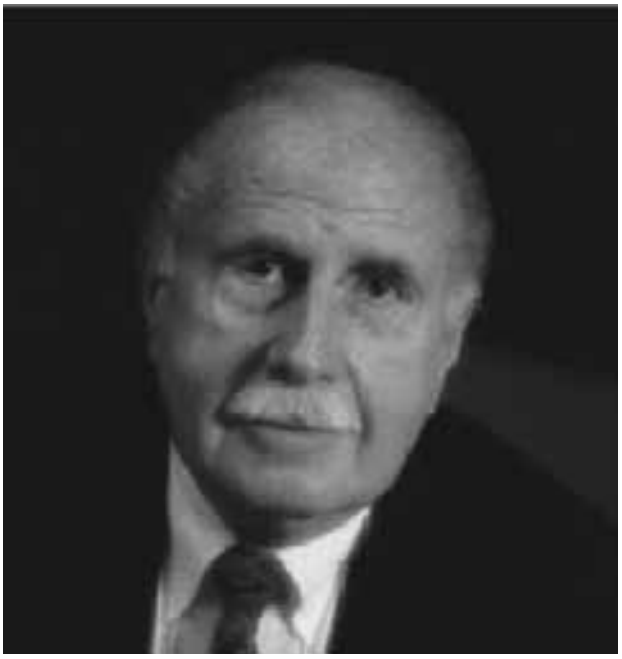
Ο Flocks ανέδειξε ότι τα αντισώματα που δημιουργούνται έναντι του ανθρωπίνου προστατικού ιστού ήταν εξειδικευμένα για τον ιστό[3]. Επίσης, ανέφερε ότι τα αντιγόνα στον καλοήθη και κακοήθη ιστό ήταν παρόμοια. Παρόλα αυτά δε μπόρεσε να απομονώσει ειδικό αντιγόνο για τον καρκίνο. Το 1962 επισήμανε ότι τα αντισώματα του ανθρωπίνου προστάτου αδένα προκαλούσαν συγκόλληση του σπέρματος[4].

Εικόνα 1

Richard J Ablin και η πρώτη αναφορά στο "ειδικό προστατικό αντιγόνο"

Ο Richard J Ablin (εικόνα 2) μελετώντας με τον Witebsky, συνέχισε προηγούμενες ανοσολογικές μελέτες στο προστατικό υγρό και σταδιακά το ενδιαφέρον τους επικεντρώθηκε μόνο στον προστατικό ιστό[5].

Οι Albin και Witebsky μελέτησαν τις αντιγονικές ιδιότητες του φυσιολογικού, του καλοήθους και του κακοήθους προστατικού ιστού και ανακοίνωσαν τα αποτελεσματά τους, αρχικά, στο Journal of Reproduction and Fertilization[6] και στη συνέχεια στο Cancer[7]. Παρατήρησαν ότι δύο είναι τα αντιγόνα που είναι ειδικά για τον ανθρώπινο προστάτη: η προστατική όξινη φωσφατάση και το άλλο το χαρακτήρισαν γενικά ως "prostate specific antigen".



Εικόνα 2

Mitsuwo Hara και η γ-σεμινοπρωτεΐνη

Ο Mitsuwo Hara (εικόνα 3) μελέτησε αντιγόνα στο ανθρώπινο σπέρμα που θα μπορούσε να χρησιμοποιήσει ως αποδεικτικά σε περιπτώσεις βιασμών.

Ο Hara και οι συνεργάτες του αρχικά δημοσίευσαν τα αποτελεσματά τους πάνω στη γ-σεμινοπρωτεΐνη το 1966 στο Nippon Hoigaku Zasshi, The Japanese Journal of Legal Medicine και το 1971 ήταν ικανοί να χαρακτηρίσουν αυτή την πρωτεΐνη[8]. Παρόλο που το αντιγόνο αυτό αργότερα φάνηκε να είναι όμοιο με το PSA, οι αρχικές δημοσιεύσεις ήταν στην Ιαπωνική γλώσσα και κατ'επέκταση όχι διαθέσιμες και κατανοητές στην αγγλόφωνη επιστημονική κοινότητα.

