

ACHAIKI IATRIKI

OFFICIAL PUBLICATION OF THE MEDICAL SOCIETY OF WESTERN GREECE AND PELOPONNESUS



Editor In-Chief

Professor *Nicholas G Kounis*

Department of Medical Sciences, Patras Highest Institute of Education and Technology,
7 Aratou Street, Queen Olgas Square, Patras 26221, Greece

E-mail: ngkounis@otenet.gr

Deputy editors

Professor *Ioannis Tsolakis*, surgery

Professor *Konstantinos Chrysanthopoulos*, medicine

Assistant editors

Assistant Professor *Stavros Kakkos*, surgery

Lydia Leonidou, attending physician, medicine

Members of the editorial committee

Assistant Professor *Helen Gelastopoulou*, public health and epidemiology

Ioannis Karaindros, medicine

Andreas Mitropoulos, rheumatology

George Tsiros, general practice

Scientific committee

Professor *Dimitrios Alexopoulos*, Cardiologist, Patras, Greece

George Asimakopoulos, Consultant Physician, Sparta, Greece

Panagiotis Christopoulos, Consultant Neurologist-Psychiatrist, Pirgos, Greece

Dionysios Feretis, Consultant Ophthalmic Surgeon, Patras, Greece

Professor *Sotirios Gartaganis*, Ophthalmic Surgeon, Patras, Greece

Professor *Charalambos Gogos*, Physician, Patras, Greece

Professor *Panos Goumas*, ENT Surgeon, Patras, Greece

Professor *Dimitrios Dougenis*, Cardiothoracic Surgeon, Patras, Greece

Professor *Fotios Kalfarentzos*, Surgeon, Patras, Greece

George Krokidas, Consultant Paediatrician, Patras, Greece

Panagiotis Korovesis, Consultant Orthopaedic Surgeon, Patras, Greece

Professor *Stefanos Mantagos*, Paediatrician, Patras, Greece

Professor *Theodoros Maraziotis*, Neurosurgeon, Patras, Greece

Professor *Panagiotis Papathanasopoulos*, Neurologist, Patras, Greece

Professor *Nicholas Zoumpos*, Hematologist, Patras, Greece

International Advisory Board

Zoe Astroulakis, London, UK
Thanos Athanasiou, London, UK
Murat Biteker, Instabul, Turkey
Nikos Bouras, London, UK
Cihan Cevik, Lubbock, TX, USA
Yong-Mei Cha, Rochester, MIN, USA
Kanu Chatterjee, San Francisco, CA, USA
Jack Chen, Atlanta, GA, USA
Tsung O Cheng, Washington DC, USA
Nicolas Chronos, Atlanta, GA, USA
Constantinos Chrysostomou, Pittsburgh, PA, USA
Nishali Ekanayaka, Colombo, Sri Lanka
Ruvan Ekanayaka, Colombo, Sri Lanka
John Elefteriades, New Haven, CT, USA
Haralambos Gavras, Boston, MA, USA
Gabriel Gregoratos, San Francisco, CA, USA
George Kalliolias, New York, USA
Stamatis Kapetanakis, London, UK
Theodore Kondoulis, London, UK
Kyriakos Kirou, New York, USA
Petri Kovanen, Helsinki, Finland
Anil Kumar, Danville, Pa, USA
Nicos Labropoulos, New York, USA
Miltiadis Leon, San Angelo, TX, USA
Susumu Nakae, Tokio, Japan
Andreas Nicolaides, Nicosia, Cyprus
Theoharis C Theoharides, Boston, MA, USA
Frank J. Veith, New York, USA
Elio Venturini, Cecina, Italy

Past Editors in Chief

Alekos Maraslis (1975-1985)
Athanasios Diamandopoulos (1986-1991)
Constantinos Chrysanthopoulos (1991-1992)
Athanasios Diamandopoulos (1993-1996)
Mariana Stamatiadou (1997-1998)
Athanasios Diamandopoulos (1998-2005)

Instructions to authors



General

ACHAIKI IATRIKI (Ach Iatr) is a peer-reviewed journal launched in 1975 and constitutes the official publication of the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus, which was founded in Patras in 1912 and, is the most long-lived Medical Society in Greece, after the Medical Society of Athens. It publishes papers of members of the Society. Contributions from non members and international scientists are also welcomed. Papers written in English language are particularly supported and encouraged.

These articles deal with scientific developments from all fields of medicine. The priority in acceptance of manuscripts for publication is given for original, high scientific and academic quality manuscripts. The journal considers papers written in proper Greek language with complete and detailed abstract, authors, departments, key words, and correspondence details in English. The first author of the paper accepted for publication should understand that the Editorial Committee retains the right to make corrections especially grammatical or syntactical, which do not change the text of the manuscript, when these are deemed necessary.

Peer review process

All articles submitted to the ACHAIKI IATRIKI, after an initial assessment by the editors, undergo a thorough peer review process utilising a double-blind system involving two or more reviewers, before a final decision is taken by the Editorial Committee.

Conflict of interest

The authors should disclose at the time of submission any financial arrangement they may have with a company whose product figures prominently in the manuscript or with a company making a competing product. For review articles or editorials, the authors should not have any financial interest in a company or its competitor that makes a product discussed in the article.

Informed Consent

Studies on patients or volunteers require ethics com-

mittee approval and informed consent which should be documented in the paper.

Patient photos, name, initials, or hospital numbers, should not be included in video footage, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes. In this case, written informed consent for publication in print and electronic form from the patient or relatives is necessary. If such consent is made subject to any conditions, the editorial committee must be made aware of all such conditions. Written consents must be provided to the editor on request.

Statement of Human and Animal Rights

In manuscripts describing human research the authors must indicate clearly that all experimental procedures were carried out in accordance with the ethical standards of the responsible institutional committee for human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. When reporting on animal research, the authors should also indicate that procedures followed the institutional and national guides for the care and use of laboratory animals.

Ethics

Manuscripts containing original material are accepted for consideration for publication with the understanding that neither the article nor part of the article has been or will be published elsewhere before appearing in the journal. (This restriction does not apply to abstracts; published abstracts, however, should not exceed 300 words). If any of the manuscript's figures or tables have previously been published elsewhere, permission for their use must be obtained from the copyright holder. Accepted papers become the permanent property of the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus and may not be reproduced in whole or in part without the written consent of the Society. Statements and suggestions published in manuscripts are under the authors responsibility and do not reflect the opinion of the editor and associates.

Instructions to authors



Types of papers

The journal publishes the following type of papers:

1. **Editorials:** up to 4 typed double spaced pages with no more than 10 contemporary references. Editorials are solicited by the Editor.
2. **Comprehensive Reviews:** Up to 10 typed double-space pages
3. **Clinical or experimental papers:** Up to 10 typed double space pages
4. **Case reports:** Up to 6 typed double-space pages with no more than 10 references.
5. **“The general Practitioner”:** Physicians, irrespectively if they are in private practice or work in an institution, are strongly encouraged to submit for publication any interesting case or subject which they have encountered in their everyday practice of unusual, strange, peculiar or even humorous course and ending, up to 5 typed double spaced pages.
6. **Nursing and allied disciplines:** Every scientist working in nursing or allied sciences is encouraged to submit papers of no more than 5 types double-space pages.
7. **Student and other news:** medical students and students of other health disciplines are also strongly encouraged to submit thoughts, views or even scientific work up to 5 typed double spaced pages.

ACHAIKI IATRIKI also publishes letters to the editor, interesting images, scientific quizzes, vignettes and the news of the society of western Greece and Peloponnesus.

Manuscript format

1. **First page:** Include a brief and descriptive title of the article, the author’s full names with academic degrees, hospital and academic affiliations and the name, address, telephone, fax, and e-mail of the author responsible for correspondence.

2. **Second page:** Include a brief, structured abstract of no more than 200 words as follows: Objective and background, methods, results and conclusion in case of clinical or experimental articles. List 3-5 key words for indexing.
3. **Following pages:** Include introduction, material and methods, results and discussion for clinical or experimental studies. For case reports include, introduction, report of the case, discussion, conclusion.
4. **Include any relevant table or figure.**
5. **The last page:** Include numbered references in the order in which they are cited in the text according to the Vancouver system as the following examples:
 - Journal article: Zavras GM, Papadaki PJ, Kokkinis SE, Kalokairinou K, Kouni SN, Batsolaki M, Gouvelou- Deligianni GV and Koutsojannis CM. Kounis syndrome secondary to allergic reaction following shellfish ingestion. *Int J Clin Pract* 2003; 57:622-624.
 - Textbook: Hudson R. *Cardiovascular Pathology*, 1st edition. Edward Arnold (publisher) Ltd, London, 1965; 1341- 1350.
 - Book chapter: Opie LH. Mechanism of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease*, 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1997; 360-393.

Paper Submission

Submit papers electronically to the following address: ngkounis@otenet.gr

Manuscripts can also be submitted with computer disk or CD and the submitting letter to: the Editor, Prof Nicholas G. Kounis MD, FESC, FACC, 7 Aratou Street, Queen Olga Square, Patras 262 21, Greece.



THE MEDICAL SOCIETY OF THE WESTERN GREECE AND PELOPONNESUS (IEDEP)

The Medical Society of Western Greece and Peloponnesus (IEDEP) resulted from the enlargement of the Patras Medical Association, which is the most long-lived Medical Society in Greece, after the Medical Society of Athens.

The Medical Society of Patras was founded in Patras in 1912, aiming to provide further training for doctors, engage its members in the discussion and scientific study of public health issues, and build closer relations among its members.

In 1969, it expanded to include physicians from neighbouring Medical Societies (Aegio, Amaliada, Pyrgos, Agrinio, Zakynthos and Cephalonia) changing its name to Medical Society of Western Greece (IEDE). In 2003, it expanded further to include all medical associations in the Peloponnese, and was thus renamed as the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus (IEDEP).

From the very start, it set its objectives and activities apart from those of the Medical Association (the medical union).

The IEDEP focuses mainly on the organisation of scientific events (Roundtables, Meetings, Lectures, Conferences, etc.) in Patras and periodically in other cities in its jurisdiction.

Since 1975, the IEDEP publishes the peer reviewed journal ACHAIKI IATRIKI, in collaboration with doctors from the Peloponnese, other areas of Greece and abroad.

The IEDEP contributed significantly to the creation and establishment of the Medical School of the University of Patras (1975), with which it cooperates closely.

In 1986, it established the Medical Awards for Pathology, Surgery, and the History of Medicine, while it recently established a Primary Health Care Award.

In the same year, it undertook the initiative of establishing a Museum of Medicine in the premises of the Old Hospital of Patras; the project is still under construction.

In 1994, the IEDEP introduced the institution of the Pan-Peloponnese Medical Congress, co-organized with medical associations throughout the Peloponnese, and held every two years with great success.

It has also introduced two other conferences, the Achaikes Imeres Pathologias (Achaia Medical Days) and the Achaikes Imeres Chirourkikis (Achaia Surgical days), every second year alternately.

In addition, throughout the year, in collaboration with various specialties, departments and institutions, it organizes many other scientific and social events and tours in Greece and abroad, to allow its members to meet, communicate, and build close relations. It confers awards to colleagues in its jurisdiction who have distinguished themselves through their contribution to medical science.

The IEDEP is based in Patras and is managed by a 13-member Board with a three-year term, elected from a single ballot. The newly elected board is:



Directors of the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus

THE 13-MEMBER BOARD

President:

Professor Charalambos Gogos, medicine and infectious diseases

Vice president:

Panagiotis Theodoropoulos, medicine and renal diseases

General secretary:

Helen Gelastopoulou, public health and epidemiology

Assistant secretary:

George Tsiros, general practice

Treasurer:

Margarita Ntonti-Dekavala, radiology

Members

Andreas Hatzialexandrou, general practice

Nicholas Harokopos, pulmonary diseases

Pantelitsa Kaliakmani, renal diseases

Nicholas Kounis, cardiology

Sotirios Koureleas, surgery

Ioannis Lentzas, general practice

Andreas Mitropoulos, rheumatology,

Ioannis Tsolakis, vascular surgery

Past Presidents of IEDEP

Nikolaos Lagoumintzis (1975-1981)

Aristidis Ntontis (1981-1984)

Athanasios Diamadopoulos (1984-1990)

Spiros Papoutsakis (1990-1991)

Ioannis Karaindros (1992-1998)

Andreas Mitropoulos (1999-2004)

Sotirios Koureleas (2004-2006)

ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ - ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ (ΙΕΔΕΠ)



ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΧΑΪΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Διευθυντής Σύνταξης:

Κούνης Νικόλαος, *Καρδιολόγος*

Αναπληρωτές Διευθυντές Σύνταξης:

Τσολάκης Ιωάννης, *Αγγειοχειρουργός*

Χρυσανθόπουλος Κωνσταντίνος, *Παθολόγος*

Βοηθοί Διευθυντή Σύνταξης

Κάκκος Σταύρος, *Αγγειοχειρουργός*

Λεωνίδου Λυδία, *Παθολόγος*

Μέλη:

Γελαστοπούλου Ελένη, *Ιατρός - Επιδημιολόγος*

Καραϊνδρος Ιωάννης, *Παθολόγος*

Μητρόπουλος Ανδρέας, *Ρευματολόγος*

Τσίρος Γεώργιος, *Γενικός Ιατρός*

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΧΑΪΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Καθηγητής Αλεξόπουλος Δημήτριος, *Καρδιολόγος - Πάτρα*

Διευθυντής Ασημακόπουλος Γεώργιος, *Παθολόγος - Σπάρτη*

Καθηγητής Γαρταγάνης Σωτήριος, *Οφθαλμίατρος - Πάτρα*

Καθηγητής Γκούμας Πάνος, *ΩΡΛαρνηγολόγος, τ. Αντιπρύτανης - Πάτρα*

Καθηγητής Γώγος Χαράλαμπος, *Παθολόγος - Πάτρα*

Καθηγητής Δουγένης Δημήτριος, *Καρδιοθωρακοχειρουργός, Αντιπρύτανης - Πάτρα*

Καθηγητής Ζούμπος Νικόλαος, *Παθολόγος - Αιματολόγος, τ. Πρύτανης - Πάτρα*

Καθηγητής Καλφαρέντζος Φώτιος, *Χειρουργός, Πρόεδρος Ιατρικού Τμήματος - Πάτρα*

Διευθυντής Κροκιδάς Γεώργιος, *Παιδίατρος - Πάτρα*

Διευθυντής Κοροβέσης Παναγιώτης, *Ορθοπαιδικός - Πάτρα*

Καθηγητής Μανταγός Στέφανος, *Παιδίατρος - Πάτρα*

Καθηγητής, Μαραζιώτης Θεόδωρος, *Νευροχειρουργός - Πάτρας*

Παναγιωτόπουλος Κωνσταντίνος, *Καρδιολόγος - Άργος*

Καθηγητής Παπαθανασόπουλος Παναγιώτης, *Νευρολόγος - Πάτρα*

Διευθυντής Φερέτης Διονύσιος, *Οφθαλμίατρος - Πάτρα*

Διευθυντής Χριστόπουλος Παναγιώτης, *Νευρολόγος-Ψυχίατρος - Πύργος*

Οδηγίες για τους Συγγραφείς



Γενικά

Η **Αχαϊκή Ιατρική (Αχ Ιατρ)** είναι περιοδικό με κριτές (Peer - reviewed journal) και αποτελεί το επίσημο περιοδικό της Ιατρικής Εταιρείας Δυτικής Ελλάδος και Πελοποννήσου. Δημοσιεύει εργασίες που υποβάλλονται από τα μέλη και μη μέλη της εταιρείας.

Οι εργασίες αφορούν όλες τις ειδικότητες της Ιατρικής και επιλεκτικά συναφείς επιστήμες που συμβάλλουν στην ενημέρωση πάνω στις τελευταίες εξελίξεις που αφορούν στη διάγνωση, στην πρόληψη και στη θεραπεία των διαφόρων νόσων.

Είδη Εργασιών

Η ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ δημοσιεύει τα πιο κάτω είδη εργασιών:

1. **Άρθρα σύνταξης:** μέχρι 4 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες με μέχρι 10 σύγχρονες βιβλιογραφικές παραπομπές. Τα άρθρα σύνταξης γράφονται με πρόσκληση του διευθυντού σύνταξης.
2. **Ανασκοπήσεις:** μέχρι 10 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες.
3. **Κλινικές και πειραματικές εργασίες:** μέχρι 10 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες.
4. **Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις:** μέχρι 6 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες με μέχρι 10 βιβλιογραφικές παραπομπές.
5. **Ο Θεραπευτής γιατρός:** κάθε γιατρός άσχετα εάν εργάζεται ελεύθερα ή είναι γιατρός ασφαλιστικού ιδρύματος ή νοσοκομείου ενθαρρύνεται να υποβάλει προς δημοσίευση, ενδιαφέρουσες περιπτώσεις που αντιμετώπισες στην καθημερινή του πράξη με ασυνήθη, περίεργη, απρόβλεπτη, παράξενη ή ακόμη χιουμοριστική εξέλιξη.

Μέχρι 5, διπλού διαστήματος, δακτυλογραφημένες σελίδες.

6. **Νοσηλευτικά και άλλα:** Επιστήμονες από συναφείς επιστήμες υγείας ενθαρρύνονται να υποβάλλουν ερ-

γασίες μέχρι 5 δακτυλογραφημένες διπλού διαστήματος σελίδες.

7. **Φοιτητικά και άλλα:** Οι φοιτητές της Ιατρικής και των άλλων τμημάτων των επιστημών υγείας ενθαρρύνονται να υποβάλλουν σκέψεις, απόψεις αλλά και εργασίες ακόμη, μέχρι 5 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες.

Επίσης δημοσιεύονται επιστολές προς τη σύνταξη, quizzes, γνωστά άγνωστα και τα νέα της Ιατρικής Εταιρείας Δυτικής Ελλάδος και Πελοποννήσου.

Δομή εργασιών

Τα δακτυλογραφημένα χειρόγραφα κάθε εργασίας πρέπει να έχουν την εξής δομή:

1. **Πρώτη σελίδα:** περιλαμβάνονται ο τίτλος της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων με την ειδικότητά τους, τα νοσοκομεία, κλινικές ή εργαστήρια ή άλλα ιδρύματα όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία ή εργάζονται οι συγγραφείς και η πόλη.

Επίσης στο κάτω μέρος της σελίδας η πλήρης ταχυδρομική διεύθυνση, τηλέφωνο, e-mail ή fax του πρώτου συγγραφέα προς επικοινωνία).

2. **Δεύτερη σελίδα:** αυτή περιλαμβάνει την περίληψη της εργασίας και 3-5 λέξεις ευρητηρίου. Η περίληψη πρέπει να αποτελείται από λιγότερες από 200 λέξεις και στην περίπτωση των κλινικών ή πειραματικών εργασιών να είναι δομημένη στις εξής τέσσερις επώνυμες παραγράφους: Εισαγωγή, Μέθοδοι, Αποτελέσματα, Συμπεράσματα. Χρησιμοποιείται το πρώτο Πρόσωπο (ερευνήσαμε, βρήκαμε συμπεραίνουμε κ.λπ.).

3. **Οι επόμενες σελίδες:** αυτές περιλαμβάνουν την οργάνωση του κυρίως κειμένου με εξής διάταξη: Εισαγωγή, Υλικό και Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συζήτηση.

Στις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις η οργάνωση του κυρίως κειμένου είναι: Εισαγωγή, Περιγραφή της περίπτωσης, Συζήτηση.

Οδηγίες για τους Συγγραφείς



4. Ακολουθούν οι τυχόν πίνακες και εικόνες σε ξεχωριστές σελίδες με υπότιτλους στο κάτω μέρος του κάθε πίνακα ή εικόνας.

5. **Περίληψη στα αγγλικά:** Η αρχική περίληψη στα ελληνικά πρέπει να μεταφράζεται στα αγγλικά μαζί με τον τίτλο εργασίας, συγγραφείς, introduction, material and methods, results, discussion, conclusion.

6. **Η τελευταία σελίδα:** Αυτή περιλαμβάνει τη βιβλιογραφία όπως στα πιο κάτω παραδείγματα κατά το σύστημα Vancouver. Τα ονόματα των περιοδικών γράφονται με την καθιερωμένη στον index medicus σύντμηση. Όλοι οι συγγραφείς πρέπει να περιλαμβάνονται.

