

# ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΤΟΜΟΣ 28ος • ΤΕΥΧΟΣ 1ο • ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2009

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ – ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ (ΙΕΔΕΠ)

## Άρθρο Σύνταξης

- Πνευμονική υπέρταση: διάγνωση και θεραπεία.
- Καρκίνος μαστού: παράγοντες κινδύνου.
- Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα.

## Ανασκοπήσεις

- Παρανεοπλασματική πέμφιγα: απόλυτος δερματικός δείκτης εσωτερικής κακοήθειας.
- Ο ασθενής που έχει υποβληθεί σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών για τον μη επεμβατικό καρδιολόγο.
- Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων: δερματικές επιπλοκές.

## Κλινικές Μελέτες

- Υπολογισμός της κάθαρσης της κρεατινίνης στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας.
- Επιδημιολογία της βρουκέλλωσης στη Νοτιοδυτική Ελλάδα.

## Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις

- Αυτόματη ρήξη μήτρας χωρίς ουλή κατά τον τοκετό.
- Συστροφή παραωθηκικής κύστης. Ένα σπάνιο αίτιο οξείας κοιλίας στη γυναικολογία.

## Ο Θεραπευτής Γιατρός

- Μυστικά και παγίδες κατά τη διάγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.

## Φοιτητικά και Άλλα

- Έλλειψη ευαισθησίας των κυττάρων στόχων στα ανδρογόνα, μία από τις σημαντικότερες αιτίες άρρενος ευδοερμαφροδισμού.

## Ειδικό Άρθρο

- Αισιοδοξία, χιούμορ, γέλιο: οι φίλοι της υγείας.

## Ενημέρωση, Πολιτιστικά κ.ά.



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 εγκατάσταση 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:**

Χατζηαλεξάνδρου Ανδρέας, *Γενικός ιατρός*

**Μέλη:**

Ακτύπη Ανθή, *Αιματολόγος*

Γαλανόπουλος Νικόλαος, *Παθολόγος*

Κούνης Νικόλαος, *Καρδιολόγος*

Κουρελέας Σωτήριος, *Χειρουργός*

Μητρόπουλος Ανδρέας, *Ρευματολόγος*

Τσολάκης Ιωάννης, *Αγγειοχειρουργός*

Τσουνής Βασίλειος, *Παθολόγος*

Χρυσανθόπουλος Κωνσταντίνος, *Παθολόγος*

## ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΧΑΪΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

### Διευθυντής Σύνταξης:

Κούνης Νικόλαος, *Καρδιολόγος*

### Αναπληρωτές Διευθυντές Σύνταξης:

Τσολάκης Ιωάννης, *Αγγειοχειρουργός*

Χρυσανθόπουλος Κωνσταντίνος, *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, *ΩΡΛαρυγγολόγος, 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*

## Περιεχόμενα

	Οδηγίες στους συγγραφείς / Instructions to authors .....	6
	Γράμμα του Διευθυντή της Σύνταξης .....	9
<b>Άρθρο Σύνταξης</b>	Πνευμονική υπέρταση: διάγνωση και θεραπεία .....	10
	<i>Κώστας Σπυρόπουλος</i>	
	Καρκίνος μαστού: παράγοντες κινδύνου .....	14
	<i>Φώτης Καρβελάς, Πάτρα</i>	
	Αντιαμοπεταλιακή θεραπεία στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα .....	17
	<i>Ιωάννης Κόγιας, Καρδίτσα</i>	
<b>Ανασκοπήσεις</b>	Παρανεοπλασματική πέμφιγα: απόλυτος δερματικός δείκτης εσωτερικής κακοήθειας .....	19
	<i>Παναγιώτης Σταυρόπουλος, Ανδρέας Κατσάμπας, Αθήνα</i>	
	Ο ασθενής που έχει υποβληθεί σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών για τον μη επεμβατικό καρδιολόγο .....	23
	<i>Ιωάννης Γουδέβενος, Ιωάννινα</i>	
	Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων: δερματικές επιπλοκές .....	29
	<i>Γεώργιος Μπανταβάνης, Διονύσιος Τσαμπάος, Πάτρα</i>	
<b>Quiz / Απάντηση</b>	.....	44 / 60
<b>Κλινικές Μελέτες</b>	Υπολογισμός της κάθαρσης της κρεατινίνης στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας .....	45
	<i>Δημήτριος Γιαννόπουλος, Βάρδα, Πάτρα, Καλάβρυτα, Κλειτορία</i>	
	Επιδημιολογία της βρουκέλλωσης στη Νοτιοδυτική Ελλάδα .....	53
	<i>Μπίκας Χρήστος, Πολυζωγοπούλου Ευτυχία, Χρυσανθόπουλος Κώστας, Γώγος Χαράλαμπος</i>	
<b>Γνωστό Άγνωστο</b>	.....	59

## Περιεχόμενα

<b>Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις</b>	Αυτόματη ρήξη μήτρας χωρίς ουλή κατά τον τοκετό. Περιγραφή περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ..... 61 <i>Αλεξάνδρα Ζαχάκη, Λαμία</i>
	Συστροφή παραωθηκικής κύστης. Ένα σπάνιο αίτιο οξείας κοιλίας στη γυναικολογία ..... 66 <i>Ιωάννης Θανασάς, Λαμία</i>
<b>Ο Θεραπευτής Γιατρός</b>	Μυστικά και παγίδες κατά τη διάγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων ..... 71 <i>Κωνσταντίνος Καρόγιαννης</i>
<b>Φοιτητικά και Άλλα</b>	Έλλειψη ευαισθησίας των κυττάρων στόχων στα ανδρογόνα, μία από τις σημαντικότερες αιτίες άρρενος ψευδοερμαφροδιτισμού ..... 80 <i>Τρωΐζος-Παπαβασιλείου Παύλος, Αθήνα</i>
<b>Εδικό Άρθρο</b>	Αισιοδοξία, χιούμορ, γέλιο: οι φίλοι της υγείας ..... 86 <i>Σπύρος Παπουτσάκης, Πάτρα</i>
	Στον γιατρό Γιώργο Μπριστογιάννη ..... 90 <i>Ανδρέας Μητρόπουλος, Πάτρα</i>
	Κώστας Μόσχοβος ..... 92 <i>Νίκος Κούνης, Πάτρα</i>
<b>Ενημέρωση</b>	Δίκτυο ιατρών πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας με ειδικό ενδιαφέρον στα νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος (Hellenic Primary Care Respiratory Group – HePCRG) ..... 93
<b>Πολιτιστικά</b>	Το '21 και οι πρωταγωνιστές του. Τεκμήρια και κειμήλια από το Ιστορικό Αρχείο Α. & Κ. Σκιαθά. .... 95 <i>Ανδρονίκη Π. Χρυσάφη, Πάτρα</i>



## Οδηγίες για τους Συγγραφείς



### Γενικά

**Η Αχαϊκή Ιατρική (Αχ Ιατρ)** είναι το 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 αντιμετωπίσες 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 εργασίες 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 ευρετηρίου. 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.
4. Ακολουθούν οι τυχόν πίνακες και εικόνες σε ξεχωριστές σελίδες με υπότιτλους στο κάτω μέρος του κάθε πίνακα ή εικόνας.