Ming C Wang, Tsann Ming Chu και η καθιέρωση του "PSA"

Ο Wang ενώθηκε με την ομάδα έρευνας για τον καρκίνο του προστάτη που είχε δημιουργήσει ο Chu στο Roswell Park Cancer Institute, στο Buffalo της Νέας Υόρ-

κης. Το 1979, απομόνωσαν ένα αντιγόνο από τον προστάτη και το χαρακτήρισαν ως προστατικό αντιγόνο (prostatic antigen).

Εδειξαν ότι το προστατικό αντιγόνο ήταν παρόν στο φυσιολογικό, στον καλοήθη και κακοήθη προστατικό ιστό. Περαιτέρω έρευνα έδειξε ότι το προστατικό αντιγόνο ήταν ειδικό στον προστάτη αδένα και τελικά χρησιμοποιήθηκε ο όρος "ειδικό προστατικό αντιγόνο" (prostatic specific antigen, PSA). Τα αποτελέσματα τους ανακοινώθηκαν το 1979 στο Investigative Urology και εξαιτίας της εξαιρετικής σημασίας τους επαναδημοσιεύθηκαν στο Journal of Urology ως "Milestone in Urology" το 2002[9, 10]. Ακολούθησαν σειρά δημοσιεύσεων από το Roswell Park υπό την επίβλεψη του Chu που αναφέρονταν στον ανοσολογικό προσδιορισμό του PSA και στις κλινικές εφαρμογές του στις παθήσεις του προστάτη αδένα[11, 12, 13]. Ο Chu τιμήθηκε το 1993 λαμβάνοντας το Presidential Award της AUA, καθώς και με πολλές άλλες διακρίσεις.

Lawrence Papsidero και η εύρεση του PSA στον ορό του αίματος

Εικόνα 3

Ο Papsidero, ο οποίος δούλευε μαζί με τον Chu, χρησιμοποίησε αντίσωμα εναντίον του PSA στον προστατικό ιστό και διαπίστωσε την υπαρξή του στον ορό του αίματος ανδρών με μεταστατικό καρκίνο προστάτου. Επίσης, ανέφερε οτι το PSA του ορού ήταν όμοιο με το PSA που είχε αναγνωριστεί στον προστάτη. Αυτή ήταν η αρχή της διάγνωσης του καρκίνου του προστάτη με τεστ ορού αίματος.

Thomas A Stamey και η χρήση του PSA ως δείκτης για τον καρκίνο του προστάτη

Σε μία μελέτη αναφοράς, ο Stamey και οι συνεργάτες του[14], από το πανεπιστήμιο του Stanford, ανέλυσαν 2200 δείγματα ορού αίματος από 699 ασθενείς, εκ των οποίων οι 378 είχαν καρκίνο του προστάτη. Σκοπός της μελέτης ήταν να καθοριστεί η χρήση του PSA ως καρκινικού δείκτη. Στα αποτελέσματα της μελέτης διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα του PSA στον ορό του αίματος ασθενών σχετίζονταν με το στάδιο του καρκίνου του προστάτη και ότι το PSA ήταν καλύτερος καρκινικός δείκτης απ' ότι η προστατική όξινη φωσφατάση. Διαπίστωσαν ακόμα ότι το PSA έφτανε σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα στον ορό του αίματος μετά από ριζική προστατεκτομή, έχοντας χρόνο ημίσειας ζωής περίπου δύο ημέρες. Πρότειναν το PSA ως χρήσιμο δείκτη στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης του καρκίνου του προστάτη μετά από θεραπεία με εξωτερική ακτινοβολία, καθώς και ως δείκτη εμμένουσας ή υποτροπιάζουσας νόσου. Τα ανωτέρω ευρήματα ανακοινώθηκαν το 1987 στο New England Journal of Medicine.

Συμπεράσματα

Η ανακάλυψη του ειδικού προστατικού αντιγόνου και η κλινική του χρήση είναι μια συλλογική συνεισφορά πολλών διακεκριμένων επιστημόνων. Μέχρι να ανακαλυφθούν πιο εξειδικευμένοι δείκτες για τον καρκίνο του προστάτη, το PSA θα συνεχίσει να είναι ο πιο διαδεδομένος καρκινικός δείκτης στην ογκολογία παγκοσμίως.

Summary

Prostate Specific Antigen: a historical review

E. Koutsiaris, A. Oikonomou, E. Poulakou-Rebelakou

The discovery of prostate specific antigen, its isolation and its clinical use is the collective contribution of many scientists. PSA is the most widely used marker in oncology worldwide. In this historical review, we document the work done by researchers and give credit to those involved in its discovery.