A) Άρθρα σε περιοδικά:

1. Siegel-Axel DI. Cervastatin: A cellular and molecular drug for the future? Cell Mol Life SCI 2003; 60:144-164.

B) Βιβλία:

2. Hudson R. Cardiovascular Pathology, 1st edition. Edward Arnold (Publishers) Ltd, London, 1965; 1341-1350.

Γ) Κεφάλαια σε βιβλία:

3. Opie LH. Mechanism of cardiac contractions and re-

laxation. In: Braunwald E, editor. Heart disease, 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1997;360-393.

Ελληνική Βιβλιογραφία

Η αναφορά στην Ελληνική βιβλιογραφία είναι υποχρεωτική. Η διερεύνηση της Ελληνικής βιβλιογραφίας μπορεί να γίνει, γι' αυτούς που διαθέτουν Η/Υ με modem, με απευθείας σύνδεση με τη βάση δεδομένων BIBI της ΙΑΤΡΟΤΕΚ που είναι εγκατεστημένη στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών. Προϋπόθεση για την απευθείας χρησιμοποίηση της BIBI είναι η καταβολή ετήσιας συνδρομής στην ΙΑΤΡΟΤΕΚ (Σισίνη 5, Αθήνα 115 28) για απόκτηση σχετικού κωδικού αριθμού και σύνδεση με το δίκτυο Hellas Pack του ΟΤΕ (Μέγαρο ΟΤΕ, β' πτέρυγα, 3ος όροφος, Γραφείο 17, Λεωφ. Κηφισίας 99, Μαρούσι, τηλ. 210-6118990).

Υποβολή των εργασιών

Οι εργασίες υποβάλλονται στην Ελληνική γλώσσα αλλά και εργασίες στην Αγγλική γλώσσα μπορεί να γίνουν αποδεκτές.

Οι εργασίες αποστέλλονται στον διευθυντή σύνταξης του περιοδικού Καθηγητή Νικόλαο Κούνη, στην ηλεκτρονική διεύθυνση: ngkounis@otenet.gr. Οι συγγραφείς μπορούν επίσης να υποβάλλουν τα άρθρα τους σε δισκέτα ή CD στη διεύθυνση: Αράτου 7, Πλατεία Όλγας, Πάτρα 262 21.



ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ - ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ (ΙΕΔΕΠ)

Η Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος-Πελοποννήσου (ΙΕΔΕΠ) προήλθε από τη διεύρυνση της Ιατρικής Εταιρείας Πατρών η οποία μετά την Ιατρική Εταιρεία Αθηνών είναι η μακροβιότερη Ιατρική Εταιρεία της χώρας μας.

Η **Ιατρική Εταιρεία Πατρών** ιδρύθηκε το 1912 στην Πάτρα με σκοπό την επιμόρφωση των ιατρών, τον προβληματισμό των μελών της σε θέματα δημόσιας υγείας και τη μελέτη αυτών από επιστημονικής πλευράς καθώς και τη σύσφιξη των σχέσεων μεταξύ των μελών της.

Το 1969 γίνεται η πρώτη διεύρυνση για να περιλάβει στους κόλπους της και το Ιατρικό δυναμικό των όμορων Ιατρικών Συλλόγων (Αιγίου, Αμαλιάδας, Πύργου, Αγρινίου, Ζακύνθου και Κεφαλληνίας) μετονομαζόμενη σε Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος (Ι.Ε.Δ.Ε.). Το 2003 έγινε η δεύτερη διεύρυνση για να περιλάβει όλους τους Ιατρικούς Συλλόγους της Πελοποννήσου και έτσι μετονομάστηκε σε Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος-Πελοποννήσου (Ι.Ε.Δ.Ε.Π.).

Από την αρχή έχει διαχωρίσει τους στόχους της και τις δραστηριότητές με αυτές του Ιατρικού Συλλόγου (του καθαρά συνδικαλιστικού Ιατρικού οργάνου).

Η ΙΕΔΕΠ έχει σαν κύρια δραστηριότητα την πραγματοποίηση επιστημονικών εκδηλώσεων (Στρογγυλές τράπεζες, Ημερίδες, Διαλέξεις, Συνέδρια κ.λπ.) στην έδρα της και περιοδικώς σε άλλες πόλεις της δικαιοδοσίας της.

Από το 1975 η ΙΕΔΕΠ εκδίδει το επιστημονικό περιοδικό **ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ** με συνεργασία ιατρών από την Πελοπόννησο και όλη την Ελλάδα.

Η ΙΕΔΕΠ συνέβαλλε σημαντικά στην ίδρυση και εγκατά-

σταση της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Πατρών (1975) με την οποία συνεργάζεται στενά.

Το **1986** θέσπισε την **Προκήρυξη Ιατρικών Βραβείων** επί θεμάτων Παθολογίας, Χειρουργικής, Ιστορίας της Ιατρικής καθώς και πρόσφατα βραβείο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας.

Τον ίδιο χρόνο ανέλαβε πρωτοβουλία για την ίδρυση **Μουσείου της Ιατρικής** στους χώρους του Παλαιού Νοσοκομείου Πατρών το οποίο είναι ακόμα σε εξέλιξη. Το **1994** η ΙΕΔΕΠ ξεκίνησε τον θεσμό του **Παμπελοποννησιακού Ιατρικού Συνεδρίου** με συνδιοργανωτές τους Ιατρικούς Συλλόγους ολόκληρης της Πελοποννήσου και γίνεται κάθε δύο χρόνια με μεγάλη επιτυχία.

Επίσης έχει καθιερώσει κάθε χρόνο να γίνονται εναλλάξ οι **Αχαϊκές Ημέρες Παθολογίας** και **Αχαϊκές Ημέρες Χειρουργικής**.

Εκτός αυτών σε συνεργασία με διάφορες ειδικότητες, κλινικές και φορείς διοργανώνει πλήθος άλλων επιστημονικών εκδηλώσεων όλο τον χρόνο καθώς και κοινωνικές εκδηλώσεις, εκδρομές εντός και εκτός Ελλάδος για τη γνωριμία, επικοινωνία και σύσφιξη των σχέσεων μεταξύ των μελών της. Απονέμει τιμητικές διακρίσεις σε συναδέλφους της δικαιοδοσίας της οι οποίοι διέπρεψαν με την εν γένει προσφορά τους στην ιατρική επιστήμη.

Έχει έδρα την Πάτρα και διοικείται από 13μελές Διοικητικό Συμβούλιο τριετούς θητείας που εκλέγεται από ενιαίο Ψηφοδέλτιο.

Το νέο Διοικητικό Συμβούλιο που προέκυψε πρόσφατα είναι:

Πρόεδρος:

Γώγος Χαράλαμπος, *Παθολόγος*

Αντιπρόεδρος:

Θεοδωρόπουλος Παναγιώτης, *Νεφρολόγος*

Γενικός Γραμματέας:

Γελαστοπούλου Ελένη, *Ιατρός - Επιδημιολόγος*

Ειδικός Γραμματέας:

Τσίρος Γεώργιος, *Γενικός ιατρός*

Ταμίας:

Μαργαρίτα Ντόντη - Δεκαβάλα, *Ακτινολόγος*

Μέλη:

Καλιακμάνη Παντελίτσα, *Νεφρολόγος*

Κούνης Νικόλαος, *Καρδιολόγος*

Κουρελέας Σωτήριος, *Χειρουργός*

Λέντζας Ιωάννης, *Γενικός ιατρός*

Μητρόπουλος Ανδρέας, *Ρευματολόγος*

Τσολάκης Ιωάννης, *Αγγειοχειρουργός*

Χαντζηαλεξάνδρου Αντρέας, *Γενικός ιατρός*

Χαροκόπος Νικόλαος, *Πνευμονολόγος*

Publishing production

Synedra, Ioannis Pikramenos, www.synedra.gr
92 Iroon Polytechniou, Patras 26442
Tel: +30 2610 432200, Fax: +30 2610 430884
e-mail: info@synedra.gr

Περιεχόμενα/Contents

	Οδηγίες στους συγγραφείς / Instructions to authors 83 – 89 PDF
	Γράμμα του Διευθυντή της Σύνταξης / Letter from the Editor 95 PDF
Άρθρο Σύνταξης Editorial	Είναι η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια Παιδιατρική Νόσος; Is chronic obstructive pulmonary disease a pediatric disease? 96 PDF <i>Michael B. Anthracopoulos, Patras, Greece</i>
Κλινική Μελέτη Clinical Study	Η Συχνότητα της Νεογνικής Υποασβεστιαμίας σε Τελειόμηνα Νεογνά με Σοβαρή Περιγεννητική Ασφυξία Prevalence of Neonatal Hypocalcaemia among Full-Term Infants with Severe Birth Asphyxia 99 PDF <i>Alphonsus N. Onyiriuka, Benin City, Nigeria</i>
	Επιδημιολογία των Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων στην Περιοχή της Νοτιοδυτικής Ελλάδας κατά την Περίοδο 1990–2009 Epidemiology of myelodysplastic syndromes in the area of Southwestern Greece during the period 1990–2009 105 PDF <i>Christina Avgerinou, Patras, Greece</i>
Quiz / Απάντηση 125 / 135 PDF
Γνωστό Άγνωστο 1 Known Unknown 1	Συσχέτιση της Καρδιοαγγειακής Νόσου με τις Περιοδικές Κινήσεις των Κάτω Άκρων κατά την Διάρκεια του Ύπνου σε Ηλικιωμένους Άνδρες Association of Incident Cardiovascular Disease With Periodic Limb Movements During Sleep in Older Men 126 PDF
Ενδιαφέρουσα περίπτωση Interesting Case	Ασθενής με Πολυδακτυλία και Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια Polydactyly and Chronic Renal Failure 127 PDF <i>Konstantina Triga, Patras, Greece</i>
	Δεξιά Στεφανιαία Αρτηρία Εκφυόμενη από Τελικό Κλάδο της Περισπωμένης Αρτηρίας. Μια Πάρα Πολύ Σπάνια Διαμαρτία Μονήρους Στεφανιαίας Αρτηρίας Right Coronary Artery Arising From Distal Left Circumflex Artery: A Very Rare Case of Single Coronary Artery Anomaly 132 PDF <i>Cihan Sengul, Istanbul, Turkey and Houston Texas, USA</i>

Περιεχόμενα

	Επιτυχής Έκβαση Εγκυμοσύνης σε Ασθενή με Ελκώδη Κολίτιδα Successful Pregnancy Outcome in a Patient with Ulcerative Colitis...136 PDF <i>Ioannis Thanasas, Trikala, Greece</i>
Ο Θεράπων Ιατρός Practicing Physician	Φλεγμονώδεις Παθήσεις Εξωτερικών Γεννητικών Οργάνων Inflammatory Diseases affecting External Genitalia 143 PDF <i>Christos Anagnostopoulos, Patras, Greece</i>
Νοσηλευτικά και άλλα Nursing and allied disciplines	Επαγγελματικό Στρες, Εργασιακή Ικανοποίηση και Ποιότητα Παρεχόμενης Φροντίδας Νοσηλευτικού Προσωπικού στο Νομό Αχαΐας Occupational Stress, Job Satisfaction and Quality of Care in Nursing Staff in Achaia Prefecture of Greece 148 PDF <i>Thomaella Tsouvaltzidou et al, Patras, Greece</i>
Ιστορία της Ιατρικής History of Medicine	Σανατόρια στην Αχαΐα: Ασθένεια και Κοινωνικές Ανισότητες Sanatoriums in Achaia: illness and social inequalities 157 PDF <i>Ilias Papachristopoulos, Patras, Greece</i>
Ειδικό άρθρο Special article	Ο Ψυχοσωματικός Πόνος The Psychosomatic Pain 163 PDF <i>Αρχιμανδρίτης Κύριλλος Κωστόπουλος Πάτρα /</i> <i>Archimandrite Kirillos Kostopoulos, Patras</i>
Τα νέα της ΙΕΔΕΠ IEDEP NEWS	Βράβευση Διαμαντόπουλου Diamandopoulos Prize Award 167 PDF
	Ευρετήριο 30ου τόμου Glossary-Volume 30, 2011 172 PDF
	Ευρετήριο Συγγραφέων Authors-Volume 30, 2011 173 PDF
	Ευχαριστήριο Thanks to Reviewers-Volume 30, 2011 174 PDF

Γράμμα του Διευθυντή της Σύνταξης *Letter from the Editor*



Νίκος Κούνης, MD, FESC, FACC

Με το τεύχος αυτό της ΑΧΑΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ συμπληρώνεται ο 30ς τόμος του περιοδικού. Θέλουμε να ευχαριστήσουμε όλους τους συναδέλφους που μας υποβάλλουν για κρίση και πιθανή δημοσίευση άρθρα υψηλής ποιότητας. Τα αποδεκτά για δημοσίευση άρθρα είναι πολλά και για τον λόγο αυτό αποφασίσαμε να βάλουμε στην ιστοσελίδα του περιοδικού <http://www.iedep.gr/achaiki-iatriki> μια ειδική σελίδα με τίτλο “Articles in Press”. Στην σελίδα αυτή ήδη παρουσιάζονται τα άρθρα που έχουν κριθεί, έχουν γίνει αποδεκτά, έχουν διορθωθεί, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για βιβλιογραφικές παραπομπές και το PDF φαίνεται ακριβώς όπως και αυτό που πρόκειται να εμφανισθεί και στην έντυπη μορφή σε ένα από τα προσεχή τεύχη του περιοδικού. Με τον τρόπο αυτό παρακάμπτουμε το πρό-

βλημα της εξαμηνιαίας παρουσίασης του περιοδικού που γίνεται για τους προφανείς οικονομικούς λόγους και τα αποδεκτά για δημοσίευση άρθρα γίνονται προσιτά στον ενδιαφερόμενο αναγνώστη πολύ πιο νωρίτερα. Σας συμβουλεύουμε να χρησιμοποιήσετε από τώρα το ως άνω site.

Στο παρόν τεύχος δεν υπάρχουν ανασκοπήσεις, αλλά εργασίες, δύο από τις οποίες προέρχονται από ξένα ερευνητικά κέντρα, μαζί με τα συνήθη άρθρα που αφορούν quiz, περιγραφή περιπτώσεων, ο θεραπευτής ιατρός, ιστορία της Ιατρικής, ειδικό άρθρο ως και νοσηλευτικά και άλλα.

Για άλλη μία φορά το ΔΣ της ΙΕΔΕΠ και η ΑΧΑΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ευχαριστεί όλους τους συναδέλφους για την συνδρομή τους στην προσπάθειά μας αυτή.

Άρθρο Σύνταξης
Editorial

Είναι η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια παιδιατρική νόσος; Is chronic obstructive pulmonary disease a pediatric disease?

Michael B. Anthracopoulos

Department of Pediatrics, University of Patras Medical
School, Patras, Greece

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) –συνήθως αποτέλεσμα χρόνιου καπνίσματος τσιγάρων– αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας στους ενηλίκους, γεγονός που αντανακλάται στον εντυπωσιακό αριθμό δημοσιεύσεων στην ιατρική βιβλιογραφία. Ωστόσο, υπάρχει ένας σχετικά μικρός αριθμός ασθενών με ΧΑΠ που έχει αρνητικό (ή έστω αμελητέο) ιστορικό καπνίσματος. Στις περιπτώσεις αυτές η νόσος αποδίδεται σε περιβαλλοντική μόλυνση, περιλαμβανομένου του παθητικού καπνίσματος. Επιπλέον, υπάρχουν χρόνιοι καπνιστές που δεν εκδηλώνουν ΧΑΠ, ενώ η σοβαρότητα της νόσου δεν συσχετίζεται πάντοτε με τον αριθμό των καταναλισκόμενων τσιγάρων. Από την παιδιατρική σκοπιά, τα αναπνευστικά νοσήματα αποτελούν περίπου το 50% των οξέων ιατρικών συμβαμάτων της παιδικής ηλικίας. Τα τελευταία μάλιστα χρόνια, έχει αυξηθεί η γνώση για τη φυσιολογία και την ανάπτυξη του αναπνευστικού συστήματος των βρεφών και των νηπίων, δηλαδή για την περίοδο εκείνη της ζωής κατά την οποία εγκαθίστανται τα περισσότερα χρόνια αναπνευστικά νοσήματα των παιδιών, όπως το επίμονο άσθμα, η χρόνια πνευμονοπάθεια της προωρότητας, η κυστική ίνωση, αλλά και η κλινικά λανθάνουσα απώλεια πνευμονικής λειτουργίας.¹

Ήδη από τη δεκαετία του 1980, μια σειρά από πρωτοποριακές παρατηρήσεις από των Barker και συν. στο Ηνωμένο Βασίλειο ανέδειξαν τη συσχέτιση μεταξύ της βρεφικής θνητότητας από βρογχίτιδα και πνευμονία και της μετά από 50 χρόνια προτυποποιημένης θνητότητας από ΧΑΠ στις ίδιες κοινότητες.² Τα αποτελέσματα αυτά έδειξαν, έστω έμμεσα, ότι οποιαδήποτε προτεινόμενη υπόθεση για την παθογένεια της ΧΑΠ πρέπει να συνυπολογίζει τις επιδράσεις της πρώιμης παιδικής ηλικίας στον πνεύμονα. Σημαντικές μεταγενέστερες προοπτικές επιδημιολογικές αλλά και κλινικές μελέτες έχουν εμπλουτίσει τη γνώση μας για τις απαρχές της χρόνιας αναπνευστικής νόσου των ενηλίκων.

Correspondence:

Michael B. Anthracopoulos
Respiratory Unit
Department of Pediatrics
University Hospital of Patras
Rion 265 04, Patras, Greece
Tel.: +30 2613 603716
Fax: +30 2610 994533
E-mail: manthra@upatras.gr

α) Σπυρομετρικά δεδομένα

Δύο μακροχρόνιες μελέτες που παρακολούθησαν νεογέννητα προοπτικά επί αρκετά χρόνια –η μεγαλύτερη και μακροβιότερη της Tucson (Αριζόνα, ΗΠΑ)³ και η μικρότερη αλλά αναλυτικότερη του Perth (Αυστραλία)⁴–έχουν περιγράψει τρεις φαινότυπους συριγμού:

- α) τον πρώιμο παροδικό συριγμό, που εκδηλώνεται στα τρία πρώτα χρόνια της ζωής αλλά όχι αργότερα, σχετίζεται με ελαττωμένη (ως ποσοστό της προβλεπόμενης τιμής) πνευμονική λειτουργία κατά τη γέννηση και προοδευτικά βελτιώνεται κλινικά αλλά υπολείπεται σπυρομετρικά μέχρι την εφηβεία,
- β) τον όψιμο συριγμό, που εκδηλώνεται κατά τη δεύτερη τριετία της ζωής και χαρακτηρίζεται από φυσιολογική πνευμονική λειτουργία μέχρι την εφηβεία και
- γ) τον επίμονο συριγμό, που εκδηλώνεται καθ' όλη τη διάρκεια των έξι πρώτων χρόνων ζωής (συνήα τα παιδιά με τον φαινότυπο αυτό θα αποτελέσουν τους μελλοντικούς ασθενείς με ατοπικό άσθμα) και σχετίζεται με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία κατά τη γέννηση, η οποία όμως επιδεινώνεται στην πρώτη εξαετία της ζωής και εν συνεχεία σταθεροποιείται, ακολουθώντας δική της (υπολειπόμενη σε σχέση με τη φυσιολογική, όπως και ο πρώιμος συριγμός) καμπύλη αύξησης μέχρι την εφηβεία.

Από τις μελέτες αυτές, αλλά και άλλες (Καναδάς, Μελβούρνη, Ολλανδία) που παρακολούθησαν προοπτικά παιδιά μέχρι την ενήλικη ζωή,^{5,6} συνάγεται ότι μετά από τα πρώτα 3–5 χρόνια η πνευμονική λειτουργία ακολουθεί σταθερή καμπύλη αύξησης μέχρι την έμπτη δεκαετία, ενώ η πρώιμη υπεραπαντητικότητα προδιαθέτει σε μεταγενέστερη αποφρακτική αναπνευστική νόσο.

Επομένως, οι απαρχές της φλεγμονής και της αναδιάταξης των αεραγωγών πρέπει να αναζητηθούν στα πρώτα αυτά –κρίσιμα για τη διαμόρφωση της δομής του πνεύμονα και την ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος– χρόνια της ζωής.