## Οδηγίες για τους Συγγραφείς

∴

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 relaxation. 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.



## Instructions to Authors



### General

ACHAIKI IATRIKI (Ach Iatr) is a peer-reviewed journal and constitutes the official publication of the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus. It publishes papers of members of the Society. Contributions from non members are also welcomed. These articles deal with scientific developments from all fields of medicine.

### Types of articles

The journal publishes the following type of articles:

1. **Editorials:** up to 4 typed double-space pages with no more than 10 contemporary references. Editorials are written after invitation of 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”:** Every physician working privately or in any institution is strongly encouraged to submit for publication any interesting case or subject which he has encountered in his everyday practice of unusual, strange, peculiar or even humorous course and ending, up to 5 typed double-space pages.
6. **Nursing and allied disciplines:** Every scientist working in nursing or allied sciences is encouraged to submit papers of no more than 5 typed 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-space 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, e-mail of the author responsible for correspondence.
2. **Second page:** Include a brief structure 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, Gouverou-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;360-392.

### Paper Submission

Submit papers electronically to the following address: [ngkounis@otenet.gr](mailto: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's Square, Patras 262 21, Greece.

## Γράμμα του Διευθυντή της Σύνταξης



**Νίκος Κούνης, MD, FESC, FACC**

Το Διοικητικό Συμβούλιο της ΙΕΔΕΠ με ευχαρίστηση πληροφορεί τα μέλη της Εταιρείας αλλά και τους αναγνώστες της ΑΧΑΪΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ότι το περιοδικό μας ήδη περιλαμβάνεται στον κατάλογο της Mulford Health Science Library Instructions to Authors in the Health Sciences όπου συνάδελφοι απ'όλο τον κόσμο μπορούν να διαβάσουν τις οδηγίες για την αποστολή άρθρων προς εκτίμηση για δημοσίευση.

Επιθυμούμε να ευχαριστήσουμε τους φίλους ιδιώτες συναδέλφους, τους διευθυντές των Νοσοκομείων αλλά και τους καθηγητές των Πανεπιστημίων μας για την ενθάρρυνση και προτροπή που παρέχουν στους νεότερους συναδέλφους για έρευνα και αποστολή άρθρων προς δημοσίευση.

Από το τρέχον τεύχος της η ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ εκδίδεται σε συνεργασία με τον συνάδελφο και έμπειρο εκδότη Ιωάννη Πικραμένο ο οποίος έχει αναλάβει εξ ολοκλήρου την έκδοση και την παρουσίαση του περιοδικού. Τον ευχαριστούμε και του ευχόμεθα κάθε επιτυχία.

Στο παρόν τεύχος δημοσιεύονται άρθρα σύνταξης από ειδικούς στον τομέα τους αλλά και ανασκοπήσεις από πανεπιστημιακές κλινικές που όμως τα ενδιαφέροντα θέματά τους αφορούν τον μαχόμενο στην πρώτη γραμμή του «πυρός» συνάδελφο.

Η ΙΕΔΕΠ εύχεται σε όλους υγεία, χαρά, ευτυχία και χρονιά γεμάτη σε επιστημονικές επιτυχίες και κατακτήσεις.

Τα τεύχη της ΑΧΑΪΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ μπορούν να διαβαστούν και στον ιστότοπο της ΙΕΔΕΠ: [www.iedep.gr](http://www.iedep.gr)

# Πνευμονική Υπέρταση: Διάγνωση και Θεραπεία

## Κώστας Σπυρόπουλος

Καθηγητής Πνευμονολογίας,  
Πανεπιστήμιο Πάτρας

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση χαρακτηρίζεται από αυξημένες πιέσεις στην πνευμονική κυκλοφορία που, όμως δε σχετίζεται με αύξηση των πιέσεων στη συστηματική κυκλοφορία. Οφείλεται σε αυξημένη αντίσταση του αγγειακού δικτύου του πνεύμονα, λόγω του μυϊκού τόνου και της αναδιαμόρφωσης που υφίστανται τα αγγεία του πνεύμονα.

Η πνευμονική υπέρταση έχει προοδευτική εξέλιξη και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Η διάγνωση της απαιτεί την κλινική υποψία καθώς μια σειρά νοσημάτων οδηγεί σε αυξημένη πίεση της πνευμονικής κυκλοφορίας. Τα συμπτώματα ξεκινούν από δύσπνοια και μειωμένη αντοχή στην κόπωση και μπορεί να επιδεινώνονται με σημάδια δεξιάς καρδιακής ανεπάρκεια με περιφερικά οιδήματα και επίπτωση στους υπερχογραφικούς δείκτες των υπερήχων καρδιάς. Γι' αυτό απαιτείται έγκαιρη διάγνωση για να ακολουθήσει άμεσα και η θεραπεία.

### ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η κατηγοριοποίηση της πνευμονικής υπέρτασης που επικρατεί είναι αυτή του Evian (Πίνακας 1). Τα κριτήρια που τη διαμορφώνουν υποδεικνύουν και τους αιτιολογικούς παράγοντες που την προκαλούν [1,2]. Υπάρχει και μια λειτουργική κατάταξη της New York Heart Association (NYHA) που κατατάσσει του ασθενείς ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου (Πίνακας 2).

### ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τα κυριότερα συμπτώματα με τα οποία εμφανίζεται ένας ασθενής με πνευμονική υπέρταση είναι δύσπνοια (60%), κόπωση (19%), θωρακικό άλγος (7%), συγκοπτικό επεισόδιο (8%), αίσθημα παλμών (5%) και οιδήματα στα κάτω άκρα (3%).

Επί κλινικής υποψίας, επομένως σε ασθενείς με τα παραπάνω συμπτώματα οι οποίοι εμπíπτουν σε κάποια από τις κατηγορίες της κατάταξης Evian ενδείκνυται η πραγματοποίηση εξετάσεων για να διαπιστωθεί αν όντως πρόκειται για πνευμονική υπέρταση. Οι εξετάσεις που χρησιμοποιούνται είναι οι υπερήχοι καρδιάς, ο καθετηριασμός της πνευμονικής και λειτουργικές δοκιμασίες.