Βιβλιογραφία

1. Teahan SJ, Klotz LH. Current role of prostate-specific antigen kinetics in managing patients with prostate cancer. BJU Int 2006; 97: 451-5

2. Hernandez J, Thompson IM. Prostate-specific antigen a review of the validation of the most commonly used cancer biomarker. Cancer 2004; 101: 894-904
3. Flocks RH, Urich VC, Patel CA, Opitz JM. Studies on the antigenic properties of prostatic tissue. J Urol 1960; 84: 134-43
4. Flocks RH, Bandhaur K, Patel C, Begley BJ. Studies on spermagglutinating antibodies in antihuman prostate sera. J Urol 1962; 87: 475-8
5. Yantorno C, Shulman S, Gander MJ, Soanes WA, Witebsky E. Studies on organ specifity 18 Immunologic and biophysical characterization of canine prostate fluid. J Immunol 1966; 96: 1035-45
6. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigens of the normal humon prostate. J Reprod fertile 1970; 22: 573-4
7. Ablin RJ. Immunologic studies of normal, benign and malignant human prostatic tissue. Cancer 1972; 29: 1570-4
8. Hara M, Inone T, Kuyanagi Y et al. Preparation and immunoelectrophoretic assessment of antisera to human seminal plasma. Nippon Hoigaku Zasshi 1966; 20:356
9. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu Tm. Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol 1979; 17: 159-63
10. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen 1979. J Urol 2002; 167: 960-4
11. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD et al. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. Cancer Res 1980; 40: 4658-62
12. Nadji M, Tabei SZ, Castro A et al. Prostatic-specific antigen an immunohistologic marker for prostatic neoplasms. Cancer 1981; 48: 1229-32
13. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. Prostate 1981; 2: 89-96
14. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JF, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987; 317: 909-16

Ιστορικό σημείωμα

Εκθεση πεπραγμένων του Δημόσιου Ψυχιατρείου της Κέρκυρας το 1941, από τον τότε Διευθυντή του Παναγιώτη Ζη*

Δημήτρης Ν. Πλουμπίδης

Αναπληρωτής καθηγητής Ψυχιατρικής
Α΄ Ψυχιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών

Περίληψη: Τα χρόνια της κατοχής, ιδιαίτερα τα χρόνια 1941-1942, υπήρξαν δραματικά δύσκολα για ολόκληρο τον ελληνικό λαό και ακόμα πιο δύσκολα για τους ασθενείς των ψυχιατρικών ιδρυμάτων που ήταν κοινωνικά απομονωμένοι και δεν είχαν την δυνατότητα να βρουν συμπληρωματικές πηγές τροφής. Η θνησιμότητα στα δύο ψυχιατρεία της Αθήνας άγγιξε το 40% των ασθενών, χωρίς να έχουμε ακριβή γνώση των αριθμών μέσα στο γενικότερο χάος[1, 2, 3].

Τρομακτικά ποσοστά θνησιμότητας έχουμε και στα γαλλικά ψυχιατρεία[4] από την δραματική μείωση της τροφής αλλά όχι την ενεργητική εξόντωση των ασθενών που παρατηρήθηκε σε ναζιστικά ψυχιατρεία της Γερμανίας[5].

Η μελέτη της ιστορίας του Ψυχιατρικού Νοσοκομείου της Κέρκυρας είναι ιδιαίτερα σημαντική[6]. Η έκθεση πεπραγμένων του Παναγίωτη Ζη είναι η μοναδική ολοκληρωμένη έκθεση στην Ελλάδα, για την περίοδο της κατοχής, απ' όσο τουλάχιστον γνωρίζω. Συντομευμένη της μορφή έχει ήδη δημοσιευθεί[7]. Η δημοσίευση έγινε από ανέκδοτο δακτυλογραφημένο κείμενο, που μας παρέδωσε ο γιός του, καθηγητής Νευρολογίας Β. Ζης. Για ευνόητους λόγους δεν θα δημοσιευτούν τα ονόματα όσων δέχονται την κριτική του Π.Ζη και γενικά θα αναφέρονται μόνο τα αρχικά των ονομάτων. Διατήρησα την απλή καθαρεύουσα της εποχής, χωρίς όμως το πολυτονικό σύστημα το οποίο απαιτεί άλλες τεχνικές προδιαγραφές.