β) Κλινικές μελέτες

Υπάρχουν πλέον δεδομένα, έστω περιορισμένα, για την αναδιάταξη του τοιχώματος των αεραγωγών (airway wall remodeling) βρεφών και νηπίων με συριγμό. Ευρήματα ενδοβρογχικών βιοψιών από την ομάδα του Royal Brompton Hospital στο Λονδίνο συνηγορούν στο ότι τα παιδιά που τελικά θα εκδηλώσουν σοβαρό επίμονο συριγμό πα-

ρουσιάζουν πρώιμη (συνήα πριν από το πρώτο έτος) αποφρακτική νόσο, αλλά το remodeling εκδηλώνεται λίγο αργότερα, μετά το πρώτο και πάντως νωρίτερα από το τρίτο έτος ζωής.⁷ Πρέπει να σημειωθεί ότι το remodeling που οδηγεί σε μόνιμη βλάβη αφορά στην πάχυνση της δικτυωτής βασικής μεμβράνης, δηλαδή αποτελεί εντελώς διαφορετική παθογενετική διεργασία από εκείνη της ίνωσης που παρατηρείται σε διάμεση πνευμονική νόσο. Επομένως, τα υπάρχοντα παθολογοανατομικά δεδομένα βρεφών και μικρών παιδιών με επίμονο σοβαρό συριγμό ενισχύουν την «υπόθεση της πρώιμης βλάβης» (“early hit”) για τη δημιουργία πνεύμονα ευάλωτου σε αποφρακτική νόσο του ενήλικου.

Επιπλέον, τόσο τα βρέφη με «κλασική» βρογχοπνευμονική δυσπλασία (bronchopulmonary dysplasia, BPD), όπως αυτή περιγράφηκε παθολογοανατομικά από τους Μπονίκο και Northway στη δεκαετία του 1970,⁸ όσο και εκείνα με χρόνια πνευμονοπάθεια της προωρότητας (chronic lung disease of prematurity, CLD), που αφορά σήμερα σε πολύ μικρότερες ηλικίες κύησης (23–26 εβδομάδων) (“new BPD”), φθάνουν στην ενηλικίωση χωρίς συνήα κλινικά έκδηλη αναπνευστική νόσο αλλά με ελαττωμένο απόθεμα πνευμονικής λειτουργίας.⁹ Προς το παρόν δεν είναι γνωστό εάν η έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας κατά την ενήλικη ζωή ατόμων με ιστορικό CLD ή BPD συμβαίνει νωρίτερα και/ή με ρυθμούς ταχύτερους από το αναμενόμενο. Υπολογίζεται πάντως ότι περίπου 30% των ατόμων αυτών είναι καπνιστές, και ότι στην περίπτωση αυτή η ελάττωση της πνευμονικής τους λειτουργίας είναι πολύ μεγαλύτερη εκείνης καπνιστών που γεννήθηκαν μετά από τελειόμηνη κύηση.⁹

Τέλος, διάφοροι άλλοι παράγοντες που επιδρούν προγεννητικά ή κατά την παιδική ηλικία φαίνεται ότι ασκούν αρνητική επίδραση στον πνεύμονα του ενήλικου. Αυτοί περιλαμβάνουν:¹⁰

- α) τη γονιδιακή προδιάθεση (παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον η συσχέτιση διαφόρων πολυμορφισμών του γονιδίου ADAM33 με χαμηλή πρώιμη αναπνευστική λειτουργία, βρογχική υπεραπαντητικότητα και επιταχυνόμενο ρυθμό ελάττωσης του βίαια εκπνεόμενου όγκου στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV₁) με την αύξηση της ηλικίας),
- β) το οικογενειακό ιστορικό άσθματος και ατοπίας, ιδίως της μητέρας,
- γ) το κάπνισμα της εγκύου,
- δ) το άσθμα της παιδικής ηλικίας,

στ) τις σοβαρές αναπνευστικές λοιμώξεις της παιδικής ηλικίας, και

ζ) παράγοντες κατά την κύηση ή τον τοκετό, όπως η υπέρταση/προεκλαμψία, ο διαβήτης και η χρήση από τη μητέρα αντιβιοτικών κατά την κύηση ή τον τοκετό.

Πρόσφατα δείχθηκε ότι η συνύπαρξη τουλάχιστον δύο και ακόμη περισσότερο τριών από τους έξι πρώτους παράγοντες συνεπάγεται αύξηση της δυσμενούς επίδρασης στο αναπνευστικό του ενηλίκου και η επίδραση αυτή έχει υπολογισθεί ότι είναι ισοδύναμη με εκείνη βαρέως καπνίσματος.¹⁰

Συμπερασματικά, παρότι δεν υπάρχουν προοπτικές πληθυσμιακές μελέτες που να απαντούν οριστικά στο ερώτημα της βλαπτικής επίδρασης τόσο του γονιδιακού υποστρώματος, όσο και διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων κατά την εμβρυϊκή και παιδική ηλικία στο αναπνευστικό σύστημα των ενηλίκων, τα υπάρχοντα στοιχεία συνηγορούν στο ότι οι επιδράσεις αυτές μπορεί να είναι καταλυτικές. Επομένως, η απάντηση στο ερώτημα του τίτλου αυτού του άρθρου προκύπτει, εύλογα, θετική. Η κατανόηση δηλαδή της φυσιολογικής ωρίμανσης του αναπνευστικού και του ανοσοποιητικού συστήματος κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής αποτελεί προϋπόθεση για τη διερεύνηση της μετέπειτα παθολογίας τους, για τη διάκριση φαινοτύπων στα πλαίσια του γενικού και μάλλον ασαφούς όρου «ΧΑΠ» και, περαιτέρω, για την εξεύρεση θεραπειών που θα προλαμβάνουν και πιθανά θα αναστρέφουν τις δυσμενείς επιπτώσεις των διαφόρων βλαπτικών παραγόντων στην αναπνευστική λειτουργία.

REFERENCES

1. Reid L. Lung growth in health and disease. *Br J Dis Chest* 1984;78:113–134.
2. Barker DJ, editor. *Fetal and neonatal origins of adult disease*. London: BMJ; 1992.
3. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1253–1258.
4. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Cox M, Young S, Goldblatt J, Landau LI, Le Souef PN. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:921–927.
5. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton R. A longitudinal, population based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414–1422.
6. Grol MH, Postma DS, Vonk JM, Schouten JP, Rijcken B, Koeter GH, Gerritsen J. Risk factors from childhood to adulthood for bronchial responsiveness at age 32–42 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:150–156.
7. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, Jeffery PK. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:858–864.
8. Bonikos DS, Bensch KG, Northway WH Jr. Oxygen toxicity in the newborn. The effect of chronic continuous 100 percent oxygen exposure on the lungs of newborn mice. *Am J Pathol* 1976;85:623–650.
9. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007;375:1946–1955.
10. Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, de Marco R, Norbäck D, Raheerison C, Villani S, Wist M, Svanes K, Antó JM. *Thorax* 2010;65:140–120.

Η Συχνότητα της Νεογνικής Υποασβεστιαμίας σε Τελειόμηνα Νεογνά με Σοβαρή Περιγεννητική Ασφυξία

Prevalence of Neonatal Hypocalcaemia among Full-Term Infants with Severe Birth Asphyxia

ABSTRACT

Prevalence of Neonatal Hypocalcaemia among Full-Term Infants with Severe Birth Asphyxia

Alphonsus N. Onyiriuka

Department of Child Health, University of Benin Teaching Hospital, PMB 1111, Benin City, Nigeria

Background: Although neonates with severe birth asphyxia are known to be at increased risk of early-onset hypocalcaemia, the magnitude of the problem is not well documented. **Objective:** To determine the prevalence of early-onset hypocalcaemia in severely asphyxiated neonates. **Methods:** In this case-control study, conducted at St Philomena Catholic Hospital (SPCH), Benin City, Nigeria, the total serum calcium concentrations of 31 full-term neonates with 1-minute Apgar score of 3 or less were measured using the O-cresolphthalein complexone method and the results were compared with those of their counterparts with 1-minute Apgar score of 7 and above. The total serum calcium concentration of severely asphyxiated neonates who received sodium bicarbonate therapy during resuscitation was compared with those of their counterparts who did not receive sodium bicarbonate therapy. All the study neonates (both the asphyxiated and the non-asphyxiated) were examined, at least, twice daily in the first 48 hours of life and their clinical findings were documented. **Results:** Overall prevalence of early-onset neonatal hypocalcaemia (total serum calcium < 1.75 mmol/L) among asphyxiated neonates was 22.6%. Mean total serum calcium at the ages of 12, 24 and 48 hours were significantly lower among asphyxiated compared to non-asphyxiated neonates ($p < 0.001$). The overall mean serum calcium concentrations were 1.68 ± 0.06 mmol/L (range 1.65 – 1.70 mmol/L) and 1.74 ± 0.07 mmol/L (range 1.72 – 1.77 mmol/L) in neonates treated with bicarbonate and those without bicarbonate therapy respectively ($p < 0.01$). Asphyxiated neonates with normal total serum calcium concentrations at the age of 12 and 24 hours maintained this normocalcaemia at the age of 48 hours. **Conclusions:** Hypocalcaemia was common in the first 48 hours of life among asphyxiated neonates, particularly if they received bicarbonate therapy during resuscitation. Asphyxiated neonates whose serum calcium concentration were normal at the age of 12 hours are less likely to develop hypocalcaemia thereafter. [*Ach Iatr* 2011;30:99-104]

Key words: Birth asphyxia, Bicarbonate therapy, Neonatal hypocalcaemia

Correspondence: Alphonsus N. Onyiriuka

Department of Child Health, University of Benin Teaching Hospital, PMB 1111,
Benin City, Nigeria

e-mail: alpndiony@yahoo.com & didiruka@gmail.com

Submitted: 14-3-11, Revision accepted: 9-5-11

Dr Alphonsus N. Onyiriuka

Department of Child Health
University of Benin Teaching Hospital
Benin City, Nigeria

Αλληλογραφία:

Alphonsus N. Onyiriuka
Τμήμα Υγείας του Παιδιού,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Benin,
Πόλη Benin PMB 1111, Νιγηρία
e-mail: alpndiony@yahoo.com
& didiruka@gmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Αν και τα νεογνά με σοβαρή περιγεννητική ασφυξία είναι γνωστό ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πρώιμης υπασβεστιαμίας, το μέγεθος του προβλήματος δεν είναι καλά τεκμηριωμένο. Σκοπός της μελέτης μας ήταν να μελετηθεί η συχνότητα εμφάνισης της πρώιμης υπασβεστιαμίας σε νεογνά με σοβαρή περιγεννητική ασφυξία.

Μέθοδοι: Στην παρούσα μελέτη με ομάδα ελέγχου, που διεξήχθη στο St Philomena Catholic Hospital (SPCH), στην πόλη Μπενίν της Νιγηρίας, μετρήθηκε με τη χρήση της μεθόδου O-cresulphthalein complexone η συνολική συγκέντρωση ασβεστίου στον ορό σε 31 τελειόμηνα νεογνά με σκορ Apgar, στο ένα λεπτό, 3 ή λιγότερο και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με εκείνα της ομάδας ελέγχου, νεογνών με σκορ Apgar στο ένα λεπτό από 7 και πάνω. Η συνολική συγκέντρωση του ασβεστίου στον ορό των νεογνών με σοβαρή περιγεννητική ασφυξία που έλαβαν διττανθρακικό νάτριο ως θεραπεία κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης συγκρίθηκε με εκείνη των νεογνών που δεν έλαβαν διττανθρακικό νάτριο. Όλα τα νεογνά της μελέτης (με ή χωρίς περιγεννητική ασφυξία) εξετάστηκαν τουλάχιστον δύο φορές την ημέρα κατά τις πρώτες 48 ώρες της ζωής και τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης καταγράφηκαν.

Αποτελέσματα: Η συνολική συχνότητα της πρώιμης νεογνικής υπασβεστιαμίας (τιμή ολικού ασβεστίου στον ορό $<1,75$ mmol / L) νεογνών με σοβαρή περιγεννητική ασφυξία ήταν 22,6%. Η μέση τιμή του ολικού ασβεστίου στον ορό στην ηλικία των 12, 24 και 48 ωρών ήταν σημαντικά χαμηλότερη στα νεογνά με περιγεννητική ασφυξία σε σύγκριση με τα νεογνά που δεν είχαν περιγεννητική ασφυξία ($p < 0,001$). Η συνολική μέση συγκέντρωση του ασβεστίου στον ορό ήταν $1,68 \pm 0,06$ mmol / L (εύρος 1,65 – 1,70 mmol / L) και $1,74 \pm 0,07$ mmol / L (εύρος 1,74 – 1,77 mmol / L) σε νεογνά που έλαβαν ή όχι θεραπεία με διττανθρακικά, αντίστοιχα ($p < 0,01$). Νεογνά με περιγεννητική ασφυξία και φυσιολογική συγκέντρωση ολικού ασβεστίου στον ορό στην ηλικία των 12 και 24 ώρες διατήρησαν φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου στην ηλικία των 48 ωρών.

Συμπεράσματα: Η εμφάνιση υπασβεστιαμίας είναι συχνή στις πρώτες 48 ώρες της ζωής του σε νεογνά με περιγεννητική ασφυξία, ιδιαίτερα εάν έχουν χορηγηθεί διττανθρακικά κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης. Νεογνά με περιγεννητική ασφυξία και φυσιολογική συγκέντρωση ασβεστίου στον ορό στην ηλικία των 12 ωρών έχουν μικρότερες πιθανότητες ανάπτυξης υπασβεστιαμίας στη συνέχεια. [Αρχ Ιατρ 2011;99-104]

Λέξεις κλειδιά: Περιγεννητική ασφυξία, Θεραπεία με διττανθρακικά, Νεογνική υπασβεστιαμία

INTRODUCTION

Early-onset neonatal hypocalcaemia (hypocalcaemia occurring within the first 48 – 72 hours of life)^{1,2} accounts for 95% of all cases of neonatal hypocalcaemia.³ It is related to the abrupt cessation of transplacental supply of calcium from the mother to the foetus. The healthy term infant experiences a physiological nadir in

serum calcium between the age of 24 and 48 hours after which normal serum calcium levels are regained.^{4,5} This normal pattern may be exacerbated with the nadir dropping to hypocalcaemic levels in neonates who have suffered severe birth asphyxia.^{3,4} Neonatal hypocalcaemia is defined as total serum calcium concentration less than 1.75 mmol/L.⁶

The pathogenetic mechanism by which birth asphyxia causes hypocalcaemia is poorly understood. However, it has been speculated that delayed introduction of feeds, increased calcitonin production, increased endogenous phosphate load, transient functional hypoparathyroidism, target organ unresponsiveness and sodium bicarbonate therapy may play a role.^{2, 5, 7} Of the total serum calcium, 40% is protein-bound, 10% is complexed with anions, such as citrate, sulphate, bicarbonate, phosphate and lactate and 50% is the free or ionized physiologically active form.^{2, 4} Changes in plasma protein concentration alter the total serum calcium concentration in the same direction as the protein concentration.⁴ In neonates, it is unlikely that a change in the concentration of plasma protein that will significantly affect the total serum calcium concentration can occur in less than one week after birth.⁸

Information on the overall prevalence of neonatal hypocalcaemia is scarce in Nigeria, especially as it relates to birth asphyxia. Tsang et al,^{9, 10} in two separate studies reported a prevalence of 37.6% for preterm infants and 14.3% for infants with birth asphyxia. In a retrospective study in Benin City, Omene and Diejomaoh¹¹ reported a prevalence of 9.4% among their asphyxiated neonates. In that study, they did not state the method used in measuring total serum calcium concentration. Early-onset neonatal hypocalcaemia is often asymptomatic.⁷ When symptoms and signs are present, they tend to be non-specific and mimic many other neonatal disorders such as hypoglycaemia, hypomagnesaemia, septicemia, opiate withdrawal syndrome, and anoxic brain injury.^{12, 13} From the foregoing, it is obvious that there is a need for mandatory serum calcium determination in high-risk neonates to improve their perinatal health. Indeed, Speidel et al⁴ recommended that serum calcium concentration should be determined in all neonates with encephalopathy. However, routine sampling may not be feasible in resource-limited countries. In Nigeria, birth asphyxia still remains a major cause of neonatal death and childhood disability. National estimates indicate that birth asphyxia is the commonest cause of neonatal mortality, accounting for 26% of all cases.¹⁴ For each asphyxia-related neonatal death, many more neonates are left with permanent disabilities. A study from a secondary health-care facility in Nigeria reported a birth asphyxia prevalence of 84 per 1000 live-births and accounted for 20.9% of all admissions into their neonatal unit with a case fatality rate of 15.7%.¹⁵ The present study sought to determine the pre-

valence of early-onset neonatal hypocalcaemia among asphyxiated neonates seen in a secondary health-care institution. This will highlight the magnitude of the problem and the need to be alert towards its occurrence.

MATERIAL AND METHOD

The study population consisted of full-term neonates with severe birth asphyxia (1-minute Apgar score of 3 or less) delivered at St. Philomena Catholic Hospital (SPCH), Benin City between 1st June 2007 and 31st May, 2008. The control group was made up of full-term neonates with 1-minute Apgar Score of 7 or more delivered in the same hospital during the same period. Birthweights of neonates in both groups were appropriate for gestational ages. The study protocol was approved by the hospital authority and an informed consent was obtained from each of the mothers. Exclusion criteria included: (i) death within 48 hours of age; (ii) infants of diabetic mother; (iii) infants who required exchange blood transfusion; (iv) infants on frusemide (lasix) and (v) admission after age of 48 hours. Using O-cresolphthalein Complexone Method of Baginski et al,¹⁶ serial total serum calcium concentration were determined at 12, 24 and 48 hours of age. Thus, three samples per subject was analysed for total serum calcium. To avoid venous stasis and eliminate artefactual haemoconcentration, blood sample was collected (without applying a tourniquet) using the open-ended needle method recommended by Wilkinson and Calvert.¹⁷ Each of the blood samples was processed within 24 hours of collection. Infants with two sequential total serum calcium values less than 1.75 mmol/L were considered to have significant hypocalcaemia and were treated with intravenous or oral calcium gluconate. No calcium supplement was given before the first serum calcium measurement. The corresponding serum albumin concentration was determined for each blood sample used for serum calcium measurement. Maternal age and parity as well as the infants' birthweight were recorded. Whether or not sodium bicarbonate was administered during resuscitation was noted. Both groups of neonates were examined, at least, twice daily in the first 48 hours of life and the findings were documented. Neonates with 1-minute Apgar score of 6 and below were deemed to have had birth asphyxia. Student's *t* test was used in assessing the significance of the results which was set at $p < 0.05$.

RESULTS

One hundred and twenty nine (9.5%) of 1,364 live-births

had 1– minute Apgar score of 6 or less. Of the 129 infants, 38 (29.5%) had 1– minute Apgar score of 3 or less (severe birth asphyxia) and they constituted the study population. More males (61.1%) than females (38.9%) suffered severe birth asphyxia with a ratio of 1.6:1. Seven (18.4%) of the 38 severely asphyxiated babies died within the first 48 hours of life. Four out of the 7 deaths had bicarbonate therapy and low serum calcium concentration at 12 and/or 24 hours before their death. The mean maternal age of severely asphyxiated and non–asphyxiated infants, was 24.2 ± 0.9 years (95% confidence interval, CI = 23.9 – 24.5) versus 24.8 ± 0.7 years (95% CI = 26.4 – 25.0) $p < 0.05$ respectively. The mean maternal pa-

Table 1. Maternal characteristics of study infants

Maternal characteristics	Asphyxiated infants No (%)	Non–asphyxiated infants No (%)
Maternal age (years)		
< 20	3 (9.6)	2 (5.2)
20 – 34	20 (64.5)	31 (81.6)
> 35	6 (19.4)	5 (13.2)
Unknown	2 (6.5)	0 (0)
Total	31 (100.0)	38 (100.0)
Maternal parity		
0	8 (25.8)	4 (10.5)
1 – 4	17 (54.8)	23 (73.7)
>5	6 (19.4)	5 (15.8)
Total	31 (100.0)	38 (100.0)
Mode of delivery		
Caesarean section	9 (29.0)	7 (18.4)
Vaginal	22 (71.0)	31 (81.6)
Total	31 (100.0)	38 (100.0)

Mean birthweight of severely asphyxiated and non–asphyxiated infants was 3.25 ± 0.54 kg versus 3.30 ± 0.33 kg $p > 0.05$ respectively. Seven out of 31 (22.6%) of asphyxiated neonates and three out of 38 (7.9%) of control neonates had hypocalcaemia with an odd ratio of 2.7 (95% CI = 0.90 – 2.91). As shown in Table 2, total serum calcium concentrations at the ages of 12, 24 and 48 hours were significantly lower in asphyxiated neonates compared to non–asphyxiated neonates, with lowest value at age of 24 hours ($p < 0.001$).

rity was 2.9 ± 1.1 (95% CI = 2.5 – 3.3) for severely asphyxiated infants and 2.3 ± 1.4 (95% CI = 1.8 – 2.8) for non–asphyxiated infants $p > 0.05$. Comparing total duration of labour in mothers of infants with severe birth asphyxia and those whose infants did not have birth asphyxia, it was 8.2 ± 1.2 hours (95% CI = 7.8 – 8.6) versus 6.9 ± 0.8 hours (95% CI = 6.6 – 7.2); $p < 0.01$. Further details on maternal characteristics are shown in Table I.