Τα πλεονεκτήματα των υπερήχων είναι σημαντικά, καθώς επιτρέπουν

### Αλληλογραφία:

Κώστας Σπυρόπουλος  
Καθηγητής Πνευμονολογίας,  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών  
Ρίο, Πάτρα 26500  
e-mail: k-spiropoulos@hotmail.com  
Τηλ: +30 2610 999523  
Fax: +30 2610 999523

**Πίνακας 1.** Η κατάταξη Ενίαν για την Πνευμονική Υπέρταση

<p>Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση             <ol style="list-style-type: none"> <li>α. Οικογενής πνευμονική υπέρταση</li> </ol> </li> <li>2. Πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση σχετιζόμενη με:             <ol style="list-style-type: none"> <li>α. Νόσο συνδετικού ιστού</li> <li>β. Συγγενή καρδιοπάθεια</li> <li>γ. Πυλαία υπέρταση</li> <li>δ. HIV</li> <li>ε. Φάρμακα (π.χ. ανορεξιογόνα)</li> </ol> </li> <li>3. Επίμονη πνευμονική υπέρταση των νεογέννητων</li> <li>4. Πνευμονική αγγειοαποφρακτική νόσος</li> <li>5. Αιμαγγείωματα τριχοειδών του πνεύμονα</li> </ol>
<p>Πνευμονική Φλεβική Υπέρταση</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Νόσος κόλπου ή κοιλίας αριστερά</li> <li>2. Βαλβιδοπάθεια αριστερά</li> <li>3. Εξωτερική συμπίεση από πνευμονικά αγγεία             <ol style="list-style-type: none"> <li>α. Ίνωση στο μεσοθωράκιο</li> <li>β. Λεμφαδενοπάθεια - όγκοι</li> </ol> </li> <li>4. Άλλο</li> </ol>
<p>Πνευμονική Υπέρταση που σχετίζεται με αναπνευστικό νόσημα ή Υποξαιμία</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)</li> <li>2. Διάμεση Πνευμονοπάθεια</li> <li>3. Σύνδρομο Υπνικής Άπνοιας - Υπόπνοιας</li> <li>4. Διαταραχές που οδηγούν σε υποαερισμό</li> <li>5. Παραμονή σε μεγάλο υψόμετρο</li> <li>6. Εμφάνιση σε νεογνά</li> <li>7. Δυσπλασία τριχοειδών του πνεύμονα</li> <li>8. Άλλο</li> </ol>
<p>Πνευμονική Υπέρταση που σχετίζεται με θρομβοφιλική τάση</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Θρομβοεμβολική απόφραξη των εγγείσ αρτηριών</li> <li>2. Θρομβοεμβολική απόφραξη των άπω αρτηριών</li> <li>3. Πνευμονική Εμβολή</li> </ol>
<p>Πνευμονική Υπέρταση που διαταράσσει τα αγγεία άμεσα</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Φλεγμονώδης</li> </ol>

**Πίνακας 2.** Λειτουργική κατάταξη κατά NYHA

	Συμπτώματα	Υπέρηχοι καρδιάς	Καθετηριασμός πνευμονικής
Ήπια	NYHA I	PAPs 35-55 mmHg	PAP 21-40 mmHg
Μέτρια	NYHA II	PAPs >55 mmHg	PAP >40 mmHg
Σοβαρή	NYHA III	RV συσταλτικότητα μειωμένη (++)	SVO <sub>2</sub> <60%
Πολύ σοβαρή	NYHA IV	RV συσταλτικότητα μειωμένη (+++)	SVO <sub>2</sub> <50%

εκτίμηση της πίεσης στα μεγάλα αγγεία του πνεύμονα με ταυτόχρονη απεικόνιση της δομής και της λειτουργικότητας της καρδιάς. Διερευνώνται οι βαλβίδες της καρδιάς, η ύπαρξη συγγενούς καρδιοπάθειας, προβλημάτων στη συστολική και διαστολική λειτουργία της καρδιάς και η ύπαρξη αριστερο-δεξιάς διαφυγής (shunt). Η ύπαρξη περικαρδιακής συλλογής συνδυάζεται με κακή πρόγνωση. Βέβαια οι υπέρηχοι αποτελούν εκτίμηση των πιέσεων στην πνευμονική, επομένως απαιτείται καθετηριασμός της πνευμονικής για την επιβεβαίωση της διάγνωσης [3].

Ο καθετηριασμός της δεξιάς καρδιάς αποτελεί το τεκμήριο για τη διάγνωση της πνευμονικής υπέρτασης. Η χρήση του καθετήρα της πνευμονικής (Swan-Ganz) επιτρέπει τη μέτρηση της πίεσης εξ ενσφηνώσεως στην πνευμονική αρτηρία, αλλά επιπλέον βοηθά στην επιβεβαίωση της ύπαρξης συγγενούς καρδιοπάθειας και στην εκτίμηση της εφεδρείας αγγειοδιαστολής των πνευμονικών αγγείων [4].

Οι λειτουργικές δοκιμασίες χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας του ασθενούς σχετίζονται άμεσα με τη θνητότητα. Βέβαια η δοκιμασία κόπωσης απαιτεί χρόνο, είναι ακριβή διαδικασία και φυσικά δεν είναι παντού και πάντα διαθέσιμη. Μια εξίσου αποδοτική αλλά εύκολη λύση είναι η δοκιμασία 6-λεπτου περπατήματος (6 min walk test).

Ο ασθενής τοποθετείται σε μια διαδρομή που είναι μετρημένη (π.χ. διάδρομο) και του ζητείται να περπατήσει για 6 λεπτά με το δικό του ρυθμό. Κατά τη διάρκεια της διαδρομής του δεν ενθαρρύνεται και μετράται η απόσταση που διανύθηκε. Απόσταση μικρότερη από 332m έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα [5].

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στόχοι της θεραπείας είναι η βελτίωση των συμπτωμάτων και η αύξηση της επιβίωσης με τη χρήση μη επεμβατικών μέσων κατά το μέτρο του δυνατού. Οι θεραπευτικές λύσεις αφορούν γενικότερα υποστηρικτικά μέσα για τον ασθενή και φυσικά στοχευμένη θεραπεία για την πνευμονική υπέρταση.

Τα υποστηρικτικά μέσα περιλαμβάνουν [6]:

- *Οξυγόνο*: Η χρόνια υποξαιμία λόγω του μειωμένου μεταφορτίου δημιουργεί σοβαρό πρόβλημα στον ασθενή καθώς μπορεί να συνδυάζεται και με περαιτέρω πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια του ύπνου. Απαιτείται, λοιπόν, χορήγηση οξυγόνου για να διατηρείται ο κορεσμός σε τιμές άνω του 90%.
- *Διουρητικά*: Τα διουρητικά είναι βοηθητικά, γιατί μειώνουν το προφορτίο, μειώνουν τον ενδαγγειακό όγκο και επομένως μειώνουν και τη δύσπνοια του ασθενούς. Προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση που έχουν χαμηλή αρτηριακή πίεση για τον κίνδυνο αιμοδυναμικής αστάθειας.
- *Διγοξίνη*: Ο ρόλος της είναι αμφισβητούμενος, καθώς οι ασθενείς που οφελούνται είναι αυτοί που έχουν ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας. Βέβαια δεδομένης της τοξικότητας της διγοξίνης κυρίως ένδειξη υπάρχει σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (AFib), καθώς σταματά την αρρυθμία.
- *Αντιπηκτικά*: Τα αντιπηκτικά είναι χρήσιμα σε ασθενείς στους οποίους η ύπαρξη θρομβοφιλικής διάθεσης είναι πιθανή ή τεκμηριωμένη.
- *Αλλαγές στον τρόπο ζωής*: Εκτός από τη φαρμακολογική θεραπεία, βεβαίως, οι ασθενείς πρέπει να διατηρούν μια λογική σωματική δραστηριότητα, χωρίς να παραιτούνται ούτε να οδηγούνται σε μεγάλη κόπωση (λόγω κινδύνου αιφνιδίου θανάτου). Ακόμη πρέπει οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας να αποθαρρύνονται να μείνουν έγκυες, καθώς η καρδιοαναπνευστική επιβάρυνση στην εγκυμοσύνη είναι τεράστια.