* **Παναγιώτης Ζης** (1901-1951). Γεννήθηκε στο Λεβίδι Αρκαδίας. Απόφοιτος της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών το 1925. από το 1927 ως το 1932 εσωτερικός βοηθός της Πανεπιστημιακής Νευρολογικής και Ψυχιατρικής Κλινικής (Αιγινήτειο νοσοκομείο), όπου το 1932 ονομάστηκε επιμελητής. Το 1939 έγινε διευθυντής του Ψυχιατρείου της Κέρκυρας όπου παρέμεινε ως το 1946. Οι επιστημονικές του δημοσιεύσεις : για νευρολογικά θέματα, πειραματικές εργασίες επί του χασίς, λουμινάλης και χλωρικού καλίου, καθώς επίσης την σχιζοφρένεια και την πρωτογενή άνοια.

Εκθεσις πεπραγμένων του Δημόσιου Ψυχιατρείου Κέρκυρας κατά το 1941

Κατά την 31/12/1940
παρέμειναν εν τω Ψυχιατρείω ασθενείς:.....596
Ενοσηλεύθησαν:.....653
Εξήλθον:.....43
Απεβίωσαν:.....287
Κατά την 31/12/1941
παρέμειναν εν τω Ψυχιατρείω ασθενείς:.....323
Σύνολο ημερών νοσηλείας: 176.287

Επιστημονικόν

Αφίνοντες δι' ευθετώτερον χρόνον την επιστημονικήν μελέτην της στατιστικής, περιοριζόμεθα ενταύθα να είπωμεν ολίγα τινά εν σχέσει προς την θνησιμότητα την μεγάλην, ην έσχομεν.

Η θνησιμότης η οφειλομένη εις την κακήν σίτισιν αυτών κατά τον Νοέμβριον 1940, λόγω των βομβαρδισμών, μειούται σταθερώς (29 τον Δεκ. 1940, 22 τον Ιαν. 1941, 17 τον Φεβρ. 1941, 16 τον Μάρτιον, 11 τον Απρίλιον) με τάσιν προς επάνοδον σις τους συνήθεις αριθμούς ως κατεδείκνυε η σωματική βελτίωσις των ασθενών. Ατυχώς όμως από της 15 Απριλίου άρχεται μεγάλη μείωσις της μερίδας του άρτου, λόγω της αρξαμένης καταρρεύσεως του Μετώπου (από 212 δράμια άτινα ελάμβανον ημερησίως εις 100 τον Ιούνιον, 47 τον Ιούλιον! 60 δράμια τον Αύγουστον, Σεπτέμβριον και Οκτώβριον (*σημ.: 1 οκά αντιστοιχούσε σε 1,282 κιλά και διαιρείτο σε 400 δράμια*)… Εντεύθεν η θνησιμότης αυξάνει. Ούτω έχομεν θανόντες 14 τον Μάιο, 27 τον Ιούνιο, 17 τον Αύγουστο, 24 τον Σεπτέμβριο, 39 τον Οκτώβριο. Οι θάνατοι επακολουθούν εις εντερικάς διαταραχάς και οιδήματα πείνης. Τον Νοέμβριο οι θάνατοι ανέρχονται εις 47, ινα κατέλθουν εις 24 τον Δεκέμβριο καθόσον ήδη από τον Νοέμβριο επετύχομεν διπλασιασμόν άρτου και τινών ειδών χορηγουμένων δια δελτίων. Η αύξησις αύτη της θνησιμότητας δεν είναι ανάλογος προς την παρατηρηθείσαν άλλως τε αύξησιν της θνησιμότητας επί των λοιπόν κατοίκων, ούσα βεβαίως πολύ μεγαλυτέρα εις το Ψυχιατρείον. Τούτο εξηγείται αν ληφθή υπ όψιν: 1ον. Οτι η θνησιμότης εις το ημέτερον Ψυχιατρείον ανέρχεται κατά την τελευταίαν δεκαετίαν (1931-1941) εις 6,30%, ούσα υπερπενταπλάσια της θνησιμότητας της πόλεως. 2ον. Οτι οι κάτοικοι της πόλεως δεν περιωρίζοντο να τρώγουν μόνον όσα εδίδοντο δια των δελτίων, ενώ εις το Ψυχιατρείον ουδέν επί πλέον ηδύναντο να φάγουν, καθόσον ούτε εύκολον ήτο να ευρεθή συγκεντρωμένον ποσόν δι' όλους τους ασθενείς, ούτε τα χρήματα υπήρχον. 3ον. Οτι οι ψυχοπαθείς έχουν ανάγκην περισσότερων θερμίδων από τους υγιείς. 4ον. Οτι το να αναλάβη ο ψυχοπαθής μετά σωματικήν εξάντλησιν είναι πολύ δυσκολότερον απ΄ότι συμβαίνει εις τους υγιείς. Περί αυτών όμως αλλαχού θέλομεν ασχοληθή διεξοδικότερον.