The mean overall serum calcium concentrations were 1.68 ± 0.06 mmol/L (range 1.65 – 1.70 mmol/L) and 1.74 ± 0.07 mmol/L (range 1.72 – 1.77 mmol/L) among neonates treated with bicarbonate and those without bicarbonate therapy respectively ($p < 0.01$).

Table 2. Mean total serum calcium concentration in asphyxiated and non–asphyxiated infants.

Age of infant	Mean total serum calcium in mmol/L		p–value
	Asphyxiated infants	Non–asphyxiated infants	
At 12 hours	1.80 ± 0.06	2.08 ± 0.07	<0.001
At 24 hours	1.72 ± 0.05	2.04 ± 0.06	<0.001
At 48 hours	1.74 ± 0.05	2.07 ± 0.06	<0.001

Asphyxiated neonates with normal mean serum calcium at the age of 12 hours are less likely to develop hypocalcaemia thereafter (Table 3).

Table 3. Mean serum calcium concentrations (mmol/L) of asphyxiated neonates with normal and low values.

Age of neonate with asphyxia	Mean serum calcium conc (normal values)	Mean serum calcium conc (low values)
At 12 hours	1.85 ± 0.0	1.65 ± 0.04
At 24 hours	1.82 ± 0.05	1.65 ± 0.07
At 48 hours	1.83 ± 0.06	1.70 ± 0.06

The mean total serum calcium concentration of the 9 asphyxiated neonates who received sodium bicarbonate therapy was significantly lower than that of their counterpart who did not receive bicarbonate therapy (Table 4).

Table 4. Comparison of mean serum calcium concentration (mmol/L) in neonates treated with bicarbonate and those without bicarbonate therapy.

Age of neonate	Neonates with bicarbonate therapy n=9	Neonates without bicarbonate therapy n=22	p-value
At 12 hours	1.65 ± 0.04	1.74 ± 0.06	0.001
At 24 hours	1.65 ± 0.07	1.73 ± 0.06	0.001
At 48 hours	1.70 ± 0.06	1.78 ± 0.07	0.001

The mean serum albumin levels were 35.6 g/L (range 34.8 – 51.5g/L) and 35.8 g/L (range 36.1 – 52.6g/L) in asphyxiated and non-asphyxiated neonates respectively. As shown in Table 5, the leading clinical manifestations associated with hypocalcaemia in infants with birth asphyxia was convulsion. Carpopedal spasm was not a prominent sign.

Table 5. Clinical manifestations in 7 infants with severe birth asphyxia and hypocalcaemia.

Clinical manifestations	Asphyxiated hypocalcaemic infants(n=7)	Non-asphyxiated hypocalcaemic infants (n=3)
Convulsion	4.(57.1)	1 (33.3)
High-pitched cry	3 (42.9)	0 (0)
Twitching of extremities	3 (42.9)	0 (0)
Hypertonia	3 (42.9)	1 (33.3)
Jitteriness	2 (28.6)	2 (66.7)
Carpopedal spasm	1 (14.3)	3 (100.0)

Figures in parentheses are percentages. Some infants had more than one of these clinical manifestations.

DISCUSSION

In this study, the overall prevalence (22.6%) of early-onset neonatal hypocalcaemia among neonates with birth asphyxia was three times higher than that reported by Omene and Diejomaoh¹¹ among their asphyxiated neonates. Their lower prevalence may be accounted for by the retrospective nature of their study and the fact that

serum calcium was not measured in all their study population. In this regard, some case records may be missing and some neonates with hypocalcaemia may also be missed, leading to the lower prevalence reported in that study.

Data from the present study showed that neonates with 1-minute Apgar scores of 3 or less had significantly lower mean total serum calcium concentration than their counterparts with 1-minute Apgar scores of 7 or more. Tsang et al¹⁰ have reported similar findings. This implies that birth asphyxia plays a separate role in early neonatal calcium homeostasis.

In this study, asphyxiated neonates whose serum calcium concentration were found to be normal at the age of 12 hours maintained normal calcium concentration at the age of 48 hours. The clinical implication is that asphyxiated neonates whose total serum calcium at the age of 12 hours are normal are less likely to develop hypocalcaemia at the age of 48 hours.

Asphyxiated neonates who had sodium bicarbonate therapy during resuscitation tended to have significantly lower serum calcium concentration compared to their counterparts who did not have sodium bicarbonate therapy. Similar finding has been reported by Tsang et al.¹⁰ The adverse effect of bicarbonate therapy on serum calcium concentration reported in present study is reinforced by the reports of previous studies which concluded that bicarbonate administration during resuscitation is not only useless, but also, detrimental to the asphyxiated neonate.^{18, 19} Administration of sodium bicarbonate to correct acidosis is believed to be associated with movement of calcium from blood to bone, resulting in hypocalcaemia.²⁰

In this study, the leading sign associated with hypocalcaemia in asphyxiated neonates was convulsion. It is worthy of note that carpopedal spasm was not a prominent physical sign among the hypocalcaemic neonates who suffered birth asphyxia.

Some limitations of the present study must be considered. Firstly, the use of Apgar score in defining birth asphyxia. The Apgar Scoring System,²¹ though very useful in the measurement of birth asphyxia, has its shortcomings in that it does not fully define birth asphyxia.^{22, 23} It is known that factors (maternal medication) other than asphyxia may affect the Apgar score of an infant. However, in the review by Addy²⁴ he noted that Apgar score was the basis of many papers on the outcome of birth asphyxia, justifying its use in the present study. Secondly, our inability to measure directly ionized serum

calcium concentration and blood gases. This was due to lack of facility for their determination in our hospital. Future study will take this into consideration. Despite these limitations, the study gave an insight into the prevalence of the early-onset neonatal hypocalcaemia.

In conclusion, hypocalcaemia was common among asphyxiated neonates, particularly if they received bicarbonate therapy during resuscitation. Asphyxiated neonates whose serum calcium concentrations were normal at the age of 12 hours were less likely to develop hypocalcaemia thereafter.

ACKNOWLEDGEMENT

I am grateful to Drs O. Peters, K. Eki-Idoko, P. Omo-Idonijie and Senior Nursing Sister R. Igbinosa for their participation and contribution to the care of the patients used in this study. I also thank Mrs C. Iheagwara, the Medical Laboratory Scientist for working on the blood samples.

REFERENCES

1. Thilo EH, Rosenberg AA. The newborn infant In: Hay WW Jr, Levin MH, Deterding RR (eds). *Current Diagnosis and Treatment in Pediatrics*. 20th edn New York, McGraw Hill, 2011;1–63.
2. Sheldon RE, Venkataraman PS. Tetany. In: Nelson NM (ed) *Current Therapy in Neonatal-Perinatal Medicine*. Philadelphia, BC Decker Inc. 1990;364–366.
3. Rennie JM, Robertson NRC. *A Manual of Neonatal Intensive Care* 4th edn London, Arnold Publishers Limited, 2002;28–32.
4. Speidel B, Fleming P, Henderson J, Leaf A, Marlow N, Russell G, Dunn P. *A Neonatal Vade Mecum*. 3rd edn. London, Arnold Publishers Limited, 1998;282–283.
5. Salle BL, Delvin E, Glorieux F, David L. Human neonatal hypocalcaemia. *Biol Neonate* 1990;58:22–31.
6. Gowen CW Jr. Fetal and neonatal medicine. In: Kliegman RM, Marcandante KJ, Jenson HB, Behrman RE (eds). *Nelson Essentials of Pediatrics*. 5th edn. New Delhi, Elsevier Publishers Limited, 2006;271–335.
7. Zilva JF, Pannall PR, Mayne PD. *Clinical Chemistry in Diagnosis and Treatment*. 5th edn London: Edward Arnold, 1987;454–461.
8. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal F. Calcium disorders (Hypocalcemia, Hypercalcemia). In: Gomella TL (ed). *Neonatology: Management, Procedures, On-call Problems, Diseases and Drugs*. 6th edn New York, McGraw Hill, 2009;423–428.
9. Jain A, Agarwal R, Sankar MJ, Deorari A, Paul VK. Hypocalcemia in the newborn. *Indian J Pediatr* 2010;77:1123–1128.
10. Tsang RC, Chen I, Hayes W, Atkinson W, Akherton H, Edward N. Neonatal hypocalcaemia in infants with birth asphyxia. *J Pediatr* 1974;84:428–433.
11. Omene JA, Diejomaoh FME. Analysis of 226 asphyxiated new born infants at the University of Benin Teaching Hospital, Benin City (1974–1976). *Nig J Paediatr* 1978;5:25–29.
12. Hochberg Z. Hypocalcaemia: Neonatal hypocalcaemia. In: Hochberg Z(ed). *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*. Basel: Karger (Publishers), 1999; 68–69.
13. Minouni F, Tsang RC. Neonatal hypocalcaemia: To treat or not to treat. *J Am Coll Nutr* 1994;13:408–415
14. Federal Ministry of Health, Nigeria. *Saving newborn lives in Nigeria: Newborn health in the context of the Integrated Maternal, Newborn and Child Health Strategy*, Abuja: Federal Ministry of Health, Save the Children, ACCESS;2009.
15. Onyiriuka AN. Birth asphyxia in a mission hospital in Benin City, Nigeria. *Trop J Obstet Gynaecol* 2006; 23:34–39.
16. Baginski EX, Marie SS, Clark WL, Zak B. Microdetermination of serum calcium. *Clin Chim Acta* 1973; 46: 49–54.
17. Wilkinson A, Calvert SA. Procedures. In: Rennie JM, Robertson WRC (eds) *Textbook of Neonatology*. 3rd edn Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992;1167–1191.
18. Aschner JL, Poland RL. Bicarbonate: Basically a useless therapy. *Pediatrics* 2008;122:831–835.
19. Jajoo D, Kumar A, Shankar R, Bhargava V. Effects of birth asphyxia on serum calcium levels in neonates. *Indian J Pediatr* 1995;62:455–459.
20. Raisz LG. Physiologic-pharmacologic regulation of bone resorption. *N Engl J Med* 1970, 282:909–914.
21. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anaesth Analgesia* 1953; 32: 260–267.
22. Ibe BC. Birth asphyxia and Apgar Score – A review. *Nig Med Pract* 1990;20:111–113.
23. Sykes G, Molloy P, Johnson P. Do Apgar scores indicate asphyxia? *Lancet* 1982;1:494–496.
24. Addy DP. Birth asphyxia. *BMJ* 1982; 284:1288–1289.

*Επιδημιολογία των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων
στην περιοχή της Νοτιοδυτικής Ελλάδας
κατά την περίοδο 1990–2009*

*Epidemiology of myelodysplastic syndromes in the area
of Southwestern Greece during the period 1990–2009*

ABSTRACT

*Epidemiology of myelodysplastic syndromes in the area of Southwestern Greece
during the period 1990–2009*

*Christina Avgerinou^{1,2}, Yannis Alamanos², Alexandra Kouraklis¹, Ioannis Tavernarakis¹, Panagiotis Zikos³,
Anthi Aktypi⁴, Panagiotis Kaiafas⁵, Christos Raptis⁶, Marina Karakantza¹, Nicholas Zoumbos¹, Argyris Symeonidis¹*

¹Hematology Division, Department of Internal Medicine, University of Patras Medical School

²Department of Public Health, University of Patras Medical School

³Department of Hematology, “St Andrew” General Hospital of Patras

⁴Department of Hematology, “Olympion” Hospital, Patras

⁵Thalassemia and Hemoglobinopathies’ Unit, General Hospital of Agrinio

⁶Department of Internal Medicine, General Hospital of Mesolonghi

Introduction: The aim of the present study was to describe demographic and clinical features of patients diagnosed with myelodysplastic syndromes (MDS) in the area of Southwestern Greece during the period 1990–2009, to study disease course, evolution and survival of the patients and to assess estimates for the incidence and prevalence of MDS in the population of the area during the last 20 years. **Methods:** We retrieved and registered medical records and electronic databases of all patients who were diagnosed with MDS between January 1, 1990 and December 31, 2009 in the area of Southwestern Greece, and particularly at the University Hospital of Patras, at “St Andrew” General Hospital of Patras, at “Olympion” Hospital and at the General Hospital of Mesolonghi. We performed analysis of demographic and clinical data, as well as survival analysis. We finally estimated mean annual incidence and prevalence rates of MDS in the area. **Results:** A total of 800 patients were diagnosed with various types of MDS during the period 1990–2009 (568 men and 232 women, male:female ratio 2.45:1). The mean age

at diagnosis was 73.2 ± 19.1 years (range 15–94). The majority of patients were farmers (44%) and residents of rural areas (53%). The distribution according to FAB classification was as follows: RA 291 patients (36%), RARS 78 (10%), RAEB 250 (31%), RAEB–T 37 (5%), CMML 120 (15%), unclassified MDS 22 and unknown 2 (all together 3%). The distribution according to WHO classification was available in 717 patients and was as follows: RA 146 (20%), Del(5q): 9 (1%), RARS 50 (7%), RCMD 103 (14%), RCMD–RS 21 (3%), RAEB–1 127 (18%), RAEB–2 101 (14%), CMML–D 43 (6%), CMML–P 52 (7%), other hybrid MDS/MPD 18 (3%), unclassified 10 (1%), AML 37 (5%). Karyotype was available in 469 patients and it was normal in 296 (63%). Mean overall survival was 37.9 months (95% CI 33.8–41.9) and median overall survival was 21 months (95% CI 18.4–23.6). The most common cause of death was acute leukemia (54%). The prevalence of MDS in the prefectures of Achaia, Ilia, Etolia and Akarnania on 31st December 2009 was 0.0227% or 22.7 per 100,000 inhabitants aged above 14 years old. The crude mean annual incidence rate of MDS in the prefectures of Achaia, Ilia, Etolia and Akarnania during the period 1990–2009 was 5.6 per 100,000 inhabitants aged above 14 years old. The incidence of MDS was highest in the rural areas of Achaia (7.3/100,000) and lowest in the urban areas of Etolia and Akarnania (2.4/100,000). Age-standardised mean annual incidence rate was 5.1/100,000 in rural areas and 4.9/100,000 in urban areas and their ratio (CMF) was 1.04 (95% CI 0.70–1.52). Finally, we observed an increasing trend in the frequency of MDS throughout the study period, with the incidence rate of MDS varying from 4.1 per 100,000 during 1990–1994 to 6.5 per 100,000 during 2005–2009. **Conclusion:** We found an increased incidence of MDS in the area of Southwestern Greece and particularly in its rural areas, but this finding was not repeated after age-standardisation. However, the incidence of MDS appears to have an increasing trend. This finding could be attributed to better diagnostic tools, but it may also reflect a truly increasing incidence. Further research by methods of analytical epidemiology (case-control studies) is needed to investigate the role of potential etiologic factors in the pathogenesis of MDS. [Ach Iatr 2011;30:105-124]

Key words: Epidemiology, Myelodysplastic syndromes, Incidence, Prevalence, Survival, Southwestern Greece.

Correspondence: Christina Avgerinou
Kleanthous 3, Acharnes 13671, Greece,
Tel.: +30 6936285343, +30 2102313866, e-mail: avgerinouchristina@hotmail.com

Submitted 20–1–11, Revision accepted 4–4–11

Χριστίνα Αυγερινού^{1,2}
 Ιωάννης Αλαμάνος²
 Αλεξάνδρα Κουράκλη¹
 Ιωάννης Ταβερναράκης¹
 Παναγιώτης Ζήκος³
 Ανθή Ακτύπη⁴
 Παναγιώτης Καϊάφας⁵
 Χρήστος Ράπτης⁶
 Μαρίνα Καρακάντζα¹
 Νικόλαος Ζούμπος¹
 Αργύρης Συμεωνίδης¹

¹ Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών, ΠΓΝΠ

² Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

³ Αιματολογικό Τμήμα Νοσοκομείου «Άγιος Ανδρέας», Πάτρα

⁴ Αιματολογικό Τμήμα Νοσοκομείου «Ολύμπιον», Πάτρα

⁵ Μονάδα Μεσογειακής Αναμίας, Γενικό Νοσοκομείο Αγρινίου

⁶ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Μεσολογγίου «Χατζηκώστα»

Αλληλογραφία:

Αυγερινού Χριστίνα

Κλεάνθους 3, Αχαρνές 13671

Τηλέφωνο: 6936285343, 2102313866

e-mail: avgerinouchristina@hotmail.com

avgerchr@upatras.gr

Υποβλήθηκε 20-1-11

Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 4-4-11

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να περιγραφούν τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που διαγνώστηκαν να πάσχουν από πρωτοπαθές μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ) στην περιοχή της Νοτιοδυτικής Ελλάδας κατά την περίοδο 1990–2009, να μελετηθεί η επιβίωσή τους και να υπολογιστούν οι επιδημιολογικοί δείκτες για τα ΜΔΣ στην περιοχή τα τελευταία 20 έτη.

Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση όλων των ιατρικών φακέλων και ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων ασθενών με ΜΔΣ που διαγνώστηκαν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, στο Νοσοκομείο «Άγιος Ανδρέας», στο Νοσοκομείο «Ολύμπιον» και στο Νοσοκομείο Μεσολογγίου και καταγράψαμε όλους τους ασθενείς ηλικίας άνω των 14 ετών που διαγνώστηκαν με ΜΔΣ από 1/1/1990 έως και 31/12/2009. Διενεργήθηκα ανάλυση των δημογραφικών χαρακτηριστικών και των κλινικών δεδομένων των ασθενών καθώς επίσης και ανάλυση επιβίωσης. Τέλος υπολογίστηκε η μέση ετήσια επίπτωση και ο επιπολασμός των ΜΔΣ στην περιοχή.

Αποτελέσματα: Συνολικά 800 άτομα διαγνώστηκαν με ΜΔΣ κατά την περίοδο 1990–2009 (568 άνδρες και 232 γυναίκες, αναλογία άνδρες:γυναίκες=2,45:1). Η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν 73,2±19,1 έτη (εύρος 15–94). Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν αγρότες (44%) και κάτοικοι αγροτικών περιοχών (53%). Η κατανομή κατά FAB ήταν ως εξής: RA 291 ασθενείς (36%), RARS 78 (10%), RAEB 250 (31%), RAEB-T 37 (5%), CMML 120 (15%), αταξινόμητο ΜΔΣ 22 και άγνωστο 2 (μαζί 3%). Η ταξινόμηση κατά WHO ήταν γνωστή σε 717 ασθενείς: RA 146 (20%), Del(5q): 9 (1%), RARS 50 (7%), RCMD 103 (14%), RCMD-RS 21 (3%), RAEB-1 127 (18%), RAEB-2 101 (14%), CMML-D 43 (6%), CMML-P 52 (7%), Άλλο υβριδικό MDS/MPD 18 (3%), Αταξινόμητο 10 (1%), AML 37 (5%). Καρύοτυπος υπήρχε σε 469 ασθενείς και ήταν φυσιολογικός σε 296 (63%). Η μέση επιβίωση ήταν 37,9 μήνες (95% CI 33,8–41,9), η διάμεση επιβίωση 21 μήνες (95% CI 18,4–23,6) και η συχνότερη αιτία θανάτου η οξεία λευχαιμία (54%). Ο επιπολασμός των ΜΔΣ στους νομούς Αχαΐας, Ηλείας και Αιτωλοακαρνανίας στις 31/12/2009 υπολογίστηκε ίσος με 0,0227% ή 22,7 ανά 100.000 ατόμων >14 ετών και η αδρή μέση ετήσια επίπτωση ΜΔΣ στον πληθυσμό άνω των 14 ετών στους ίδιους νομούς κατά τη χρονική περίοδο 1990–2009 ήταν 5,6 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού >14 ετών. Η επίπτωση των ΜΔΣ βρέθηκε υψηλότερη στις αγροτικές περιοχές της Αχαΐας (7,3/100.000) και χαμηλότερη στις αστικές περιοχές της Αιτωλοακαρνανίας (2,4/100.000). Η προτυποποιημένη κατά ηλικία μέση ετήσια επίπτωση στις αγροτικές περιοχές ήταν 5,1/100.000, στις αστικές περιοχές 4,9/100.000 και ο λόγος τους CMF=1.04 (95% CI 0.70–1.52). Τέλος διαπιστώθηκε μια αυξητική τάση στην επίπτωση των ΜΔΣ από 4,1/100.000 κατά την περίοδο 1990–1994 έως 6,5/100.000 κατά την περίοδο 2005–2009.