Η στοχευμένη θεραπεία περιλαμβάνει:

- *Ca-blockers*: Η μακρά χορήγηση νιφεδιπίνης ή βεραπαμίλης σε υψηλές δόσεις αυξάνει την επιβίωση των ασθενών, λόγω της αγγιοδιασταλτικής δράσης που έχει στα αγγεία του πνεύμονα. Επομένως ο αγγειόσπασμος που θεωρείται υπεύθυνος για την παθολόγηση της πνευμονικής υπέρτασης λύεται. Όμως, απαιτείται προσοχή, γιατί δεν έχουν όλοι οι ασθενείς την εφεδρεία που απαιτείται για να επωφεληθούν από τη χρήση αγγιοδιασταλτικών. Γι' αυτό κατά τον καθετηριασμό της πνευμονικής αρτηρίας στη φάση της διάγνωσης πρέπει να εκτιμάται η εφεδρεία αυτή. Διαφορετικά, ο ασθενής απειλείται με αιμοδυναμική αστάθεια και συγκοπή [7].
- *Ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης*: Η ενδοθηλίνη φυσιολογικά δρα μέσω δύο τύπων υποδοχέων. Δεσμεύεται στους υποδοχείς A (ET-A receptors) και προκαλεί αγγειοσύσπαση και διαφοροποίηση του ενδοθηλίου, καθώς και στους υποδοχείς B (ET-B) και προκαλείται κάθαρση της ενδοθηλίνης και παραγωγή NO και προστακυκλίνης [8]. Προς το παρόν κυκλοφορεί το Bosentan (ET-A και ET-B ανταγωνιστής), το οποίο μετά από χορήγηση 4 εβδομάδων οδηγεί σε βελτίωση της επίδοσης στο 6 min walk test, μειώνει την πίεση στην πνευμονική, βελτιώνει το μεταφορτίο, μειώνει την αντίσταση στην πνευμονική κυκλοφορία και βελτιώνει την κλινική εικόνα του ασθενούς. Ο βασικός σοβαρός κίνδυνος είναι η ηπατοκυτταρική δυσπραγία που μπορεί να προκαλέσει σε ορισμένους αρρώστους. Νεότερα φάρμακα είναι το Sildenafil και το Ambrisentan, τα οποία είναι εκλεκτικοί ET-A blockers και επομένως θα εμποδίζουν την αγγειοσυσπαστική δράση της ενδοθηλίνης, ενώ θα επιτρέπουν την κάθαρσή της.
- *Προστακυκλίνες*: Η προσταγλανδίνη PGI<sub>2</sub> (προστακυκλίνη) παράγεται από το ενδοθήλιο και φυσιολογικά προκαλεί αγγειοδιαστολή και παρεμπόδιση της συγκέντρωσης αιμοπεταλίων. Σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση η συνθάση της προστακυκλίνης είναι μειωμένη, επομένως χορηγώντας προστακυκλίνη εξωγενώς επωφελοποιούμε τη δράση της αγγειοδιαστολής που προσφέρει [9]. Κυκλοφορούν διάφορα σκευάσματα σε διαφορετικές φαρμακοτεχνικές μορφές. Το Epoprostenol χορηγείται με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση με κατάλληλες συσκευές, με κίνδυνο φυσικά τη μετατόπιση του χρησιμοποιούμενου καθετήρα. Το Treprostinil χορηγείται υποδορίως, το Beraprost από το στόμα και τέλος υπάρχει το Pro-



prost που είναι σταθερό ανάλογο προστακυκλίνης που είναι σε εισπνεόμενη μορφή.

Στο άμεσο και απώτερο μέλλον σχεδιάζεται και η είσοδος νέων φαρμάκων. Μια κατηγορία είναι οι αναστολείς της PDE-5 στους οποίους ανήκει και η γνωστή Σιλденаφίλη, καθώς αυτά τα φάρμακα αυξάνουν τα ποσά του NO και προκαλούν αγγειοδιαστολή. Τέλος, δοκιμάζεται και η χρήση εισπνεόμενου NO, η χορήγηση L-αργινίνης, Εντερικού Αγγειοδραστικού Πεπτιδίου (Vasoactive Intestinal Peptide –VIP) και SSRIs (Selective Serotonine Reutake Inhibitors).

### ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Συμπερασματικά διαπιστώνεται ότι η πνευμονική υπέρταση είναι μια κατάσταση των πνευμόνων που είναι άμεσα απειλητική για τη ζωή του ασθενούς. Επίσης, το γεγονός ότι συνδυάζεται με ορισμένα αρκετά συχνά νοσήματα της παθολογίας πρέπει να μας κάνει να αυξήσουμε το δείκτη υποψίας, γιατί «Μια διάγνωση χάνεται όταν δεν γνωρίζεις την ύπαρξη της νόσου ή όταν δεν την σκεφτείς».

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Appelbaum L, Yigla M, Bendayan D et al. Primary pulmonary hypertension in Israel: a national survey. *Chest* 2001 ; 119: 1801-6.
2. The International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. The International Primary Pulmonary Hypertension Study (IPPHS). *Chest* 1994; 105: 37S.
3. Hinderliter AL, Willis PW 4th, Long W, et al. Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. PPH Study Group. Primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 84: 481-4
4. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
5. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-92.
6. Lykouras D, Sampsonas F, Kaparianos A, Efremidis G, Karkoulas K, Tsoukalas G, Spiropoulos K. Pulmonary arterial hypertension: need to treat. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2008; 7: 260-9.
7. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
8. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
9. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension *N Engl J Med*. 1992; 327: 70-5.



# Καρκίνος Μαστού. Παράγοντες κινδύνου

## Φώτης Καρβελάς

Αναπληρωτής Διευθυντής Χειρουργικής Κλινικής  
Νοσοκομείου «Άγιος Ανδρέας» Πάτρας  
Υπεύθυνος Ιατρείου Μαστού

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι νέοι γιατροί ως και οι γιατροί των άλλων ειδικοτήτων θα πρέπει να γνωρίζουν καλά ποιες γυναίκες ανήκουν σε κατηγορία υψηλού κινδύνου για καρκίνο του μαστού ούτως ώστε να παρακολουθούνται καλύτερα και συχνότερα. Αυτό θα γίνει δυνατό αν γνωρίζουν καλά τους παράγοντες κινδύνου.<sup>1</sup> Οι γυναίκες που ανήκουν σε κατηγορία υψηλού κινδύνου θα πρέπει να είναι υπό συχνή παρακολούθηση κλινική και μαστογραφική. Επίσης θα πρέπει να κάνουν την πρώτη μαστογραφία στην ηλικία των 35 ετών, ενώ αυτές που έχουν πιθανότητα προσβολής πάνω από 30% πιθανόν να είναι υποψήφιας χορήγησης ειδικών φαρμάκων.<sup>2,3</sup>