Εξωτερικόν Ιατρείον

Κατά το έτος τούτο, προσήλθον εις το εξωτερικόν ιατρείον 24 ασθενείς, πάσχοντες διάφορα νευρολογικά ή ψυχικά νοσήματα, εις ους εγένοντο υπέρ 200 επισκέψεις, συμπεριλαμβανομένων και των ηλεκτροθεραπειών.

Διοικητικόν

Το έτος 1941 ευρίσκει το Ψυχιατρείον εγκατεστημένον εντός του Στρατιωτικού Νοσοκομείου του Παλαιού Φρουρίου. Η διεύθυνσις όμως καθ' όλον τον Ιανουάριον 1941 ασχολείται με την επιδιόρθωσιν των εκ βομβαρδισμών βλαβών των κτιρίων του Ψυχιατρείου και την κατασκευήν καταφυγίων, ίνα καταστή δυνατή η εκ νέου μεταφορά των ασθενών εις αυτά όπερ και κατέστη δυνατόν την 3-5 Φεβρουαρίου 1941. Μετά την εις τα κτίρια του Ψυχιατρείου επανεγκατάστασιν ήρξατο η κανονική λειτουργία του Ψυχιατρείου.

Μετά την κατάρρευσιν του Μετώπου και ενώ η Διεύθυνσις είχε να αντιμετωπίσει τας μεγάλας δυσχερείας ανεφοδιασμού, ως εν τοις επομένοις εκτεθήσεται, τινές του προσωπικού εθεώρησαν την ευκαιρίαν κατάλληλον να παράσχωσι πράγματα εις την εύρυθμον λειτουργίαν του ιδρύματος, ίνα ικανοποιήσωσι ιδιοτελείς και ανόητους σκοπούς. Κατά τα τέλη Απριλίου 1941, ότε ήλθεν η διαταγή καταβολής δύο επιπλέον μισθών εις τους Δημοσίους υπαλλήλους και ενώ η διαταγή αύτη δεν περιελάμβανε τα νομικά πρόσωπα δημοσίου δικαίου, εκ τούτου δε ο οικ. Εφορος κ. Γ.Κ. υπεστήριζε την άποψιν ως μέλος του Διοικ. Συμβουλίου ότι δεν έπρεπε να καταβληθούν οι δύο αυτοί μισθοί εις τους υπαλλήλους του Ψυχιατρείου, ο επιμελητής κ. Μ. άρχισε να εξεγείρη το προσωπικόν κατά της Δ/σεως, λέγων ότι ο Δ/ντης επειδή είναι επί θητεία διωρισμένος και δεν δικαιούται των δύο μισθών ως μη ων υπάλληλος Δημόσιος, ματαιώνει την καταβολήν ! Κατά την 2αν του Μάιου 1941 μετά την συνεδρίασιν του Διοικ. Συμβουλίου αποδοκιμασίαν του Αντιπροέδρου του Δ.Σ. κ. Γ.Κ. και του Δ/ντου του Υγ. Κέντρου κ. Ε., εξερχομένων του Ψυχιατρείου μετά την λήξιν της συνεδριάσεως. (*Γύρω από το ζήτημα των δύο μισθών, περιγράφονται προστριβές, επιθέσεις εναντίον μελών του Δ.Σ. καθώς και ποινές εναντίον δύο μελών του προσωπικού, τις οποίες αναίρεσε το Υπουργείο,* «όπερ συνετέλεσε να αποθρασύνη αυτούς»).