Συμπέρασμα: Διαπιστώθηκε αυξημένη επίπτωση ΜΔΣ στην περιοχή της Νοτιοδυτικής Ελλάδας και ιδιαίτερα στις αγροτικές περιοχές, αλλά το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε μετά από προτυποποίηση κατά ηλικία. Η επίπτωση των ΜΔΣ φαίνεται να παρουσιάζει μια διαχρονική αυξητική τάση, που μπορεί να αποδοθεί είτε σε βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων είτε να αποτελεί μια πραγματική αύξηση. Συνεπώς απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση με προοπτικές μελέτες τύπου ασθενών–μαρτύρων, με στόχο τη διερεύνηση πιθανών αιτιολογικών παραγόντων. [Αχ Ιατρ 2011;30:105-124]

Λέξεις Κλειδιά: Επιδημιολογία, Επίπτωση, Επιπολασμός, Επιβίωση, Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, Νοτιοδυτική Ελλάδα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) είναι μία ετερογενής ομάδα επίκτητων κλωνικών διαταραχών του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου, που χαρακτηρίζονται από αναποτελεσματική αιμοποίηση στον μυελό των οστών, κυτταροπενίες στο περιφερικό αίμα και αυξημένο κίνδυνο για εκτροπή σε οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ).

Τα ΜΔΣ διακρίνονται σε πρωτοπαθή (de novo) ΜΔΣ, η αιτιολογία των οποίων παραμένει άγνωστη, και σε δευτεροπαθή ΜΔΣ, που εμφανίζονται μετά από έκθεση σε αποδεδειγμένους βλαπτικούς παράγοντες, όπως είναι η ιονίζουσα ακτινοβολία, τοξικές χημικές ουσίες (π.χ. βενζόλιο) και χημειοθεραπευτικά φάρμακα (κυρίως αλκυλιούστες παράγοντες και αναστολείς τοποϊσομερασών).

Η ακριβής επίπτωση των ΜΔΣ παγκοσμίως δεν είναι γνωστή και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι σε αρκετές περιπτώσεις οι κλινικές αυτές οντότητες υποδιαγιγνώσκονται ή διαγιγνώσκονται εσφαλμένα ως άλλα νοσήματα.¹ Εξάλλου η επίπτωση φαίνεται να ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και αυτό μπορεί να αποδοθεί τόσο σε παράγοντες που αφορούν το επάγγελμα και τον τρόπο ζωής όσο και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες.² Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε άλλες χώρες η μέση ετήσια επίπτωση των ΜΔΣ έχει υπολογιστεί ότι κυμαίνεται ευρέως, από 1 ανά 100.000 κατοίκους στην

Ιαπωνία³ έως 12,6 ανά 100.000 στο Bournemouth, στο Ηνωμένο Βασίλειο.⁴ Από όσο γνωρίζουμε, μέχρι σήμερα δεν έχουν δημοσιευτεί επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με την επίπτωση ή άλλους επιδημιολογικούς δείκτες των ΜΔΣ στην Ελλάδα.

Για την ταξινόμηση των ΜΔΣ αρχικά και μέχρι τις αρχές της τρέχουσας δεκαετίας χρησιμοποιείτο ευρέως το σύστημα ταξινόμησης κατά FAB (French–American–British), βάσει του οποίου διακρίνονται 5 υποκατηγορίες: η ανθεκτική αναιμία (RA), η ανθεκτική αναιμία με δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες (RARS), η ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (RAEB), η ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μεταμόρφωση (RAEB–T) και η χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (CMML).⁵ Τα χαρακτηριστικά ευρήματα στο μυελό των οστών και στο περιφερικό αίμα για την κάθε υποκατηγορία ΜΔΣ στο σύστημα ταξινόμησης FAB παρατίθενται στον πίνακα 1.

Το έτος 2000 προτάθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ένα νεότερο και περισσότερο βελτιωμένο σύστημα ταξινόμησης, που αποτελεί την ταξινόμηση κατά WHO⁶ και το οποίο παρουσιάζεται στον πίνακα 2. Με βάση αυτό το σύστημα ταξινόμησης η κατηγορία RAEB–T κατά FAB δεν θεωρείται πλέον ΜΔΣ αλλά οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ). Εξάλλου η κατηγορία CMML της FAB ταξινόμησης, βάσει της ταξινόμησης κατά WHO δεν θεωρείται αμιγώς ΜΔΣ, αλλά

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των ΜΔΣ κατά FAB.

Υποκατηγορία	Ονομασία	Χαρακτηριστικά
RA	Ανθεκτική αναιμία (Refractory anemia)	Βλάστες <5% στο μυελό των οστών
RARS	Ανθεκτική αναιμία με δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες (Refractory anemia with ringed sideroblasts)	Βλάστες <5% και δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες >15% στο μυελό
RAEB	Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (Refractory anemia with excess blasts)	Βλάστες 5–20% στο μυελό
RAEB–T	Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μεταμόρφωση (Refractory anemia with excess blasts in transformation)	Βλάστες 20–30% στο μυελό ή βλάστες ≥5% αλλά παρουσία ραβδίων Auer εντός αυτών
CMML	Χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (Chronic myelomonocytic leukemia)	Βλάστες <20% στο μυελό και απόλυτος αριθμός μονοκυττάρων >1000/mm ³ στο περιφερικό αίμα

Πίνακας 2. Ταξινόμηση των ΜΔΣ κατά WHO έτους 2001.

Υποκατηγορία	Ονομασία	Χαρακτηριστικά
RA	Ανθεκτική αναιμία/ Μονογραμμική ερυθροειδής δυσπλασία (Refractory anemia/ Unilineage erythroid dysplasia)	Βλάστες <5% στο μυελό των οστών και δυσπλασία μίας σειράς στο περιφερικό αίμα
RARS	Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες/Μονογραμμική ερυθροειδής δυσπλασία (Refractory anemia with ringed sideroblasts/Unilineage erythroid dysplasia)	Βλάστες <5% και δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες >15% στο μυελό των οστών, δυσπλασία μίας σειράς στο περιφερικό αίμα
RCMD	Ανθεκτική κυτταροπενία με πολυγραμμική δυσπλασία (Refractory anemia with multilineage dysplasia)	Βλάστες <5% στο μυελό των οστών και δυσπλασία τουλάχιστον δύο σειρών στο περιφερικό αίμα
RCMD-RS	Ανθεκτική κυτταροπενία με πολυγραμμική δυσπλασία και δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (Refractory anemia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts)	Βλάστες <5% και δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες >15% στο μυελό των οστών, δυσπλασία τουλάχιστον δύο σειρών στο περιφερικό αίμα
RAEB-1	Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών -1 (Refractory anemia with excess blasts-1)	Βλάστες μυελού 5-10%
RAEB-2	Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών -2 (Refractory anemia with excess blasts-2)	Βλάστες μυελού 11-20%
Σύνδρομο 5q-	Σύνδρομο έλλειψης των μακρών σκελών του χρωμοσώματος 5 (5q minus syndrome)	Βλάστες μυελού <5%, καρυότυπος del(5q) (μόνο), αναιμία
Αταξινόμητο	Αταξινόμητο ΜΔΣ (Unclassified)	Βλάστες μυελού <5%

υβριδική κλινική οντότητα μεταξύ μυελοδυσπλαστικού και μυελοϋπερπλαστικού συνδρόμου. Συγκεκριμένα η CMML διακρίνεται σε δύο υποκατηγορίες, τη δυσπλαστική μορφή (CMML-D), που χαρακτηρίζεται από απόλυτη μονοκυττάρωση, αρχικό αριθμό λευκοκυττάρων μικρότερο από 13.000/mm³ σε τρεις διαδοχικές εξετάσεις ανά μήνα, χαμηλότερο ρυθμό ανόδου των λευκών, σταθερότερη κλινική πορεία και καλύτερη πρόγνωση, και την υπερπλαστική μορφή (CMML-P), που χαρακτηρίζεται από μονοκυττάρωση και απόλυτο αριθμό λευκών μεγαλύτερο από 13.000/mm³ στις τρεις αρχικές διαδοχικές εξετάσεις ανά μήνα στην αρχική της εμφάνιση, μεγαλύτερο ρυθμό ανόδου των λευκών, ασταθέστερη κλινική πορεία και χειρότερη πρόγνωση.

Επιπλέον, επειδή τα ΜΔΣ είναι νοσήματα με σημαντική κλινική και προγνωστική ετερογένεια, για τον ασφαλέστερο καθορισμό της πρόγνωσης σε νεοδιαγι-

γνωσόμενους ασθενείς προτάθηκε το 1997 από τους Greenberg και συν. το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολόγησης (International Prognostic Scoring System)⁷, το οποίο αξιολογεί την πρόγνωση με βάση το ποσοστό των βλαστών στο μυελό των οστών, τον αριθμό των κυτταροπενιών στο περιφερικό αίμα και το είδος των καρυοτυπικών ανωμαλιών. Το σύστημα προγνωστικής κατηγοριοποίησης κατά IPSS παρατίθεται στον πίνακα 3.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν καταρχήν να περιγραφούν τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΜΔΣ που διαγνώστηκαν στην περιοχή της ΝΔ Ελλάδας κατά τα τελευταία 20 έτη και να προσδιοριστούν επιδημιολογικοί δείκτες συχνότητας (επίπτωση και επιπολασμός) των ΜΔΣ στην περιοχή που

Πίνακας 3. Προγνωστική ταξινόμηση κατά IPSS.

IPSS score	0	0,5	1	1,5	2
Βλάστες μυελού (%)	<5	5–10	–	11–20	21–30
Καρυότυπος	Ευνοϊκός	Ενδιάμεσος	Δυσμενής		
Κυτταρο-πενίες	0/1	2/3			

Ανάλογα με το προγνωστικό score, διακρίνονται 4 προγνωστικές κατηγορίες:

IPSS score	Προγνωστική κατηγορία
0	Low (Χαμηλού κινδύνου)
0,5–1	Intermediate–1 (Ενδιάμεσου κινδύνου –1)
1,5–2	Intermediate–2 (Ενδιάμεσου κινδύνου –2)
≥2,5	High (Υψηλού κινδύνου)

Καρυότυπος ευνοϊκός: Φυσιολογικός (46XX/46XY), –Y, del (5q), del (20q)

Καρυότυπος δυσμενής: Σύνθετες (≥ 3 χρωμοσωμικές ανωμαλίες) ή διαταραχές του χρωμοσώματος 7

Καρυότυπος ενδιάμεσος: Όλες οι άλλες ανωμαλίες.

απαρτίζεται από τους νομούς Αχαΐας, Ηλείας και Αιτωλοακαρνανίας. Δευτερεύων στόχος ήταν να μελετηθεί η επιβίωση των ασθενών, σε συνάρτηση με τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά και τα διάφορα συστήματα ταξινόμησης.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατεγράφησαν όλοι οι ασθενείς ηλικίας άνω των 14 ετών που διαγνώστηκαν να πάσχουν από ΜΔΣ την περίοδο από 1/1/1990 έως και 31/12/2009 στην περιοχή της ΝΔ Ελλάδας. Οι μέθοδοι που ακολουθήθηκαν ήταν η ανασκόπηση και αναδρομική ανάλυση των δεδομένων από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών, καθώς και η αναζήτηση ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων, όπου αυτές ήταν διαθέσιμες. Πηγή άντλησης των περιστατικών αποτελέσαν τα νοσοκομεία όπου υπάρχει και λειτουργεί οργανωμένο αιματολογικό τμήμα ή υπάρχει

τουλάχιστον ένας αιματολόγος, ο οποίος έχει τη δυνατότητα να θέσει τη διάγνωση και να παρακολουθεί ασθενείς με ΜΔΣ. Συγκεκριμένα συμπεριελήφθησαν οι ασθενείς που διαγνώστηκαν στο Αιματολογικό Τμήμα της Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών, στο Αιματολογικό Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου «Άγιος Ανδρέας», στο Αιματολογικό Ιατρείο του Νοσοκομείου «Ολύμπιον» και στην Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Μεσολογγίου «Χατζηκώστα», όπου υπήρχε αιματολόγος που διενεργούσε εξέταση μυελού (αξιολόγηση επιχρίσματος μυελού και οστεομυελική βιοψία) στους νοσηλευόμενους αιματολογικούς ασθενείς. Η πλειοψηφία των ασθενών που διαγνώστηκαν προέρχονταν από τους νομούς Αχαΐας, Ηλείας και Αιτωλοακαρνανίας, αλλά ένας μικρότερος αριθμός ασθενών προέρχονταν από άλλους νομούς, όπως από τα Ιόνια νησιά (Κεφαλονιά, Ζάκυνθος, Ιθάκη και Λευκάδα), από την εγγύς Κορινθία, τη Φωκίδα και τη Μεσσηνία.

Κατεγράφησαν μόνον ασθενείς ηλικίας άνω των 14 ετών στους οποίους είχε τεκμηριωθεί η διάγνωση ΜΔΣ με μυελόγραμμα ή/και οστεομυελική βιοψία και αξιολογήθηκε η γεωγραφική προέλευση των ασθενών, καθώς και τα δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία, επάγγελμα) και τα κλινικά τους χαρακτηριστικά (ταξινόμηση κατά FAB και κατά WHO, προγνωστική ταξινόμηση κατά IPSS, καρυότυπος, εκτροπή σε ΟΜΛ). Επιπλέον υπολογίστηκε η μέση και η διάμεση επιβίωση, καθώς και τα ποσοστά αθροιστικής επιβίωσης στο 1, στα 3 και στα 5 έτη από την αρχική διάγνωση. Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (έκδοση 17.0). Για τη σύγκριση μέσων όρων μεταβλητών με κανονική κατανομή εφαρμόστηκε το t-test (Student's test), ενώ για τη σύγκριση ποσοστών η δοκιμασία χ^2 . Ειδικά για την ανάλυση επιβίωσης χρησιμοποιήθηκαν πίνακες επιβίωσης, με μεσοδιαστήματα 3 μηνών για να υπολογίσουμε τα ποσοστά επιβίωσης, η μέθοδος Kaplan–Meier, προκειμένου να σχεδιάσουμε τις καμπύλες επιβίωσης, και το μονοπαραγοντικό και πολυπαραγοντικό μοντέλο του Cox για να εκτιμήσουμε την επίδραση των διαφόρων δημογραφικών και κλινικών παραμέτρων στην επιβίωση. Για την σύγκριση της προτυποποιημένης επίπτωσης υπολογίστηκε το πηλίκιο CMF (Comparative Morbidity Figure), καθώς και η σταθερή απόκλιση και το διάστημα εμπιστοσύνης του CMF, με βάση τη στατιστική μέθοδο των Breslow και Day.⁸

Πίνακας 4. Δημογραφικά χαρακτηριστικά 800 ασθενών.

Συνολικός αριθμός ασθενών	800
Άνδρες: Γυναίκες	568 / 232=2,45:1
Ηλικία κατά τη διάγνωση (έτη) (μέσος όρος, σταθερή απόκλιση, εύρος)	73,2 (9,5) [15–94]
Ηλικία εμφάνισης στους άνδρες	73,5 (9,3) [25–94]
Ηλικία εμφάνισης στις γυναίκες	72,6 (10,2) [15–91]
Αγροτικές / Ημιαστικές περιοχές	422 (53%)
Αστικές περιοχές	327 (41%)
Άγνωστο (αγροτική ή αστική περιοχή)	51 (6%)

Τέλος, για τον υπολογισμό της επίπτωσης και του επιπολασμού, ως μέσος πληθυσμός κατά τη χρονική περίοδο 1990–2009 εκτιμήθηκε ο πληθυσμός με βάση την εθνική απογραφή του 2001 (Πηγή: Γραμματεία της Ελληνικής Στατιστικής Αρχής).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Συνολικά βρέθηκαν 800 ασθενείς στους οποίους είχε τεθεί η διάγνωση του ΜΔΣ κατά την περίοδο 1990–2009 στα νοσοκομεία της περιοχής που αναφέρθηκαν παραπάνω. Από αυτούς τους ασθενείς 624 (78%) διαγνώστηκαν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πάτρας, 141 (18%) στο Νοσοκομείο «Άγιος Ανδρέας», 24 (3%) στο Νοσοκομείο «Ολύμπιον» και 11 (1%) στο Νοσοκομείο Μεσολογγίου. Από τους 800 ασθενείς, 568 (71%) ήταν άνδρες και 232 (29%) γυναίκες (αναλογία άνδρες: γυναίκες = 2,45:1). Η μέση ηλικία εμφάνισης ήταν τα 73,2 έτη ($\pm 19,1$ έτη). Η πλειοψηφία των ασθενών δήλωνε διαμονή σε αγροτική ή ημιαστική περιοχή [N = 422 (53%)], ενώ 327 (41%) διέμεναν σε αστική περιοχή. Για 51 ασθενείς (6%) δεν ήταν γνωστό αν διέμεναν σε αγροτική ή αστική περιοχή, καθώς ο ακριβής τόπος διαμονής δεν αναγραφόταν στον ιατρικό φάκελο ή στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων. Τα βασικά δημο-

Πίνακας 5. Κατανομή ασθενών κατά επάγγελμα.

Επάγγελμα	N (%)
Αγρότης	245 (44%)
Οικιακά	69 (12,6%)
Έμπορος	28 (5,1%)
Δημόσιος υπάλληλος	20 (3,6%)
Αστυνομικός	14 (2,6%)
Εκπαιδευτικός	12 (2,2%)
Οδηγός/Αυτοκινητιστής	10 (1,8%)
Εργάτης	9 (1,6%)
Εργάτης βιομηχανίας	9 (1,6%)
Οικοδόμος	9 (1,6%)
Ιδιωτικός υπάλληλος	8 (1,5%)
Μηχανικός	8 (1,5%)
Κτηνοτρόφος/Τυροκόμος	6 (1,1%)
Υπάλληλος ΟΤΕ	6 (1,1%)
Εργάτης ΟΣΕ	6 (1,1%)
Εισπράκτορας	5 (0,9%)
Ιατρός/οδοντίατρος	4 (0,7%)
Ξυλουργός/Επιπλαποιός	3 (0,5%)
Εμπορικός αντιπρόσωπος	2 (0,4%)
Χημικός	2 (0,4%)
Άλλα επαγγέλματα	82 (14,7%)
Σύνολο	557

γραφικά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται στον πίνακα 4. Η κατανομή των ασθενών κατά ηλικιακή ομάδα στη διάγνωση ήταν ως εξής: 15–39 ετών: 5 (1%), 40–49: 14 (2%), 50–59: 38 (5%), 60–69: 176 (22%), 70–79: 375 (47%), ≥ 80 : 191 (24%), ενώ η ηλικία δεν ήταν γνωστή σε 1 ασθενή (0,1%). Από τους 800 ασθενείς, 353 προέρχονταν από την Αχαΐα, 163 από την Ηλεία, 156 από την Αιτωλοακαρνανία, 38 από τα Επτάνησα, 28 από την Κορινθία, 12 από τη Φωκίδα, 10 από τη Μεσσηνία, 9 από την Αττική και 20 από άλλους νομούς, ενώ σε 11 άτομα (1,4%) δεν ήταν γνωστός ο νομός προέλευσης.