Υπάρχουν παράγοντες κινδύνου τους οποίους δεν μπορούμε να επηρεάσουμε όπως η ηλικία, η φυλή, το κληρονομικό. Άλλοι παράγοντες κινδύνου συνδέονται με τις συνήθειες ζωής και είναι αυτοί που μπορούμε να επηρεάσουμε συμβουλευοντας τις γυναίκες. Θα αναφερθώ διεξοδικά σε όλους τους παράγοντες κινδύνου τονίζοντας τον βαθμό επικινδυνότητας και την δυνατότητα παρέμβασής μας.<sup>4-7</sup>

**Φύλο:** Το γεγονός ότι ο καρκίνος μαστού προσβάλλει κατά 99% μόνον τις γυναίκες οφείλεται στο γεγονός ότι ο μαζικός αδένας είναι πολύ αναπτυγμένος στις γυναίκες εν σχέσει με τους άνδρες λόγω της λειτουργίας που έχει να εκπληρώσει (όργανο έλξης – σεξουαλικότητα, όργανο ζωής – θηλασμός).

**Ηλικία:** Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου μαστού αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας. Ένας στους 9 καρκίνους εμφανίζεται σε ηλικία μικρότερη των 45 ετών, 6 στους 9 σε ηλικία μεγαλύτερη των 55, και δύο στους 9 σε ηλικία μεταξύ 45 και 55 ετών.

**Γεωγραφικές κατανομές:** Η συχνότητα προσβολής από καρκίνο μαστού ποικίλει από χώρα σε χώρα και παρατηρείται υψηλή συχνότητα προσβολής στον αναπτυγμένο κόσμο και ειδικά στην Αμερική, ενώ στην Άπω Ανατολή και γενικά στην κίτρινη φυλή η συχνότητα είναι πολύ μικρή. Είναι όμως γνωστό ότι μετανάστριες από χώρες μικρής συχνότητας σε χώρες υψηλής συχνότητας μετά την παρέλευση δεκαετίας θα έχουν την ίδια συχνότητα προσβολής από καρκίνο με τον γηγενή πληθυσμό. Αυτό σημαίνει ότι παράγοντες του περιβάλλοντος και της διατροφής έχουν με-

## Αλληλογραφία:

Φώτης Καρβελάς  
Χειρουργική Κλινική  
Νοσοκομείο «Άγιος Ανδρέας» Πάτρας  
Τηλ.: +302610 227000

γάλη σημασία για την εμφάνιση καρκίνου μαστού.

**Ηλικία εμμηνορρής – εμμηνόπαυσης:** Ηλικία εμμηνορρής κάτω των 12 ετών και εμμηνόπαυσης μεγαλύτερης των 50 ετών αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο προσβολής. Γυναίκες με εμμηνόπαυση στα 55 έτη έχουν διπλάσιο ποσοστό προσβολής από καρκίνο εν σχέσει με αυτές που έχουν εμμηνόπαυση στα 45 τους. Αυτό συμβαίνει λόγω της μεγάλης διάρκειας της αναπαραγωγικής ηλικίας κατά την οποία ο οργανισμός της γυναίκας και ιδίως ο μαστός κυριολεκτικά βομβαρδίζεται από τα οιστρογόνα.

Επίσης όσο μεγαλύτερη αναπαραγωγική ηλικία έχει μια γυναίκα τόσο περισσότερους ανωορηκτικούς κύκλους θα παρουσιάσει. Ως γνωστό στους ανωορηκτικούς κύκλους έχουμε μεγάλες ορμονικές διαταραχές και υπεροχή των οιστρογόνων. Αυτό συνεπάγεται επιπλέον δράση οιστρογόνων στον μαζικό αδένα και απώτερη καρκινογένεση.

**Ηλικία τεκνοποίησης:** Η τεκνοποίηση σε ηλικία μεγαλύτερη των 30 ετών όπως και η μη τεκνοποίηση αυξάνουν την συχνότητα προσβολής από καρκίνο. Αντίθετα η τεκνοποίηση σε ηλικία μικρότερη των 20-25 ετών μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου μαστού, ενώ τον μειώνει δραματικά η τεκνοποίηση τουλάχιστον δύο παιδιών σε ηλικία μικρότερη των 20.

**Αριθμός τεκνοποιήσεων:** Γυναίκες που έχουν φέρει εις πέρας τουλάχιστον δυο εγκυμοσύνες έχουν μικρότερη συχνότητα προσβολής από καρκίνο με τις άτεκνες ή αυτές που έχουν τεκνοποιήσει μία φορά. Αυτό συμβαίνει γιατί κατά την φάση της εγκυμοσύνης επέρχονται τέτοιες αλλαγές στα κύτταρα του μαζικού αδένα που προστατεύουν από μία πιθανή μελλοντική εξαλλαγή των κυττάρων σε καρκινικά κύτταρα.

**Θηλασμός:** Ο θηλασμός κάθε παιδιού για τουλάχιστον ένα έτος έχει πλέον αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο προσβολής από καρκίνο μαστού όπως και από καρκίνο ωοθηκών.

Αυτό συμβαίνει γιατί ο θηλασμός προκαλεί τέτοιες αλλαγές στο κυτταρικό profίλ του μαζικού αδένα ώστε μειώνει την πιθανότητα καρκινικής εξαλλαγής των κυττάρων.

**Αντισυλληπτικά:** Η χορήγηση αντισύλληψης για τουλάχιστον μια πενταετία φαίνεται ότι αυξάνει την πιθανότητα προσβολής από καρκίνο μαστού για άγνωστους ακόμη λόγους. Η επίπτωση αυτή εξαφανίζεται δέκα χρόνια μετά την διακοπή των αντισυλληπτικών. Ο συνδυασμός αντισύλληψης και καπνίσματος αυξά-

νει περισσότερο την πιθανότητα προσβολής από καρκίνο μαστού.

**Ορμονικά υποκατάστατα μετά την εμμηνόπαυση:** Η λήψη ορμονικών υποκατάστατων μετά την εμμηνόπαυση για την αντιμετώπιση προβλημάτων που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση φαίνεται ότι αυξάνει την πιθανότητα προσβολής από καρκίνο μαστού. Για να υπάρξει όμως αυτή η αύξηση της συχνότητας θα πρέπει η γυναίκα να πάρει τα ορμονικά σκευάσματα για τουλάχιστον μια πενταετία. Η αύξηση αυτή οφείλεται καθαρά στην λήψη οιστρογόνων έστω και αν αυτά είναι σε πολύ μικρή ποσότητα.