Αλλά η κακοποιός του επιμελητού δράσις δεν περιωρίσθη εις ταύτα. Από του Ιουλίου 1941 ότε ήρξατο η θνησιμότης, ούτος ενώπιον του προσωπικού, εις τας τρι-

όδους της πόλεως, ακόμη και εις τας Ιταλικάς αρχάς κατηγόρει τον Διευθυντήν ως υπεύθυνον των θανάτων, διότι είχε μεταφέρει το Ψυχιατρείον εις το Φρούριον και ψευδώς ο Διευθυντής εβεβαίου ότι αποθνήσκουν εκ πείνης... Οταν επεδείκνυον αυτώ τα οιδήματα έλεγε...ότι δεν υπάρχουν οιδήματα πείνης και ότι ταύτα οφείλονται εις νεφρίτιδα προκληθείσαν εκ της εις το φρούριον διαμονής !! και όταν αι εξετάσεις ούρων δεν εδείκνυαν νεφρίτιδα (εξετάσεις πολλών ασθενών ευρίσκονται εν τω αρχείω) έλεγεν ότι τα οιδήματα είναι καρδιακά... Ενεκα των διαβολών του αι Ιταλικαί αρχαί απηυθύνοντο εντόνως εις εμέ κατηγορούσαι ότι βεβαιώ ψευδώς θανάτους εξ' οιδημάτων πείνης, ίνα δυσφημήσω αυτούς ! Απήντον φυσικά, ότι ως επιστήμων υπέχω ακεραίαν την ευθύνην της ακριβείας των πιστοποιήσεων μου και αν αμφέβαλλον ηδύναντο να στείλουν ιατρούς να ίδωσι τους ασθενείς. Την απάντησιν ταύτην έδιδον με την ελπίδα ότι ιατροί ερχόμενοι θα έβλεπον το λυπηρόν αυτό θέαμα και θα έπραττον κάτι υπέρ των ατυχών ψυχοπαθών...(Αυτά) είχον ατυχώς ως αποτέλεσμα την καθυστέρησιν της αναγνωρίσεως της παταστάσεως υπό του κατακτητού (όστις δεν ήθελε να προκαλή κακάς εντυπώσεις εις Κέρκυραν δια τους πολιτικούς αυτού σκοπούς) και συνεπώς επεβράδυνε την λήψιν μέτρων, προκαλέσα(ντα) τον θάνατον πλείστων νοσηλευομένων...

Παρά ταύτα η Διεύθυνσις εργαζομένη αθορύβως και με εγκαρτέρησιν κατώρθωσε και από απόψεως εμφανίσεως και από επιστημονικής τοιαύτης να επιβληθή τέλος και εις τον κατακτητήν, ως εμφαίνεται εκ του ότι οι Ιταλοί ιατροί οδήγουν στρατιώτας και αξιωματικούς υποφέροντας εκ νευρικών νοσημάτων ίνα εξετασθώσιν υπό του Διευθυντού.

Η συμπεριφορά του λοιπού προσωπικού ανωτέρου και κατωτέρου λαμβανομένης υπ' όψιν της καταστάσεως, των κακών εισηγήσεων, της υποστηρίξεως της ανταρσίας εκ' μέρους ενός των συμβούλων, δυνάμεθα να είπωμεν ότι υπήρξε παρά ταύτα καλή. Ποιναί άξιαι λόγου δεν επεβλήθησαν.

Εφοδιασμός

Αλλ' εκεί όπου η διεύθυνσις είχε ν' αντιπαλαίση έναντι δυσχερειών ανυπέρβλητων ήτο το πρόβλημα του ανεφοδιασμού.

Υπήρχον χορηγηταί κατά τους πρώτους εξ' μήνας δια τα είδη αρτοπωλείου ο Τ. με 0,5% επί έλαττον αστυνομικής (τιμής) πωλήσεων, δια τα είδη λαχανοπωλεί ο Π.Τ. με τιμήν 5,5% επιπλέον χονδρικής (τιμής) πωλήσεων, δια τα ωά και πουλερικά ο Π.Τ. με τιμή 2% επί έλαττον λιανικής πωλήσεων, δια τα είδη παντοπωλείου ο Α.Ν. επί τιμή αστυνομικής διατιμήσεως, δια τα είδη γαλακτοπωλείου ο Σ.Κ. επί τιμή 7% επί έλαττον αστυνομικής διατιμήσεως λιανικής πωλήσεως.