Το επάγγελμα ήταν γνωστό στους 557 από τους 800 ασθενείς (70% των ασθενών). Σχεδόν οι μισοί ασθενείς ήταν αγρότες (44%) και ακολουθούσαν σε συχνότητα άλλα επαγγέλματα, όπως οικιακά (12,6%), έμπορος (5,1%), δημόσιος υπάλληλος (3,5%), ενώ μόλις 1,6% ήταν βιομηχανικοί εργάτες (πίνακας 5).

2. Κλινικά χαρακτηριστικά

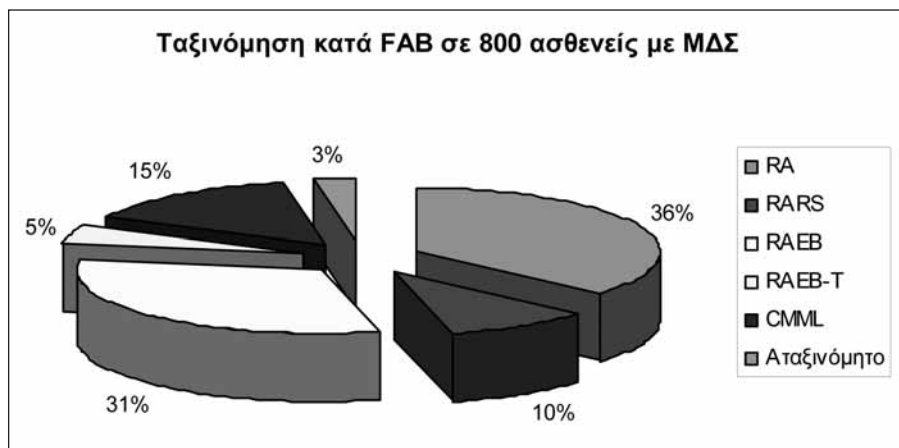
2.1 Νοσολογική Ταξινόμηση και Κυτταρογενετικά ευρήματα

Από τους 800 ασθενείς με ΜΔΣ, οι 777 (97%) έπασχαν από πρωτοπαθές ΜΔΣ, ενώ σε 14 ασθενείς (1,8%) το ΜΔΣ θεωρήθηκε δευτεροπαθές, καθώς είχαν προγενέστερα εκτεθεί σε αναγνωρισμένους μυελοτοξικούς ή μεταλλαξιογόνους παράγοντες και συγκεκριμένα είχαν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία πριν από τη διάγνωση του ΜΔΣ. Τέλος για 9 άτομα (1,1%) δεν ήταν γνωστό αν είχαν εκτεθεί σε κάποιον παράγοντα που να ενοχοποιείται για δευτεροπαθή μυελοδυσπλασία. Επίσης 60 ασθενείς (7,5%) έπασχαν από ινωτικό ΜΔΣ, ενώ 17 (2,1%) είχαν υποπλαστικό ΜΔΣ, δύο ιδιαίτερες κατηγορίες που εμφανίζουν δυσκολίες στην ακριβή τους ταξινόμηση και την προγνωστική τους κατηγοριοποίηση.

Η κατανομή των ασθενών με βάση την ταξινόμηση FAB ήταν ως εξής: RA: 291 ασθενείς (36%), RARS: 78 (10%), RAEB: 250 (31%), RAEB-T: 37 (5%), CMML: 120 (15%), αταξιόμητο ΜΔΣ: 22 και άγνωστο 2 (μαζί 3%). Συγκρίναμε την ταξινόμηση FAB κατά φύλο και βρήκαμε ότι το ποσοστό του υπότυπου RARS ήταν οριακά υψηλότερο στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες ($p=0.053$) (σχήμα 1, πίνακας 6). Η κατανομή αυτή εμφανίζει σημαντική ομοιότητα με τις αντίστοιχες μεγάλων σειρών ασθενών από διάφορες ευρωπαϊκές και μη ευρωπαϊκές χώρες.⁹

Η ταξινόμηση κατά WHO (2001) ήταν διαθέσιμη σε 717 ασθενείς (90%) και διαμορφώθηκε ως εξής: RA: 146 (20%), Σύνδρομο Del(5q): 9 (1%), RARS: 50 (7%), RCMD: 103 (14%), RCMD-RS: 21 (3%), RAEB-1: 127 (18%), RAEB-2: 101 (14%), CMML-D: 43 (6%), CMML-P: 52 (7%), άλλο υβριδικό MDS/MPD: 18

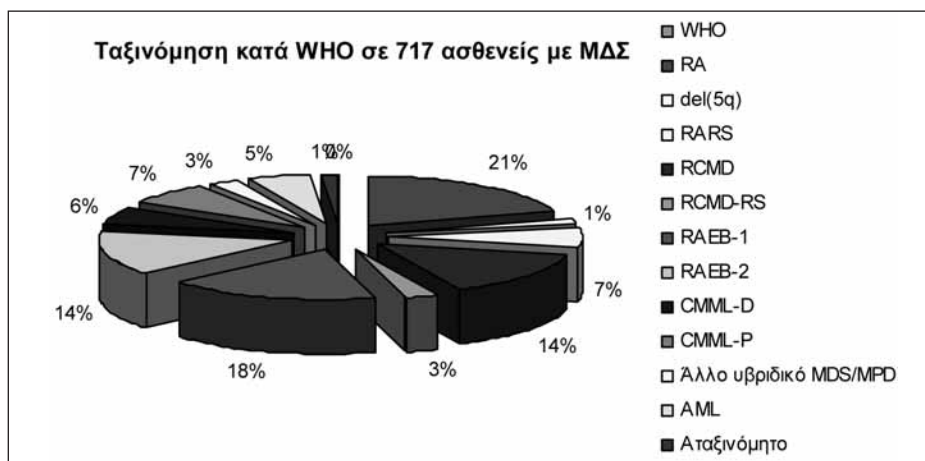
Σχήμα 1. Ταξινόμηση κατά FAB σε 800 ασθενείς με ΜΔΣ.



Πίνακας 6. Ταξινόμηση κατά FAB στο σύνολο των ασθενών, σε άνδρες και γυναίκες.

FAB	N	%	Άνδρες	%	Γυναίκες	%	p
RA	291	36,4%	202	35,6%	89	38,4%	0.454
RARS	78	9,8%	48	8,5%	30	12,9%	0.053
RAEB	250	31,3%	183	32,2%	67	28,9%	0.355
RAEB-T	37	4,6%	28	4,9%	9	3,9%	0.521
CMML	120	15%	89	15,7%	31	13,4%	0.407
Αταξιόμητο/ Άγνωστο	24	3%	18	3,2%	6	2,6%	0.303
Σύνολο	800		568		232		

Σχήμα 2. Ταξινόμηση κατά WHO σε 717 ασθενείς με ΜΔΣ.



(3%), αταξινομήτο ΜΔΣ: 10 (1%), AML: 37 (5%) (πίνακας 7, σχήμα 2).

Κυτταρογενετική ανάλυση ήταν διαθέσιμη σε 469 ασθενείς (59%). Από αυτούς ο καρυότυπος ήταν φυσιολογικός σε 296 ασθενείς (63%) και παθολογικός σε 173 (37%). Οι συχνότερες κυτταρογενετικές ανωμαλίες που αναγνωρίστηκαν στο σύνολο των παθολογικών καρυοτύπων ήταν η απώλεια του χρωμοσώματος Y (28 ασθενείς, 16%), η τρισωμία 8 (32 ασθενείς, 18,5%) και οι σύνθετες/πολλαπλές ανωμαλίες (39 ασθενείς, 22,5%). Κατανομή των κυτταρογενετικών ανωμαλιών που βρέθηκαν απεικονίζεται στο σχήμα 3.

2.2 Προγνωστική ταξινόμηση κατά IPSS

Το IPSS μπορούσε να υπολογιστεί σε 451 ασθενείς (56%). Η κατανομή κατά προγνωστική κατηγορία IPSS ήταν η εξής: Low: 178 (39%), Intermediate-1: 152 (34%), Intermediate-2: 80 (18%) και High: 41 (9%). Επισημαίνεται ότι οι ασθενείς που ανήκουν στις κατηγορίες Low και Intermediate-1 θεωρούνται ως ευνοϊκότερης πρόγνωσης, ενώ όσοι ανήκουν στις κατηγορίες Intermediate-2 και High θεωρούνται ως δυσμενέστερης πρόγνωσης ασθενείς. Στη συνέχεια διερευνήσαμε εάν υπάρχει διαφορά στην κατανομή των ασθενών σε προγνωστικές ομάδες κινδύνου, ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες, αλλά δεν διαπιστώσαμε στατιστικά σημαντική διαφορά (p=0.490) (σχήμα 4).

2.3 Εξέλιξη σε επιθετικότερο ΜΔΣ ή σε ΟΜΛ

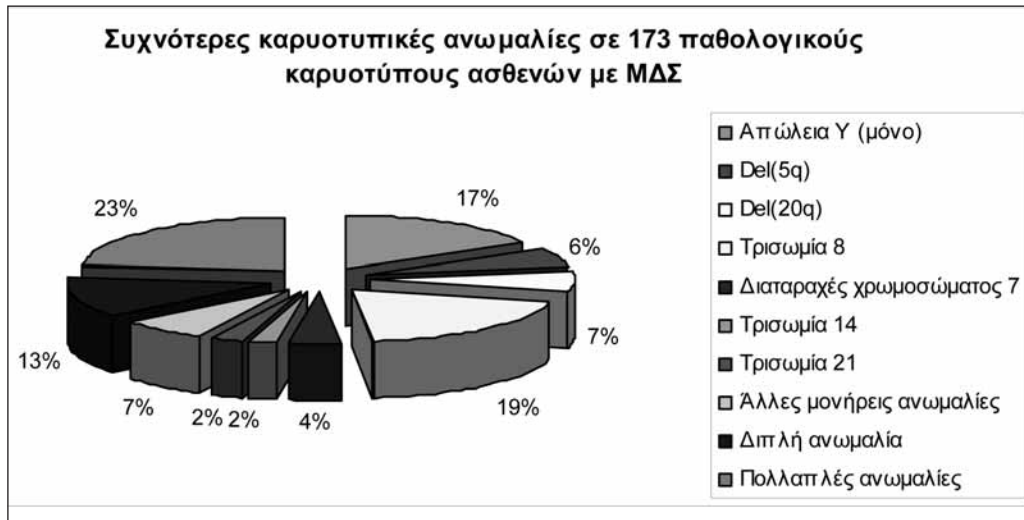
Από τους 800 καταγεγραμμένους ασθενείς, η κλινική πορεία και εξέλιξη ήταν γνωστή σε 679. Από αυτούς οι 240

Πίνακας 7. Ταξινόμηση κατά WHO και κατά φύλο σε 717 ασθενείς με ΜΔΣ.

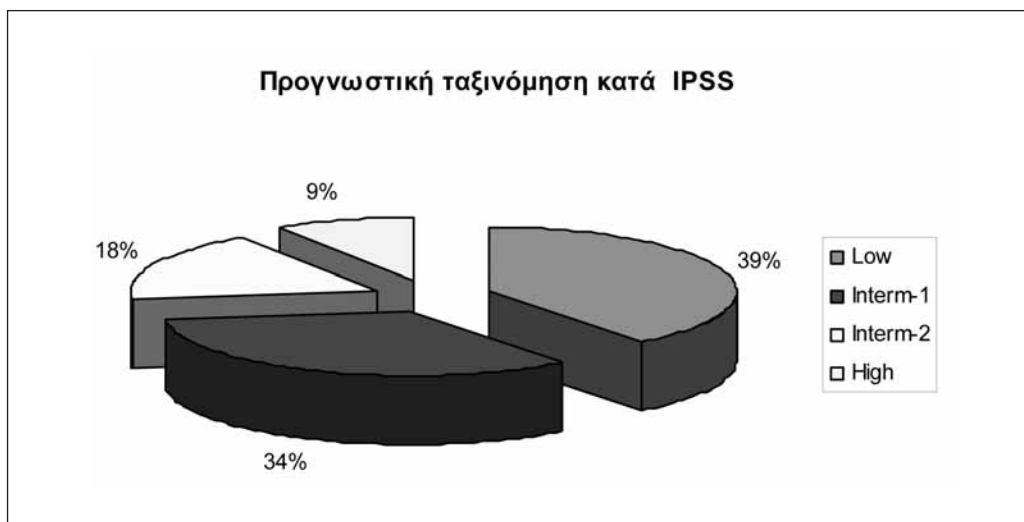
WHO	N	%	Άνδρες	%	Γυναίκες	%
RA	146	20,4%	100	19,4%	46	22,8%
Del (5q)	9	1,3%	2	0,4%	7	3,5%
RCMD	103	14,4%	78	15,1%	25	12,4%
RARS	50	7%	31	6,0%	19	9,4%
RCMD-RS	21	2,9%	14	2,7%	7	3,5%
RAEB-1	127	17,7%	96	18,6%	31	15,3%
RAEB-2	101	14,1%	73	14,2%	28	13,9%
CMML-D	43	6%	38	7,4%	5	2,5%
CMML-P	52	7,3%	37	7,2%	15	7,4%
MDS/MPD	18	2,5%	12	2,3%	6	3%
Unclassified	10	1,4%	6	1,2%	4	2%
AML	37	5,2%	28	5,4%	9	4,5%
Overall	717		515		202	

(35%) εξελίχθηκαν σε επιθετικότερο ΜΔΣ ή σε ΟΜΛ, ενώ οι υπόλοιποι 439 ασθενείς (65%) δεν εξελίχθηκαν. Για 121 ασθενείς (15% του συνόλου) δεν είναι γνωστό αν συνέβη ή όχι εξέλιξη σε επιθετικότερο ΜΔΣ ή ΟΜΛ. Ακολουθώντας διερευνήσαμε αν υπάρχει διαφορά ως προς την εξέλιξη σε ΟΜΛ ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες, αλλά αυτό δεν επιβεβαιώθηκε (31% έναντι 28%, p=0.361). Επίσης αναζητήθηκε το ενδεχόμενο ύπαρξης διαφοράς ως προς τη συχνότητα εξέλιξης σε ΟΜΛ ανά-

Σχήμα 3. Συχνότερες κυτταρογενετικές ανωμαλίες σε 173 παθολογικούς καρυοτύπους ασθενών με ΜΔΣ.



Σχήμα 4. Κατανομή κατά προγνωστική κατηγορία IPSS σε 451 ασθενείς με ΜΔΣ.



λογα με την γεωγραφική προέλευση των ασθενών, αλλά και πάλι δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.171$). Τέλος εξετάστηκε αν η συχνότητα εκτροπής σε ΟΜΑ διέφερε ανάμεσα στον πληθυσμό ασθενών που προέρχονταν από αγροτικές και από αστικές περιοχές, αλλά ούτε σε αυτή την περίπτωση η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική (33% έναντι 29%, $p=0.113$).

3. Επιβίωση

Η ανάλυση της συνολικής επιβίωσης έγινε αναδρομικά για όλους τους ασθενείς με ΜΔΣ (800 άτομα) που διαγνώστηκαν την 20–ετία από 1/1/1990 έως και 31/12/2009. Η επιβίωση υπολογίστηκε σε μήνες, χρησιμοποιώντας ως αφετηρία την ημερομηνία διάγνωσης και ως τελική ημερομηνία την ημερομηνία θανάτου, την ημερομηνία τελευταίας εξέτασης ή την 31η Δεκεμβρίου

2009 για τους ασθενείς που ήταν ζώντες στο τέλος της υπό μελέτην περιόδου. Οι ασθενείς που ήταν ζώντες στις 31/12/2009 ή αυτοί που είχαν χαθεί από την παρακολούθηση (follow-up) θεωρήθηκαν “censored”, δηλαδή δεν υπέστησαν το συμβάν (θάνατος) κατά τη συγκεκριμένη περίοδο παρακολούθησης. Η ακριβής αιτία θανάτου ήταν γνωστή σε 376 από τους 620 ασθενείς που γνωρίζουμε ότι απεβίωσαν (61% των ασθενών). Οι κυριότερες αιτίες θανάτου παρατίθενται στον πίνακα 8.

Η μέση συνολική επιβίωση των ασθενών με ΜΔΣ (όλες οι υποκατηγορίες μαζί) ήταν 37,9 μήνες [95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval, CI) 33,8–41,9 μήνες] και η διάμεση επιβίωση ήταν 21 μήνες (95% CI 18,4–23,6 μήνες). Η διάμεση επιβίωση των ασθενών ανάλογα με την κατηγορία κατά FAB, καθώς και η επιβίωση στο 1, στα 3 και στα 5 έτη μαζί με τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης παρουσιάζονται στον πίνακα 9.

Για τα αταξινόμητα ΜΔΣ δεν υπολογίστηκαν ποσοστά επιβίωσης λόγω του μικρού αριθμού ασθενών στην υποκατηγορία αυτή. Στο σχήμα 5 παρουσιάζονται οι καμπύλες επιβίωσης των ασθενών ανάλογα με την κατηγορία κατά FAB, από όπου φαίνεται, όπως ήταν αναμενόμενο, ότι οι κατηγορίες ΜΔΣ με αυξημένο αριθμό βλαστών είχαν σημαντικά μικρότερη επιβίωση ($p < 0.0001$ με το test log-rank). Στη συνέχεια έγινε διαστρωμάτωση των ασθενών με βάση την ηλικία τους στην αρχική διάγνωση σε 3 νέες κατηγορίες: < 60 [N=57 (7%)], $60-79$ [N=552 (69%)] και ≥ 80 ετών [N=191

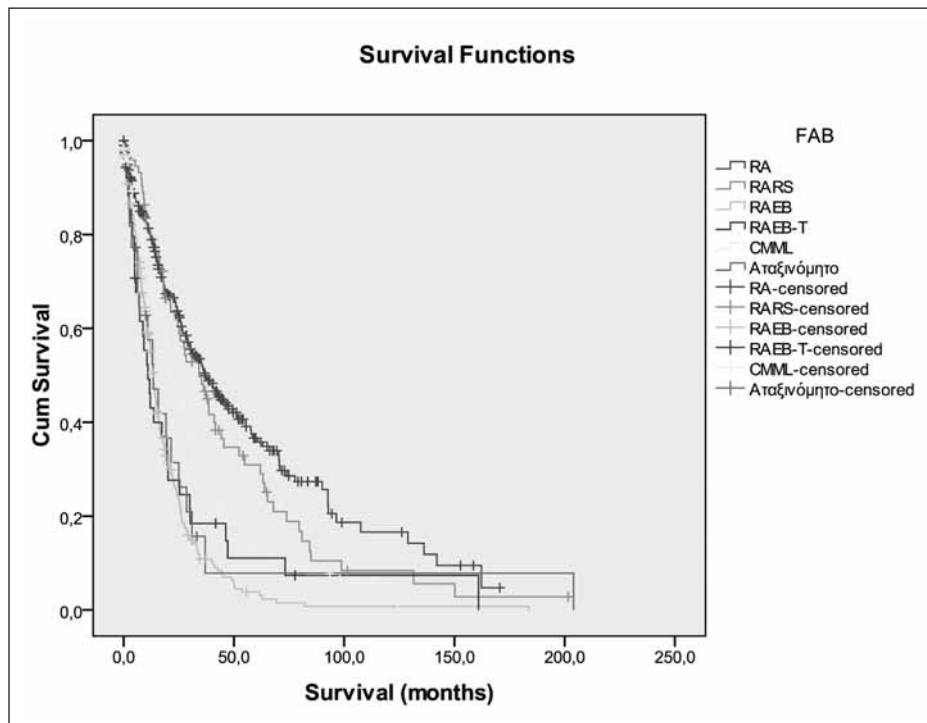
Πίνακας 8. Αιτίες θανάτου σε 376 ασθενείς με ΜΔΣ.