**Ιστορικό καρκίνου μαστού στην οικογένεια:** Αξιολογώντας το ιστορικό των γυναικών με καρκίνο μαστού φαίνεται ότι το 20-30% των γυναικών αυτών είχαν ανάλογο περιστατικό καρκίνου μαστού στην οικογένειά τους. Ο κίνδυνος προσβολής για την κόρη γυναικός με καρκίνο μαστού διπλασιάζεται ενώ αν υπάρχουν δυο περιστατικά καρκίνου (μητέρα, αδελφή, θεία) ο κίνδυνος αυξάνεται έως και πέντε φορές. Από καινούργιες στατιστικές μελέτες φαίνεται ότι ο κίνδυνος προσβολής αυξάνεται και σε περίπτωση που υπάρχουν περιστατικά καρκίνου μαστού σε θήλεις συγγενείς του πατέρα, ή σε συγγενείς μικρού βαθμού συγγενείας από την πλευρά της μητέρας.

Η κληρονομικότητα αυτή εξηγείται μερικώς με την θεωρία των ογκογονιδίων. Τα ογκογονίδια BRCA<sub>1</sub> και BRCA<sub>2</sub> είναι γονίδια των οποίων η λειτουργία και χρησιμότητα είναι η αποτροπή της καρκινικής μετάλλαξης των κυττάρων του μαστού. Κάθε τροποποίηση των ογκογονιδίων αυτών μειώνει την προστασία και έτσι αυξάνεται η πιθανότητα προσβολής από καρκίνο μαστού. Σήμερα είναι δυνατό να γίνει ο προσδιορισμός των αλλαγών στο BRCA<sub>1</sub> και BRCA<sub>2</sub> ούτως ώστε να πιθανολογήσουμε μια αύξηση της συχνότητας προσβολής στις γυναίκες όπου εκφράζεται η αλλαγή αυτή.

**Καλοήθεις παθήσεις του μαστού:** Από τις καλοήθεις παθήσεις του μαστού μόνον η μη τυπική υπερπλασία προδιαθέτει σημαντικά στην αύξηση της συχνότητας προσβολής από καρκίνο μαστού. Η αύξηση αυτή κυμαίνεται από 2 έως 5 φορές της αναμενόμενης συχνότητας του γενικού γυναικείου πληθυσμού. Άλλες πολύ συχνές καλοήθεις παθήσεις όπως οι κύστεις και τα ινοαδενώματα δεν αυξάνουν την συχνότητα.

**Πυκνός μαστός:** Είναι μια μαστογραφική περιγραφή ενός μαστού με περισσότερο ανεπτυγμένο το συνδετικό ιστό. Κλινικά χαρακτηρίζεται από ένα μαστό

πολύ σκληρό στην ψηλάφηση. Ο μαστός αυτός έχει περισσότερα κύτταρα στα λοβία του, περισσότερο συνδετικό ιστό και λιγότερο λίπος. Στις γυναίκες αυτές παρουσιάζεται υψηλότερη συχνότητα πιθανόν λόγω αυξημένου αριθμού κυττάρων. Η υπερηχογραφική και μαστογραφική διάγνωση είναι δύσκολη και γιαυτό έχει καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια η μαγνητική τομογραφία ιδίως στις νεώτερες γυναίκες.

**Παχυσαρκία – ύψος:** Οι ψηλές γυναίκες έχουν αυξημένο κίνδυνο προσβολής εν σχέσει με τις κοντές. Αυτό οφείλεται πιθανόν στο γεγονός του ότι συνήθως οι ψηλές γυναίκες έχουν μεγαλύτερο στήθος άρα και περισσότερο μαζικό αδέν. Η παχυσαρκία στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μειώνει τον κίνδυνο προσβολής ενώ στις μετεμμηνοπαυσιακές τον αυξάνει. Η αιτία οφείλεται στο γεγονός της μετατροπής του λίπους σε όργανο παραγωγής οιστρογόνων και αυτό συμβαίνει στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

**Γυμναστική – άσκηση:** Η αθλητική δραστηριότητα φαίνεται ότι μειώνει τον κίνδυνο προσβολής για άγνωστους λόγους. Από διάφορες μελέτες έχει αναδειχθεί ότι αθλητική δραστηριότητα 45 λεπτών την ημέρα για τουλάχιστον πέντε ημέρες την εβδομάδα μειώνει τον κίνδυνο τουλάχιστον κατά 20%.

**Διατροφή:** Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η συχνότητα προσβολής είναι μικρότερη σε χώρες όπου η διατροφή είναι φτωχή σε λίπη και το ποσοστό παχυσαρκίας είναι μικρό. Η αιτία της μείωσης αυτής είναι άγνωστη. Η πιθανή εξήγηση έχει σχέση με την παχυσαρκία. Επειδή μεγάλο μέρος της προσλαμβανόμενης τροφής αποτελείται από λίπος και συνήθως οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι πολλές φορές παχύσαρκες, που ως γνωστό έχουν μεγαλύτερο ποσοστό προσβολής, πιθανόν η αύξηση να οφείλεται στην παχυσαρκία παρά στο είδος της διατροφής.

**Αποσμητικά μασχάλης – Στηθόδεσμος:** Τελευταία δημοσιεύονται αναφορές στην πιθανότητα αύξησης του καρκίνου μαστού σε γυναίκες που κάνουν καθημερινή χρήση αποσμητικών μασχάλης και φορούν στενούς στηθόδεσμούς. Τα ανωτέρω φαίνεται ότι προκαλούν μερική απόφραξη της λεμφικής παροχέτευσης του μαστού προς την μασχάλη με αποτέλεσμα διάφορες τοξικές ουσίες του μεταβολισμού να παραμένουν στο μαστό όπου πιθανόν ασκούν μια τροποποίηση των κυτ-

τάρων και πιθανή καρκινογένεση. Παρ' όλα αυτά δεν έχει πλήρως αποδειχθεί η ανωτέρω σχέση (καρκίνου – αποσμητικών).

**Κάπνισμα και νυκτερινή εργασία:** Η επίδραση του καπνού στην συχνότητα προσβολής από καρκίνο μαστού δεν είναι ξεκάθαρη. Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις υπέρ ή κατά της πιθανότητας αύξησης της συχνότητας στις γυναίκες καπνίστριες και γιαυτό δεν θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ως επιβαρυντικός παράγοντας. Ακριβώς το ίδιο ισχύει και για την νυκτερινή εργασία. Ενώ υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για την πιθανότητα πρόκλησης καρκίνων μαστού αυτό δεν έχει πλήρως αποδειχθεί.

**Προθέσεις σιλικόνης και καρκίνος:** Στο παρελθόν οι προθέσεις σιλικόνης είχαν έντονα κατηγορηθεί ως παράγοντας που αυξάνει την συχνότητα προσβολής από καρκίνο μαστού. Στην συνέχεια και μετά από πολλές παρατηρήσεις κάτι τέτοιο δεν αποδείχθηκε.