Από δε του Ιουλίου χορηγηταί ετήσιοι ανεδείχθησαν δια τα είδη οπωρολαχανοπωλείου και ωών ο Π.Τ. και δια τα είδη αρτοπωλείου ο Β.Π. Τα είδη παντοπωλείου ήρχισαν να εκλείπωσιν και ημέρα τη ημέρα καθίσταται δυσχερεστέρα η εξεύρεσις. Εκ τούτου από του Σεπτεμβρίου 1941 εκανονίσθησαν δελτία δια την διανομήν ζυμαρικών, ορύζης, ζακχάρεως, ελαίου και σάπωνος.

Ο άρτος επίσης διενέμετο δια δελτίων από της κατοχής (Μαίος). Το ποσόν ήτο 100 δράμια ημερησίως, τον Ιούλιον 47 δράμια, Αύγουστον, Σεπτέμβριον και Οκτώβριον κατά μέσον όρον 60 δράμια ημερησίως. Ανάλογος ήτο και η μείωσις των περισσοτέρων ειδών διατροφής, εξ' ού η μεγάλη αύξησις της θνησιμότητος.

Προ της καταστάσεως ταύτης η Διεύθυνσις δεν παρέμεινεν αδρανής. Αναφοραί υπεβάλλοντο σχεδόν καθ' εβδομάδα εις την Νομαρχίαν, Υγειονομικόν Κέντρον, Ιταλικήν πολιτικήν διοίκησιν και Υπουργείον, δι' ων εξετίθετο η κατάστασις του Ψυχιατρείου και ο κίνδυνος θανάτου όλων των ψυχοπαθών.

Ου μόνον δε αλλά και προσωπικαί παραστάσεις ημών εγένοντο προς τας Ιταλικάς αρχάς καθ' ας ευθαρσώς διεξετραγωδείτο η κατάστασις και εγίνετο έκκλησις προς τα ανθρωπιστικά ιδεώδη, αν είχον απομείνει τοιαύτα, ή διαμαρτυρίαι με την επίρριψιν ευθυνών. Εις τα διαβήματα αυτά δις έλαβε μέρος και ο Προϊστάμενος του Υγειονομικού Κέντρου κ. Ε., όστις επιπλέον απηύθυνε έγγραφα εις τας Ιταλικάς αρχάς, εκθέτων την κατάστασιν του Ψυχιατρείου. Δις δε και ο μητροπολίτης Α., πρόεδρος του Δ.Σ. του Ψυχιατρείου συνοδευόμενος υπό του Διευθυντού μετέβη εις τον Αχηγόν των Πλιτικών Υποθέσεων και εζήτησεν την παροχήν τροφίμων εις το Ψυχιατρείον.

Μετά πολλάς υποσχέσεις και αναβολάς επετεύχθη η χορήγησις διπλών δελτίων άρτου και τροφίμων την 1 Νοεμβρίου 1941, όπερ έσχε ως αποτέλεσμα την μείωσιν της θνησιμότητος από του Δεκεμβρίου 1941.

Αλλ' αι δυσχέρειαι δεν περιωρίζοντο μόνο εις τα τρόφιμα. Ισας δυσχερείας είχομεν ν' αντιμετωπίσωμεν και εις το ζήτημα των επιχορηγήσεων. Ηδη από του αυγούστου 1941 είχεν εξαντληθεί το αποθεματικόν, η επικοινωνία μετά του Υπουργείου διεκόπη, οι Ιταλοί δε καταλαβόντες το Δημόσιον Ταμείον, ουδέν έγγραφον ανεγνώριζον του Υπουργείου Οικονομικών. Εκ τούτου περιήλθεν το Ψυχιατρείον εις οικονομικόν αδιέξοδον. Ευτυχώς όμως οι χορηγηταί οπωρολαχανοπωλείου και αρτοπλωλέιου (Τ. και Π.) βλέποντες την κατάστασιν εξηκολούθουν να δίδωσι τα είδη των επί πιστώσει, γεγονός δια το οποίον η διέυθυνσις του Ψυχιατρείου ομολογεί χάριτας αυτοίς...

Φάρμακα

Εκ της Κεντρικής Υγ. Αποθήκης ουδέν απεστάλη. Επρομηθεύθημεν ολίγα εκ του Εμπορίου αξίας 3.897,20 δρχ. Εκ του Υγειονομικού Κέντρου...

Επισκευαί

1. Κατά τον Ιανουάριον και Φεβρουάριον 1941 κατεσκευάσθησαν καταφύγια, δι' ά εδαπανήθησαν 387.878 δρχ. Η έλλειψις όμως σιμέντου δεν επέτρεψεν την ολοκλήρωσιν αυτών, επελθούσης κατ' Απρίλιον της καταρρεύσεως.