Κύρια αιτία (υποκείμενη νόσος)	N	%
ΟΜΑ	202	53,7%
ΜΔΣ	99	26,3%
Άλλα νοσήματα	75	20,0%
Σύνολο	376	
Συγκεκριμένο αίτιο	N	%
Λοίμωξη/Σήψη	103	27,4%
ΟΜΑ (περαιτέρω αιτία άγνωστη)	98	26,1%
Εγκεφαλική αιμορραγία	51	13,6%
Αιμορραγία πεπτικού	34	9,0%
Καρδιακή ανεπάρκεια	21	5,6%
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	13	3,5%
Άλλη νεοπλασία	10	2,7%
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	9	2,4%
Νεφρική ανεπάρκεια	6	1,6%
Κίρρωση ήπατος	3	0,8%
Αιφνίδιος θάνατος	3	0,8%
Αυτοκτονία	2	0,6%
Άλλες αιτίες	23	6,1%

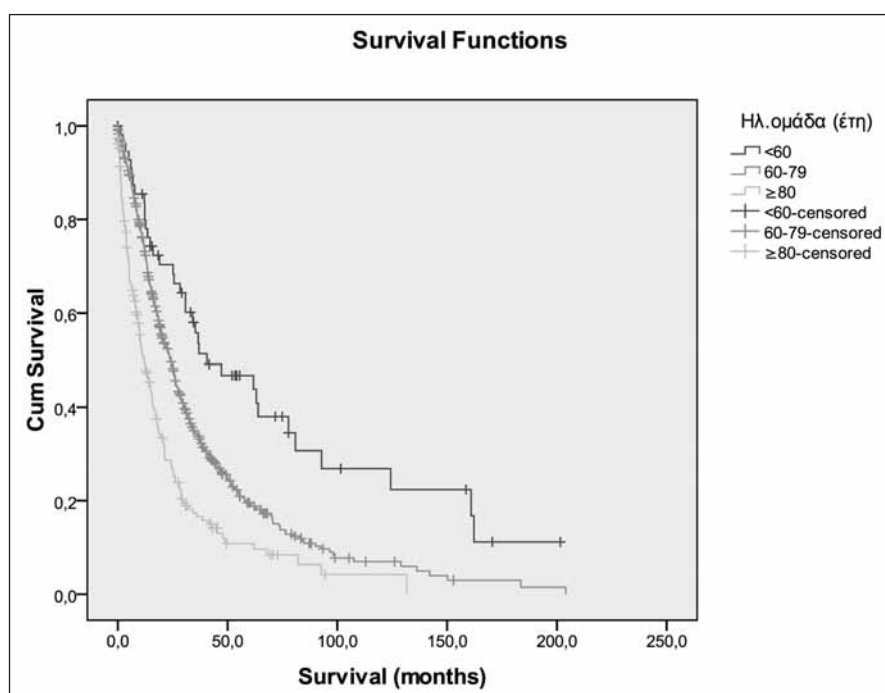
Πίνακας 9. Διάμεση επιβίωση, 1-ετής, 3-ετής και 5-ετής επιβίωση 800 ασθενών με ΜΔΣ ανάλογα με την κατηγορία κατά FAB και συνολικά.

Υποκατηγορία κατά FAB	Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	1-ετής επιβίωση (ποσοστό %) (95% CI)	3-ετής επιβίωση (ποσοστό %) (95% CI)	5-ετής επιβίωση (ποσοστό %) (95% CI)
RA (N=291)	37,1 (28,7–45,5)	75 (69–81)	49 (43–55)	36 (28–44)
RARS (N=78)	34,2 (23,6–44,8)	77 (67–87)	42 (30–54)	29 (17–41)
RAEB (N=250)	13,4 (11,8–15,0)	44 (38–50)	11 (7–15)	2 (0–4)
RAEB-T (N=37)	11,0 (7,1–14,9)	40 (22–58)	18 (4–32)	11 (0–23)
CMML (N=120)	21,0 (14,7–27,3)	63 (53–73)	23 (15–31)	12 (6–18)
Αταξινόμητο (N=22)	13,4 (6,7–20,1)			
Σύνολο (N=800)	21,0 (18,4–23,6)	61 (57–65)	29 (25–33)	19 (15–23)
Σύνολο (χωρίς RAEB-T) (N=761)	21,4 (18,7–24,1)	62 (58–66)	30 (26–34)	19 (15–23)

Σχήμα 5. Καμπύλες επιβίωσης κατά Kaplan–Meier ανάλογα με την κατηγορία κατά FAB σε 800 ασθενείς με ΜΔΣ.



Σχήμα 6. Καμπύλες επιβίωσης κατά Kaplan–Meier ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα σε 800 ασθενείς με ΜΔΣ.



(24%)] προκειμένου να μελετηθεί η επίδραση της ηλικίας στην επιβίωση. Έτσι προέκυψαν οι καμπύλες επιβίωσης που παρατίθενται στο σχήμα 6, όπου φαίνεται ότι η μεγάλη ηλικία κατά τη διάγνωση του ΜΔΣ σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με μικρότερη επιβίωση ($p < 0.0001$ με το test log-rank). Συγκεκριμένα η διάμεση επιβίωση ήταν 40,6 μήνες (95% CI 9,6–71,6) για την ηλικιακή ομάδα κάτω των 60 ετών, 24,1 μήνες (95% CI 21,3–26,9) για την ηλικιακή ομάδα 60–79 ετών και 12 μήνες (95% CI 8,8–15,2) για την ηλικιακή ομάδα των 80 ετών και άνω. Κατόπιν μελετήσαμε την επίδραση του φύλου στην επιβίωση, οπότε και διαπιστώσαμε ότι δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες. Συγκεκριμένα η διάμεση επιβίωση ήταν 21,8 μήνες (95% CI 19,0–24,6) στους άνδρες και 17 μήνες (95% CI 11,8–22,2) στις γυναίκες ($p = 0.803$ με το test log-rank).

Εξάλλου δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση ανάλογα με την κατοικία σε αγροτική ή αστική περιοχή ($p = 0.153$ με το test log-rank).

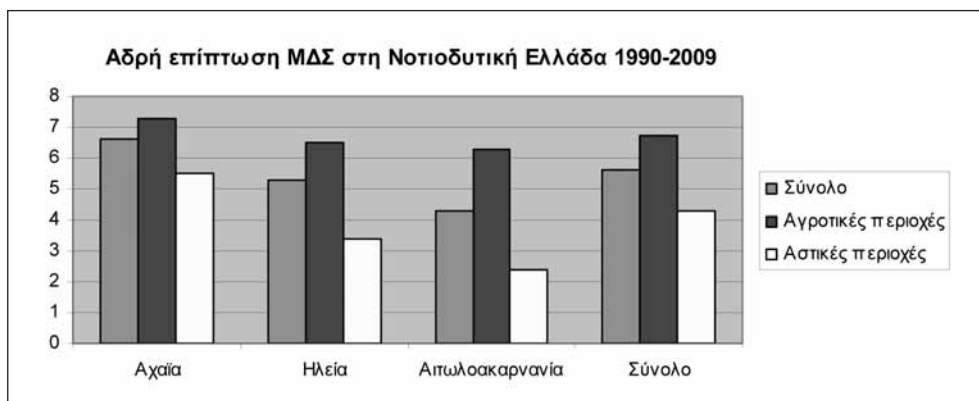
Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική ανάλυση (όπου μελετάται η επίδραση κάθε μεταβλη-

τής ξεχωριστά) και πολυπαραγοντική ανάλυση (όπου λαμβάνονται υπόψη όλες οι μεταβλητές μαζί και οι τυχόν αλληλεπιδράσεις και αλληλοεξαρτήσεις μεταξύ τους) με βάση το μοντέλο του Cox και υπολογίστηκε ο αναλογικός κίνδυνος (Hazard Ratio) για την κάθε υποκατηγορία. Η κατηγορία αναφοράς σημειώνεται ως Ref. (Reference) και για αυτήν ο αναλογικός κίνδυνος (HR) θεωρείται ίσος με το 1. Αν το διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI) του αναλογικού κινδύνου (HR) της ομάδας υπό σύγκριση περιέχει τη μονάδα, τότε θεωρείται ότι η συγκεκριμένη παράμετρος δεν έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στην επιβίωση. Με την ανάλυση αυτή βρέθηκε ότι οι παράμετροι φύλο και διαμονή σε αγροτική ή αστική περιοχή δεν επηρεάζουν την επιβίωση, ενώ η ηλικία άνω των 60 ετών, και ακόμη περισσότερο εκείνη άνω των 80 ετών, οι κατηγορίες RAEB, RAEB-T και CMML κατά FAB και το υψηλό κινδύνου IPSS score σχετίζονται με σημαντικά μικρότερη επιβίωση τόσο στο μονοπαραγοντικό όσο και στο πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης της επιβίωσης (πίνακας 10).

Πίνακας 10. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης κατά Cox.

Μοντέλο	Παράμετρος	Ομάδα	N	Μονοπαραγοντικό		Πολυπαραγοντικό	
				HR	95% CI	HR	95% CI
Φύλο		Άνδρες	568	1.00	(Ref.)	1.00	(Ref.)
		Γυναίκες	232	1.02	0.85–1.23	1.09	0.85–1.41
Ηλικιακή ομάδα (έτη)		15–59	57	1.00	(Ref.)	1.00	(Ref.)
		60–79	551	1.84	1.30–2.60	1.94	1.23–3.10
		≥80	191	3.25	2.24–4.72	4.11	2.47–6.82
Περιοχή διαμονής		Αστική	327	1.00	(Ref.)	1.00	(Ref.)
		Αγροτική	422	1.13	0.96–1.34	1.10	0.88–1.37
Κατηγορία ΜΔΣ κατά FAB		RA	291	1.00	(Ref.)	1.00	(Ref.)
		RARS	78	1.22	0.91–1.65	1.35	0.91–2.01
		RAEB	250	2.30	2.42–3.71	2.60	1.85–3.64
		RAEB-T	37	2.45	1.67–3.61	2.61	1.53–4.46
		CMML	120	1.74	1.35–2.25	1.84	1.33–2.56
IPSS score		Ευνοϊκής πρόγνωσης (Low/Int-1)	393	1.00	(Ref.)	1.00	(Ref.)
		Δυσμενούς πρόγνωσης (Int-2/High)	162	2.64	2.13–3.29	1.68	1.22–2.32

Σχήμα 7. Αδρή μέση ετήσια επίπτωση ΜΔΣ κατά νομό της ΝΔ Ελλάδας και κατά αγροτικές ή αστικές περιοχές κατά την περίοδο 1990–2009 (νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους άνω των 14 ετών).



3. Επιδημιολογικοί δείκτες

Οι δύο βασικοί επιδημιολογικοί δείκτες που υπολογίστηκαν ήταν η επίπτωση και ο επιπολασμός. Για τον υπολογισμό της επίπτωσης και του επιπολασμού των ΜΔΣ στη ΝΔ Ελλάδα, λάβαμε υπόψη μόνο τους ασθενείς που κατοικούσαν στους νομούς Αχαΐας, Ηλείας, Αιτωλοακαρνανίας. Σημειώνεται ότι ως μέσο πληθυσμό για τη χρονική περίοδο 1990–2009 θεωρήσαμε τον πληθυσμό ατόμων ηλικίας άνω των 14 ετών που αντιστοιχεί στον κάθε νομό με βάση την εθνική απογραφή του 2001 (πληθυσμός αναφοράς 603.543 άτομα για το σύνολο των 3 νομών). Τα στοιχεία της απογραφής του 2001 μας έχουν διατεθεί από τη Γραμματεία της Ελληνικής Στατιστικής Αρχής. Έτσι η **αδρή μέση ετήσια επίπτωση των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων για την 20–ετία από 1/1/1990 έως και 31/12/2009 στον πληθυσμό ατόμων άνω των 14 ετών για το σύνολο των νομών Αχαΐας, Ηλείας, Αιτωλοακαρνανίας** υπολογίστηκε από τις 672 νέες περιπτώσεις ΜΔΣ δια (603.543 άτομα άνω των 14 ετών επί 20 έτη) και βρέθηκε ίση με **5,6 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 14 ετών ανά έτος**.

Από τους 672 ασθενείς, οι 337 (50%) ήταν κάτοικοι αγροτικών περιοχών, οι 301 (45%) ήταν κάτοικοι αστικών περιοχών ενώ για 34 (5%) ήταν άγνωστο αν κατοικούσαν σε αστική ή αγροτική περιοχή. Η αδρή μέση ετήσια επίπτωση των ΜΔΣ (1990–2009) κυμαινόταν από 7,3/100.000 στις αγροτικές περιοχές της Αχαΐας

Πίνακας 11. Αδρή μέση ετήσια επίπτωση ΜΔΣ στον πληθυσμό ατόμων ηλικίας άνω των 14 ετών στη ΝΔ Ελλάδα κατά την περίοδο 1990–2009 κατά νομό και αγροτική/αστική περιοχή.

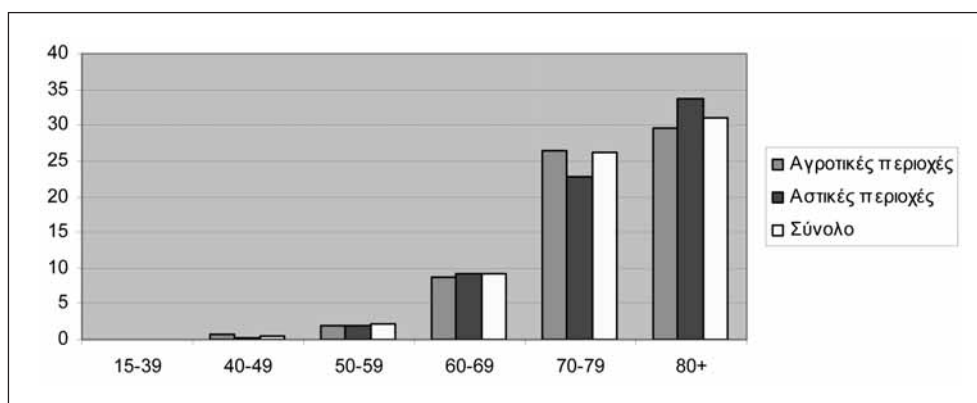
Νομός	Σύνολο	Αγροτικές περιοχές	Αστικές περιοχές
Αχαΐα	6,6	7,3	5,5
Ηλεία	5,3	6,5	3,4
Αιτωλοακαρνανία	4,3	6,3	2,4
Σύνολο 3 νομών	5,6	6,7	4,3

έως 2,4/100.000 στις αστικές περιοχές της Αιτωλοακαρνανίας.

Ο επιπολασμός των ΜΔΣ στο σύνολο των νομών Αχαΐας, Ηλείας, Αιτωλοακαρνανίας στις 31/12/2009 υπολογίστηκε από τους 137 ζώντες ασθενείς με ΜΔΣ δια τον πληθυσμό ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 14 ετών (603.543) και βρέθηκε ίσος με 0,0227% ή 22,7 περιπτώσεις ΜΔΣ ανά 100.000 πληθυσμού άνω των 14 ετών.

Στον πίνακα 11 και στο σχήμα 7 αναγράφεται η αδρή μέση ετήσια επίπτωση κατά νομό και κατά περιοχή, όπως αυτή υπολογίστηκε με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα. Στο σχήμα 8 απεικονίζεται η μέση ετήσια επί-

Σχήμα 8. Επίπτωση ΜΔΣ κατά ηλικιακή ομάδα στις αγροτικές και αστικές περιοχές και στο σύνολο των 3 νομών Αχαΐας, Ηλείας και Αιτωλοακαρνανίας (νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους άνω των 14 ετών).



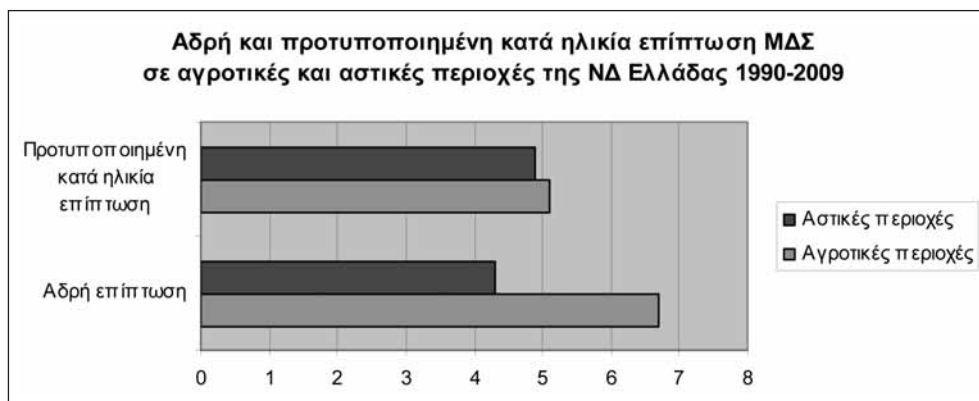
Πίνακας 12. Προτυποποιημένη κατά ηλικία μέση ετήσια επίπτωση για το σύνολο των νομών Αχαΐας, Ηλείας, Αιτωλοακαρνανίας σε αγροτικές περιοχές.

Ηλικιακή ομάδα	Πληθυσμός	ΜΔΣ	Επίπτωση κατά ηλικιακή ομάδα	Πρότυπος πληθυσμός	ΜΔΣ στον πρότυπο πληθυσμό	Προτυποποιημένη επίπτωση ΜΔΣ στις αγροτικές περιοχές (95% CI)
15-39	98.258	1	0,051 ανά 100.000	4.062.409	2,07	
40-49	35.798	6	0,838 ανά 100.000	1.495.918	12,54	
50-59	32.429	13	2,004 ανά 100.000	1.247.564	25,01	
60-69	40.308	70	8,683 ανά 100.000	1.263.319	109,70	
70-79	31.554	166	26,304 ανά 100.000	873.936	229,88	
≥80	13.676	81	29,614 ανά 100.000	330.052	97,74	
Σύνολο	252.023	337		9.273.198	476,94	5,1 ανά 100.000 (4,4-5,9) ανά 100.000)

πτωση των ΜΔΣ κατά ηλικιακή ομάδα στους τρεις νομούς (Αχαΐας, Ηλείας και Αιτωλοακαρνανίας) κατά την περίοδο 1990-2009. Από τα σχήματα αυτά προκύπτει αφενός μεν ότι η επίπτωση είναι μεγαλύτερη στις αγροτικές, συγκριτικά με τις αστικές περιοχές, αφετέρου δε ότι η επίπτωση των ΜΔΣ είναι ιδιαίτερα υψηλή στις ηλικιακές κατηγορίες 70-79 και ≥80 ετών. Επειδή στις αγροτικές περιοχές υπάρχει μεγαλύτερη γήρανση του πληθυσμού συγκριτικά με τις αστικές περιοχές, εφαρμόσαμε μία μέθοδο άμεσης προτυποποίησης για να ελέγξουμε αν η διαφορά αυτή είναι πραγματική ή οφείλεται στη διαφορετική ηλικιακή κατανομή των πληθυσμών σε αγροτικές και αστικές περιοχές.

Ως πρότυπος πληθυσμός χρησιμοποιήθηκε ο πληθυσμός της Ελλάδας (άτομα ηλικίας άνω των 14 ετών) με βάση την εθνική απογραφή του 2001. Αρχικά υπολογίστηκε η αδρή μέση ετήσια επίπτωση κατά ηλικιακή ομάδα ξεχωριστά στις αγροτικές περιοχές και στις αστικές περιοχές και στη συνέχεια η επίπτωση αυτή εφαρμόστηκε στον πρότυπο πληθυσμό της Ελλάδας κατά ηλικιακή ομάδα, όπως φαίνεται στους πίνακες 12 και 13. Επίσης υπολογίστηκε η προτυποποιημένη μέση ετήσια επίπτωση των ΜΔΣ στον πληθυσμό ατόμων ηλικίας άνω των 14 ετών στους νομούς Αχαΐας, Ηλείας, Αιτωλοακαρνανίας στις αγροτικές περιοχές ίση με 5,1 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ανά έτος

Σχήμα 9. Σύγκριση μεταξύ αδρής και προτυποποιημένης επίπτωσης των ΜΔΣ στη ΝΔ Ελλάδα (νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους άνω των 14 ετών).

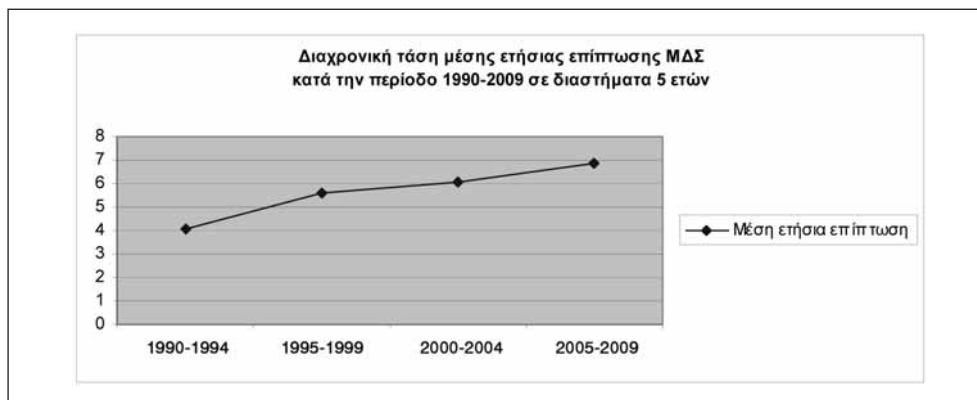


Πίνακας 13. Προτυποποιημένη κατά ηλικία μέση ετήσια επίπτωση για το σύνολο των νομών Αχαΐας, Ηλείας, Αιτωλοακαρνανίας σε αστικές περιοχές.