**Αλκοόλ:** Έχει πλέον αποδειχθεί ότι η χρήση ισχυρών αλκοολούχων ποτών αυξάνει τον κίνδυνο προσβολής από καρκίνο μαστού. Η χρήση 2 έως 5 ισχυρών αλκοολούχων ποτών την ημέρα αυξάνει τον κίνδυνο κατά 1 ½ φορές.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cleries R, Ribes J, Estaban L et.al. Time trends of breast cancer mortality Ann Oncol 2006; 17: 1783-1791.
2. Kelsey L. Breast cancer epidemiology: Summary and future directions. Epidemiol Rev 1993; 15: 256-261.
3. Ford D Faston D, Bishop D et.al. Risks of cancer in BRCA<sub>1</sub> mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet 1994; 343: 692-695.
4. Gray J, Brain K, Norman P et al. A model protocol evaluating the introduction of history of breast cancer. J Med Genet 2000; 37: 192-196.
5. Wakai K, Dillon D, Ohuo Y et.al. Fat intake and breast cancer risk. Int J Epidemiol 2000; 29: 20-28.
6. Werneke U, McPherson K. Extending the benefits of breast cancer screening BMJ 1998; 317: 360-361.
7. Quin M, Allen E. Changes in incidence of and mortality from breast cancer in England and USA. Cancer 2005; 311: 1391-1398.

# Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα

**Ιωάννης Σ. Κόγιας**

Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής  
Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας

Ο ρόλος των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων στη θεραπεία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων παραμένει σημαντικός τα τελευταία χρόνια. Ασπιρίνη, θειενοπυριδίνες και αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης GP IIb/IIIa είναι σημαντικό μέρος της θεραπείας του μυοκαρδιακού εμφράγματος με ανάσπαση του ST (STEMI), του εμφραγματος χωρίς ανάσπαση του ST (non STEMI) και της ασταθούς στηθάγχης<sup>1</sup>. Ο ρόλος της ασπιρίνης για τους ασθενείς αυτούς εδραιώθηκε μέσα από χρόνια χρήση της όπως αναφέρεται σε μεγάλο αριθμό μελετών. Ωστόσο παραμένουν πολλές απορίες όσον αφορά τον βέλτιστο χρόνο και τη διάρκεια της θεραπείας των ασθενών που λαμβάνουν θειενοπυριδίνες και αναστολείς των GP IIb/IIIa, τη χρήση των οποίων και για ποιους ασθενείς είναι κατάλληλοι ως και την μεταβλητότητα των ασθενών στην απάντηση επί χορηγησής τους.

Η θρόμβωση παίζει σπουδαίο ρόλο και είναι το κλειδί στην πρόοδο των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ) τα οποία ως γνωστόν αφορούν το 50% των εισαγωγών στις στεφανιαίες μονάδες. Η ασπιρίνη στους ασθενείς με STEMI συνίσταται δια βίου πλην των εχόντων αντένδειξη για τη λήψη της. Η δοσολογία της είναι 75-100mg το 24h. Οι θειενοπυριδίνες στους ασθενείς με STEMI παίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία του στη διενέργεια αγγειοπλαστικής. Η κλοπιδογρέλη έχει καλύτερο και αποτελεσματικότερο προφίλ της τικλοπιδίνης και χορηγείται στη δοσολογία των 75mg το 24h. Είναι εξίσου αποτελεσματική με την ασπιρίνη. Μεγαλύτερο και ασφαλές είναι το αποτέλεσμα με τον συνδυασμό της κλοπιδογρέλης με την ασπιρίνη. Η χρήση της στους ασθενείς με STEMI μαζί με την θρομβολυτική θεραπεία ελαττώνει τον κίνδυνο επαναθρόμβωσης, το θάνατο ή το υποτροπιάζον έμφραγμα κατά 36% και στις 30 μέρες τον κίνδυνο καρδιαγγειακών θανάτων, υποτροπιάζοντας εμφράγματος ή επείγουσας επαναγγείωσης κατά 20% με όχι σημαντική αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών. Στους λαβόντες θρομβολυτική θεραπεία και ευρισκόμενους προς διενέργεια αγγειοπλαστικής ή χορήγηση δόσης εφόδου της κλοπιδογρέλης 300mg προ της θρομβολυτικής θεραπείας ακολουθούμενη από δόση 75mg/24h μέχρι την διενέργεια της αγγειοπλαστικής ελαττώνει κατά 46% στις 30 ημέρες το σύνθετο τελικό σημείο (καρδιαγγειακό θάνατο, υποτροπιάζον έμφραγμα ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Το καλό αποτέλεσμα είναι όμοιο και σε αυτούς που υπόκεινται σε επείγουσα ή εκλεκτική αγγειοπλαστική. Σε πρόσφατη μεταανάλυση τριών μελετών με 1101 ασθενείς υψηλού κινδύνου με STEMI που υπέστησαν αγγειοπλαστική

**Αλληλογραφία:**

Ιωάννης Σ. Κόγιας  
Μητροπόλεως 56  
43100 Καρδίτσα  
Τηλέφωνο: 6944 466188 - 24410.65115  
Fax: 24410.26313  
E-mail: gnnkard@otenet.gr



με τοποθέτηση stent χορηγήθηκε Abciximab (αναστολέας της γλυκοπρωτεΐνης GP IIb/IIIa) ή εικονικό φάρμακο. Μετά από παρακολούθηση τριών ετών η συχνότητα του επανεμφράγματος ή του θανάτου ελαττώθηκε κατά 19% σ' αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και κατά 12.9% στους λαβόντες Abciximab. Αναλύοντας χωριστά τη συχνότητα του επανεμφράγματος βρέθηκε σημαντικά ελαττωμένη στην ομάδα της Abciximab. Επίσης ελαττωμένη βρέθηκε και η συχνότητα του θανάτου. Δεν υπήρχε αύξηση των αιμορραγιών.

Στους ασθενείς με non STEMI η ασπιρίνη συνιστάται για οξεία και μακροχρόνια αγωγή εκτός αν υπάρχει αντένδειξή της. Η κλοπιδογρέλη συνιστάται σε συνδυασμό με την ασπιρίνη ή σαν μονοθεραπεία αν η ασπιρίνη δεν είναι καλά ανεκτή. Δοσολογία της κλοπιδογρέλης εφάπαξ από του στόματος 300mg ακολουθούμενη από 75mg/24h. Διακόπτεται δε 5 ημέρες προ της υποβολής του ασθενή σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη αν αυτό είναι κλινικά κατορθωτό (κίνδυνος αιμορραγίας). Αγωγή με εφτιφιμπατίδη ή τироφιμπάνη σε συγχρηγήση από του στόματος αντιαιμοπεταλιακών συνιστάται για αρχική θεραπεία πρώιμη σε ασθενείς ενδιάμεσου και υψηλού. Η μπιβαλιρουδίνη συνιστάται επίσης μαζί με ηπαρίνη ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη και GPIIb/IIIa ή μόνη της με τους ασθενείς να οδηγούνται άμεσα στην αγγειοπλαστική. Η κατάλληλη δοσολογία της κλοπιδογρέλης προ της αγγειοπλαστικής έγινε αντικείμενο συζήτησης. Η δοσολογία των 300mg σε δόση φόρτισης είναι ίσως ανεπαρκής. Στους υπό αγγειοπλαστική ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 300 ή 600mg κλοπιδογρέλης σε δόση φόρτισης η υψηλή δοσολογία συνοδευόταν με πάνω από 50% ελάττωση του κινδύνου επίπτωσης εμφράγματος στις 30 ημέρες χωρίς αύξηση του κινδύνου αιμορραγιών. Η δόση φόρτισης των 900mg δεν προσέφερε κάποιο μεγαλύτερο πλεονέκτημα. Πολλές μελέτες έγιναν με την χορήγηση των αναστολέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa στους ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST (GUSTO V, PURSUIT study, PRISM study). Μεταάνάλυση 6 μελετών με 31.402 ασθενείς με non STEMI έδειξε 9% ελάττωση του κινδύνου θανάτου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου στις 30 ημέρες τους λαβόντες GPIIb/IIIa (10.8% vs. 11.8%).