2. Κατά τον Ιανουάριον επεσκευάσθησαν τα βομβαρδισθέντα κτίρια (αι οροφαί και αι θύραι δύο τμημάτων, αι καταστραφείσαι εκ των βομβαρδισμών) και ούτω κατέστη δυνατή η εκ νέου εγκατάστασις του Ψυχιατρείου εντός των κτιρίων αυτού.

3. Εγένετο εγκατάστασις θερμοσιφώνων εις 4 τμήματα, μετά καταιονιστήρων. Δια τα λουτρά των ασθενών.

Απόδοσις κήπου

Μολονότι το Ψυχιατρείον δεν διαθέτει ειμή δύο μόνον στρέμματα γης προς καλλιέργειαν, η δε χειμερινή καλλιέργεια κατέστη αδύνατος λόγω του πολέμου και της μεταφοράς εις το Στρατ. Νοσοκομείον του Παλαιού Φρουρίου, ήρχισε δ' αυτή μετά την επανεγκατάστασιν εις τα κτίρια, χρησιμοποιήσαντες ασθενείς γνωρίζοντας καλώς την αγροτικήν καλλιέργειαν, καθόσον ο κηπουρός δεν ηνόει να εργασθή..., λέγων ότι παρήλθεν η εποχή καλλιέργειας, κατορθώσαμεν να έχωμεν την κα΄τοθι απόδοσιν.

Γεώμηλα, συνολικώς οκάδες 1.640
Κολοκυθάκια, δωδεκάδες.....893
Σαλάται, αριθμός.....186
Μελιτζάναι, αριθμός.....6.304
Ντομάτα νωπή, οκάδες.....553
Πράσσα, οκάδες.....624
Σέσκουλα, οκάδες 50

Εν Κερκύρα τη 12 Απριλίου 1942
Ο Διευθυντής

Βιβλιογραφία

1. A. Tzavaras, D. Ploumpidis, A. Asser. "Greek psychiatric patients during World War II and the Greek Civil War, 1940-1949". International Journal of Mental Health, Winter 2007-8 /Vol.36, No 4, 57-66
2. Δ. Πλουμπίδης, Βλ. Τομαράς. «Οι 'αλητόπαιδες', η κλούβα του μπόγια και το Δημόσιο Ψυχιατρείο Αθηνών». ΣΥΝΑΨΙΣ, No 05, Ανοιξη 2007, σ. 66-69
3. Κ. Τσιάμης, Ε. Πουλάκου-Ρεμπελάκου. «Θάνατοι στην κατοχική Αθήνα (1941-1944)». Στο: Νοσηρότητα και Θνησιμότητα στην Ελλάδα του 20ου αιώνα: Ιατρική και Δημογραφική Προσέγγιση. Τόμος Πρακτικών συνεδρίου, Ιόνιο Πανεπιστήμιο Τμήμα Ιστορίας. Επιμέλεια: Ι. Αθανασοπούλου, 153-170
4. Isabelle von Bueltzingsloewen. L' hécatombe des fous. La famine dans les hôpitaux psychiatriques français sous l' Occupation. Aubier, Paris 2007. Δ. Πλουμπίδης: βιβλιοκριτική, σύναψις, No 13, 2009, 118-119
5. Φασισμός και Ψυχιατρική. Ειδικό τεύχος Τετράδια Ψυχιατρικής, No 47, Ιουλ.-Σεπτ., 1994
6. Γ. Μπουλούκου. «Δημογραφική αποτύπωση των ασθενών του ψυχιατρικού νοσοκομείου Κέρκυρας(1880-1940)». Στο: Νοσηρότητα και Θνησιμότητα στην Ελλάδα του 20ου αιώνα: Ιατρική και Δημογραφική Προσέγγιση. Τόμος Πρακτικών συνεδρίου, Ιόνιο Πανεπιστήμιο Τμήμα Ιστορίας. Επιμέλεια: Ι. Αθανασοπούλου, 25-36
7. Θνησιμότητα των ψυχασθενών κατά την κατοχή. Παν. Ζης, Εκθεσις πεπραγμένων Ψυχιατρείου Κέρκυρας κατά το 1941. σύναψις, No 3, 2006, 91-93