Ηλικιακή ομάδα	Πληθυσμός	ΜΔΣ	Επίπτωση κατά ηλικιακή ομάδα	Πρότυπος πληθυσμός	ΜΔΣ στον πρότυπο πληθυσμό	Προτυποποιημένη επίπτωση ΜΔΣ στις αγροτικές περιοχές (95% CI)
15–39	167.122	3	0,09 ανά 100.000	4.062.409	3,66	
40–49	58.523	4	0,342 ανά 100.000	1.495.918	5,12	
50–59	44.839	17	1,896 ανά 100.000	1.247.564	23,65	
60–69	41.964	77	9,175 ανά 100.000	1.263.319	115,90	
70–79	28.662	130	22,678 ανά 100.000	873.936	198,19	
≥80	10.410	70	33,62 ανά 100.000	330.052	110,97	
Σύνολο	351.520	301		9.273.198	457,49	4,9 ανά 100.000 (4,5–5,4) ανά 100.000)

(95% CI 4.4–5.9 ανά 100.000), ενώ η προτυποποιημένη επίπτωση στις αστικές περιοχές 4,9 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ανά έτος (95% CI 4,4–5,4 ανά 100.000). Έτσι προκύπτει ο συντελεστής **CMF (Comparative Morbidity Figure)**, που είναι ίσος με το πηλίκιο των δύο μέσων επιπτώσεων, δηλαδή $5,1/4,9 = 1.04$ (95% CI 0.70–1.52). Επομένως δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση ανάμεσα σε αγροτικές και αστικές περιοχές μετά από προτυποποίηση κατά ηλικία. Η σύγκριση μεταξύ αδρής και προτυποποιημένης κατά ηλικία επίπτωσης παρουσιάζεται στο σχήμα 9.

Τέλος μελετήσαμε τη διαχρονική τάση της επίπτωσης ΜΔΣ στη ΝΔ Ελλάδα, διαιρώντας την περίοδο των 20 ετών σε διαστήματα 5ετίας. Ο αριθμός των νέων περιπτώσεων ΜΔΣ που διαγνώστηκαν στους 3 νομούς (Αχαΐα, Ηλεία, Αιτωλοακαρνανία) αυξήθηκε σταδιακά από 123 κατά την πρώτη 5ετία (1990–1994) σε 169 την περίοδο 1995–1999, 184 την περίοδο 2000–2004 και τέλος σε 196 την περίοδο 2005–2009. Η αδρή μέση ετήσια επίπτωση αυξήθηκε ως εξής: από 4,1 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως την περίοδο 1990–1994 (95% CI 3,4–4,8/100.000), σε 5,6 την περίοδο 1995–1999 (95% CI 4,8–6,4/100.000), 6,1 την

Σχήμα 10. Χρονική διακύμανση της επίπτωσης ΜΔΣ κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών.

περίοδο 2000–2004 (95% CI 5,3–6,9/100.000) και σε 6,5 την περίοδο 2005–2009 (95% CI 5,6–7,4/100.000) (σχήμα 10).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι επιδημιολογικές μελέτες για τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα είναι λίγες παγκοσμίως, αλλά ιδίως στην Ελλάδα δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για την επιδημιολογία των ΜΔΣ. Από όσο γνωρίζουμε, η μελέτη αυτή αποτελεί την πρώτη προσπάθεια να αξιολογηθούν τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, η επίπτωση και ο επιπολασμός των ΜΔΣ στον ελληνικό χώρο και συγκεκριμένα στην περιοχή της Νοτιοδυτικής Ελλάδας.

Τα αποτελέσματά μας, τόσο ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών (ταξινόμηση κατά FAB και κατά WHO, καρυότυπος, IPSS) όσο και ως προς τη συνολική επιβίωση, σε γενικές γραμμές συνάδουν με τα δεδομένα που διατίθενται στη διεθνή βιβλιογραφία. Καταρχήν, βρήκαμε σημαντική επικράτηση των ανδρών (αναλογία άνδρες:γυναίκες=2,45:1) και των υπερηλικών ατόμων. Αυτά τα επιδημιολογικά ευρήματα χαρακτηρίζουν τα ΜΔΣ και έχουν ήδη περιγραφεί σε διάφορες μελέτες. Στους ασθενείς της περιοχής μας η μέση ηλικία στη διάγνωση ήταν 73,2 έτη, ενώ δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ ανδρών (73,5) και γυναικών (72,6) ($p=0.59$). Το μεγάλο ποσοστό των αγροτών που διαπιστώσαμε στους ασθενείς μας (44%) αφενός μεν αντικατοπτρίζει το γεγονός ότι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς (53%) ήταν κάτοικοι αγροτικών ή ημιαστικών περιοχών, αφετέρου δε μπορεί να υποδη-

λώνει κάποια αιτιολογική σχέση των νοσημάτων αυτών με επαγγελματική έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα, τα οποία όπως φαίνεται χρησιμοποιούν οι αγρότες της περιοχής μας, και όχι μόνο, χωρίς να λαμβάνουν ατομικά προστατευτικά μέτρα στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Είναι επίσης αξιοσημείωτο το γεγονός ότι στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων στην περιοχή μας διαγνώστηκαν πρωτοπαθή ΜΔΣ και μόνο ένα μικρό ποσοστό (1,7%) ήταν δευτεροπαθή, ενώ σε αντίστοιχες επιδημιολογικές μελέτες από άλλες χώρες αυτό το ποσοστό είναι μεγαλύτερο και κυμαίνεται από 5,3%¹⁰ έως 12,5%.¹¹

Οι συχνότητες των μορφολογικών υποτύπων ΜΔΣ που διαγνώστηκαν στην περιοχή μας, με βάση τις ταξινομήσεις κατά FAB και κατά WHO, συμφωνούν με τις αντίστοιχες συχνότητες που έχουν διαγνωστεί από άλλες μελέτες σε άλλες γεωγραφικές περιοχές. Αναλύοντας τη συχνότητα των διαφόρων υποτύπων στα δύο φύλα βρήκαμε ότι η σιδηροβλαστική αναιμία (RARS) ήταν η μόνη κατηγορία που διαγνώστηκε οριακά πιο συχνά στις γυναίκες ($p=0.053$). Ο καρυότυπος ήταν διαθέσιμος στο 59% των ασθενών και έλειπε κυρίως σε ασθενείς που είχαν διαγνωστεί στις αρχές της δεκαετίας του 1990. Η απώλεια του χρωμοσώματος Y ήταν πολύ συχνή κυτταρογενετική ανωμαλία (16%), όπως άλλωστε έχει αναφερθεί από τις περισσότερες επιδημιολογικές κυτταρογενετικές μελέτες, ωστόσο στην περιοχή μας βρήκαμε ένα ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό τρισωμίας 8 (σχεδόν 19%), ποσοστό υψηλότερο από το συνήθως αναφερόμενο σε άλλες αντίστοιχες μελέτες. Η έλλειψη του μακρού σκέλους του χρωμοσώ-

ματος 5 [del(5q)] και του χρωμοσώματος 20 [del(20q)] αποτελούσαν το 6% του συνόλου των παθολογικών καρυοτύπων έκαστη, ενώ σε 12% ανιχνεύτηκαν διπλές ανωμαλίες και σε ποσοστό που αγγίζει το 23% των παθολογικών καρυοτύπων βρέθηκαν πολλαπλές (περισσότερες ή ίσες με 3) ή σύνθετες κυτταρογενετικές ανωμαλίες.

Η κατανομή των ασθενών κατά προγνωστική κατηγορία IPSS συμφωνούσε με τις αντίστοιχες που βρέθηκαν σε άλλες μελέτες.⁷

Το ποσοστό εκτροπής σε ΟΜΛ στο σύνολο των ασθενών ήταν 30% αλλά το πραγματικό ποσοστό είναι υψηλότερο, δεδομένου ότι σε 15% των ασθενών δεν ήταν γνωστή η πορεία της νόσου. Το ποσοστό εκτροπής σε ΟΜΛ δεν διέφερε σημαντικά ως προς το φύλο ($p=0.662$), το νομό διαμονής ($p=0.341$) ή τον τόπο κατοικίας σε αγροτική/αστική περιοχή ($p=0.311$). Οι πιο συχνές αιτίες θανάτου ήταν η οξεία λευχαιμία (54%), διάφορες επιπλοκές της ίδιας της νόσου (ΜΔΣ) (26%) και διάφορα άλλα νοσήματα (20%). Η μέση συνολική επιβίωση ήταν 37,9 μήνες και η διάμεση επιβίωση 21 μήνες. Η διάμεση επιβίωση για τους ασθενείς με RA ήταν 37 μήνες, διάστημα που συμπίπτει με το αντίστοιχο που βρήκαν οι Germing και συν. στην περιοχή του Dusseldorf.⁹ Εξάλλου, η διάμεση επιβίωση για τους ασθενείς με RARS ήταν 34 μήνες, για εκείνους με RAEB 13 μήνες, με RAEB-T 11 μήνες και με CMML 21 μήνες.

Το ποσοστό αθροιστικής επιβίωσης στο 1 έτος από την αρχική διάγνωση κυμαινόταν από 75% για την κατηγορία RA και 77% για την RARS, έως 44% για την κατηγορία RAEB και ελάχιστο 40% για την κατηγορία RAEB-T. Το ποσοστό 3-ετούς επιβίωσης κυμαινόταν από 49% για την RA έως 11% για την RAEB. Τέλος, το ποσοστό 5-ετούς επιβίωσης κυμαινόταν από 36% για τους ασθενείς με RA μέχρι 2% για εκείνους με RAEB. Η 3-ετής επιβίωση φαινόταν να είναι μεγαλύτερη για τους ασθενείς με RAEB-T από ό,τι για αυτούς με RAEB (18% έναντι 11%), ενώ το ίδιο ίσχυε και για την 5-ετή (11% έναντι 2% αντίστοιχα). Οι διαφορές αυτές θα πρέπει μάλλον να αποδοθούν στην επιτυχή αντιμετώπιση αρκετών ασθενών με RAEB-T με πρωτόκολλα οξείας λευχαιμίας, που οδήγησε σε επίτευξη ικανοποιητικών υφέσεων. Κυρίως ως αποτέλεσμα του γεγονότος αυτού, αλλά και λόγω του μικρότερου αριθμού των ασθενών αυτής της κατηγορίας, η σταθερή απόκλιση του μέσου ποσοστού επιβίωσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για τους ασθενείς με RAEB-T και τα διαστήματα εμπιστο-

σύνης ευρύτερα, όπως φαίνεται στον πίνακα 9. Τέλος η συνολική διάμεση επιβίωση και τα ποσοστά επιβίωσης δεν άλλαξαν σημαντικά όταν εξαιρέσαμε τις περιπτώσεις των ασθενών με RAEB-T, που θεωρείται ΟΜΛ με βάση τη νεότερη ταξινόμηση κατά WHO.

Η μέση ετήσια επίπτωση των ΜΔΣ στην Ευρώπη παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση από 2,1 ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως (1984–1986) στο Ηνωμένο Βασίλειο¹³, έως 3,2 ανά 100.000 στη Γαλλία (1980–1990)¹¹, 3,5 ανά 100.000 στην περιοχή South Thames, στο Ηνωμένο Βασίλειο (1999–2000)¹², 4,1 ανά 100.000 στην περιοχή της Βόρειας Ρηνανίας–Βεστφαλίας στη Γερμανία (Dusseldorf) (1975–1990)¹⁰, 7,7 ανά 100.000 στη χώρα των Βάσκων (1993–1996)¹⁴, 8 ανά 100.000 στην Ισπανία (1994–1998)¹⁵, έως 12,6 ανά 100.000 στο Bournemouth του Ηνωμένου Βασιλείου (1981–1990)⁴. Ειδικά η τελευταία τιμή είναι σαφώς πλασματική, δεδομένου ότι στην περιοχή του Bournemouth, όπου το κλίμα είναι ηπιότερο, προτιμούν να μετακινούνται και διαμένουν υπερήλικες Βρετανοί από όλη την χώρα, στους οποίους η συχνότητα των ΜΔΣ είναι αυξημένη. Στις ΗΠΑ η επίπτωση ΜΔΣ έχει υπολογιστεί σε 3,4 ανά 100.000 (SEER, 2001–2003)¹⁶ και 3,3 ανά 100.000 (SEER και NAACCR, 2001–2003)¹⁷. Τέλος, μια μελέτη στην Ιαπωνία ανέφερε πολύ χαμηλή επίπτωση (1 ανά 100.000)³. Μέχρι σήμερα δεν έχουν δημοσιευτεί δεδομένα για την επίπτωση των ΜΔΣ στην Ελλάδα. Υπολογίσαμε την αδρή μέση ετήσια επίπτωση 5,6 ανά 100.000, δηλαδή στο ενδιάμεσο μεταξύ της επίπτωσης στη Γερμανία¹⁰ και στη χώρα των Βάσκων.¹⁴

Ειδικότερα παρατηρείται αυξημένη επίπτωση ΜΔΣ στο νομό Αχαΐας, η οποία θα μπορούσε να είναι και ψευδής, δεδομένου ότι αρκετοί ασθενείς δηλώνουν ως τόπο διαμονής την Πάτρα επειδή εκεί ζουν και εργάζονται τα παιδιά τους, ενώ στην πραγματικότητα διαμένουν (τουλάχιστον τους θερμούς μήνες του χρόνου) σε άλλες περιοχές. Αντίθετα, παρατηρείται μειωμένη επίπτωση των ΜΔΣ στο νομό Αιτωλοακαρνανίας. Αυτό το εύρημα μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι ο νομός Αιτωλοακαρνανίας, εκτός από τα αστικά κέντρα του Μεσολογίου και του Αγρινίου περιλαμβάνει πληθώρα αγροτικών και ορεινών περιοχών, οι κάτοικοι των οποίων δεν έχουν πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας δευτεροβάθμιας ή τριτοβάθμιας επιπέδου, με αποτέλεσμα να λαμβάνουν εμπειρική αγωγή για την αναιμία τους από ιατρούς της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας και να μη διαγιγνώσκονται η νόσος. Εξάλλου κάποιοι άλλοι

ασθενείς με ΜΔΣ μπορεί να παρακολουθούνται σε άλλα αιματολογικά τμήματα (π.χ. στην Αθήνα όπου μένουν συγγενείς τους ή στα Ιωάννινα αν διαμένουν στις βορειότερες περιοχές του νομού).

Επιπρόσθετα, διαφαίνεται μεγαλύτερη αδρή επίπτωση ΜΔΣ στις αγροτικές συγκριτικά με τις αστικές περιοχές. Μετά από προτυποποίηση κατά ηλικία η διαφορά αυτή δεν αποδεικνύεται στατιστικά σημαντική, γεγονός που οφείλεται στη διαφορετική ηλικιακή κατανομή του πληθυσμού σε αγροτικές και αστικές περιοχές.

Τέλος, η επίπτωση παρουσιάζει μια διαχρονική αύξηση κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών. Παρόμοια αυξητική τάση, μολονότι αφορά ίσως προγενέστερες χρονικές περιόδους, αναφέρεται και σε άλλες μελέτες.¹⁰ Η αυξητική αυτή τάση θα μπορούσε καταρχήν να θεωρηθεί πλασματική και να αποδοθεί στη βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων και στο μεγαλύτερο βαθμό ευαισθητοποίησης και εξοικείωσης των επαγγελματιών υγείας στην αναγνώριση περιπτώσεων ΜΔΣ σε πρώιμο στάδιο. Ωστόσο μπορεί να εκπροσωπεί και μια πραγματική αύξηση των περιπτώσεων ΜΔΣ, οφειλόμενη σε παράγοντες που προάγουν την καρκινογένεση, όπως επαγγελματικούς, περιβαλλοντικούς, διατροφικούς και παράγοντες του τρόπου ζωής. Ορισμένοι παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα και η έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα έχουν ήδη ενοχοποιηθεί παθογενετικά για την εκδήλωση των νοσημάτων αυτών.¹⁸ Η διαπίστωση αυτή χρήζει περαιτέρω διερεύνησης για την πιθανή ύπαρξη περιβαλλοντικών βλαπτικών παραγόντων που υπεισέρχονται στην αιτιοπαθογένεια των ΜΔΣ. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με μεθόδους της αναλυτικής επιδημιολογίας και συγκεκριμένα με τη διεξαγωγή προοπτικής μελέτης τύπου ασθενών-μαρτύρων, η οποία θα εξετάζει κατά πόσον οι ασθενείς διαφέρουν από τους υγιείς ως προς την έκθεση σε βλαπτικούς, πιθανά αιτιολογικούς παράγοντες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Διαπιστώσαμε αυξημένη επίπτωση ΜΔΣ στην περιοχή της Νοτιοδυτικής Ελλάδας και ιδιαίτερα στις αγροτικές περιοχές, αλλά το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε μετά από προτυποποίηση κατά ηλικία. Η επίπτωση των ΜΔΣ φαίνεται να παρουσιάζει μια διαχρονική αυξητική τάση, που μπορεί να αποδοθεί είτε σε βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων, είτε σε αμεσότερη πρόσβαση των ασθενών σε εξειδικευμένα Αιματολογικά Τμήματα, είτε να αποτελεί μια πραγματική αύξηση.

Χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση με προοπτικές μελέτες τύπου ασθενών-μαρτύρων, με στόχο τη διερεύνηση πιθανών αιτιολογικών παραγόντων.

REFERENCES

1. Bennett JM. The myelodysplastic syndromes. Pathobiology and clinical management. Marcel Dekker Inc., NY, 2002; 15–27.
2. Strom SS, Velez-Bravo V, Estey EH. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2008; 45:8–13.
3. Shimizu H, Matsushita Y, Aoki K, Nomura T, Yoshida Y, Mizoguchi H. Prevalence of the myelodysplastic syndromes in Japan. *Int J Hematol* 1995; 61:17–22.
4. Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, Hamblin TJ, Oscier DG. Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1994; 87:743–745.
5. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. French-American-British (FAB) Co-operative Group. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51:189–199.
6. Bennett JM. World Health Organisation classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *Int J Haematol* 2000; 72:131–133.
7. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89:2079–88.
8. Breslow NE, Day NE. Rates and rate standardisation. In: Hestline E, technical editor for IARC. Statistical methods in cancer research. Volume II—The design and analysis of cohort studies. Lyon: IARC Scientific Publications 1987; 48–79.
9. Germing U, Gattermann N, Strupp C, Aivado M, Aul C. Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. *Leukemia Res* 2000; 24:983–992.
10. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1992; 82:358–367.20
11. Maynadié M, Verret C, Moskovtchenko P, Mugneret F, Pettrell T, Caillot D, Carli PM. Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndromes in a well-defined French population. *Br J Cancer* 1996; 74:288–290.

12. Phekoo KJ, Richards MA, Moller H, Schey SA. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in South East England. *Haematologica* 2006; 91:1400–1404.
13. Cartwright RA. Incidence and epidemiology of the myelodysplastic syndromes. In: Mufti GJ, Galton DAG, editors. *The Myelodysplastic Syndromes*. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone; 1992; 23–31.
14. Bauduer F, Ducout L, Dastugue N, Capdupuy C, Renoux M. Epidemiology of myelodysplastic syndromes in a French general hospital of the Basque country. *Leuk Res* 1998; 22:205–208.
15. Incidence and characteristics of myelodysplastic syndromes in Ourense (Spain) between 1994–1998. *Haematologica* 2003; 88:1197–1199.
16. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007; 109:1536–1542.
17. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, Edwards BK, List AF. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008; 112:45–52.
18. Descatha A, Jenabian A, Conso F, Ameille J. Occupational exposures and haematological malignancies: overview on human recent data. *Cancer Causes Control* 2005; 16:939–953.