Το καλό αποτέλεσμα περιορίστηκε στους ασθενείς με υψηλά επίπεδα τροπονίνης. Παρατηρήθηκε επίσης υψηλή συχνότητα αιμορραγιών στους λαβόντες GPIIb/IIIa. Στη

μελέτη ISAR-REACT 2 τυχαιοποιήθηκαν 2022 ασθενείς υπό αγγειοπλαστική στο να λάβουν Abciximab με ηπαρίνη ή placebo με ηπαρίνη. Όλοι προ της αγγειοπλαστικής έλαβαν δόση φόρτισης κλοπιδογρέλης 600mg και 500mg ασπιρίνης peros. Στην ομάδα της Abciximab παρατηρήθηκε ελάττωση 25% του θανάτου, της κοιλιακής μαρμαρυγής ή της επείγουσας επαναγγείωσης στις 30 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση, αλλά το αποτέλεσμα ήταν καλύτερο στους ασθενείς με υψηλά επίπεδα τροπονίνης. Άλλες μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν GPIIb/IIIa είναι η ESPRIT study 2064 ασθενείς (σημαντική ελάττωση του θανάτου, EM, επείγουσας επαναγγείωσης στην ομάδα της εφτιφιμπατίδης), η TARGET study (4809 ασθενείς υπό εκλεκτική ή επείγουσα επανααιμάτωση) με σύγκριση μεταξύ τироφιμπάνης και Abciximab<sup>2</sup>. Στις 30 ημέρες η επίπτωση του θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου, επείγουσας επαναγγείωσης ήταν σημαντικά χαμηλή στην ομάδα της Abciximab κυρίως όμως η χαμηλή συχνότητα εμφράγματος (6% vs 7.6%). Στο Follow-up έτους η συχνότητα της θνητότητας και στις δύο ομάδες ήταν η ίδια. Στην «φαρμακευτική» φαρέτρα του γιατρού θα προστεθούν σε σύντομο χρονικό διάστημα και νέα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα όπως το PRASUGREL (νέα θειενοπυριδίνη με ταχύτερη δράση), το AZD 6140 (πρώτος αναστολέας αιμοπεταλιακής συγκόλλησης της cyclopentyltriazolopyrimidine class) και το CANGRELOR (χορηγείται iv 1.2 ή 4mg/kg/min)<sup>3</sup>. Αναμένεται να προκύψουν σημαντικά αποτελέσματα με την χορήγηση των νέων αυτών φαρμάκων.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The task force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007;28:1598-1660.
2. ESPRIT study. The ESPRIT investigators. Lancet 2000;356:2037-2044.
3. Greenbaum AB, Grines CL, Bittl JA et al. Initial experience with an intravenous P2Y12 platelet receptor antagonist in pt undergoing percutaneous coronary intervention: Results from a 2-part phase II, multicenter randomized, placebo and active controlled trial. Am.Heart.J 2006;151:689.e1-689.e10.

# Παρανεοπλασματική πέμφιγα. Απόλυτος δερματικός δείκτης εσωτερικής κακοήθειας

**Παναγιώτης Γ. Σταυρόπουλος**  
**Ανδρέας Δ. Κατσάμπας**

Α΄ Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων,  
Ιατρικής Σχολής  
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Νοσοκομείο «Α.Συγγρός», Αθήνα

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρανεοπλασματική πέμφιγα αποτελεί σχεδόν απόλυτο δερματικό δείκτη ύπαρξης κακοήθειας εσωτερικού οργάνου με την πλειονότητα των κακοήθων εξεργασιών να προέρχονται από το αιμοποιητικό ή λεμφικό-ανοσιακό σύστημα. Τα παραπάνω εξηγούνται από την διαταραγμένη ανοσορρυθμιστική λειτουργία η οποία οδηγεί σε παραγωγή αυτοαντισωμάτων κατά συγκεκριμένων αντιγόνων-φυσιολογικών συστατικών της επιφάνειας των επιδερμικών κυττάρων.

Οι ασθενείς με κάποια από τις κλινικές μορφές πέμφιγας θα πρέπει να ερευνώνται σχολαστικά προκειμένου να διαπιστώνεται η πιθανότητα πλήρωσης των συγκεκριμένων κριτηρίων της παρανεοπλασματικής μορφής της δερματοπάθειας.

*Λέξεις κλειδιά: Παρανεοπλασματική πέμφιγα- Κλινικοεργαστηριακά κριτήρια- Θεραπευτική αντιμετώπιση.*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το δέρμα συχνά συμμετέχει στην κλινική συμπτωματολογία νοσημάτων της Εσωτερικής Παθολογίας και Ογκολογίας, και η συσχέτιση συγκεκριμένων χαρακτηριστικών δερματικών εκδηλώσεων με κακοήθεις νοσολογικές οντότητες εσωτερικών οργάνων πάντα γοητεύει τόσο τους δερματολόγους όσο και τους ιατρούς των άλλων ειδικοτήτων. Αρκετές δερματολογικές παθήσεις οι οποίες προηγούνται, ακολουθούν ή συμπίπτουν με την κλινικοεργαστηριακή διάγνωση κακοήθων νεοπλασμάτων, έχουν αναγνωρισθεί ως «παρανεοπλασματικές δερματοπάθειες».

Κατά τον Curth<sup>1</sup> ή κατά περίπτωση σχέση μιας δερματοπάθειας με κάποια εσωτερική κακοήθη νόσο υφίσταται όταν πληρούνται τα παρακάτω κριτήρια:

- Ταυτόχρονη έναρξη των δύο νοσημάτων (πχ.δερματομυοσίτιδα)
- Παράλληλη πορεία των δύο νοσημάτων (πχ.κακοήθης μελανίζουσα ακάνθωση)
- Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των δύο νοσημάτων (πχ.παρανεοπλασματική πέμφιγα).

## Αλληλογραφία:

Ανδρέας Δ. Κατσάμπας  
Α΄ Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων  
Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ  
Νοσοκομείο «Α.Συγγρός»  
Δραγούμη 5, Καισαριανή  
Τηλ. +30 210 7265120  
Fax. +30 210 7211122  
e-mail: akatsa@med.uoa.gr

Υποβλήθηκε: 20/11/08  
Αναθεωρημένη έγινε δεκτή: 19/12/08



δ. Ύπαρξη συγκεκριμένου όγκου ο οποίος συνδέεται με συγκεκριμένη δερματοπάθεια (πχ. αδενοκαρκίνωμα στομάχου και μελανίζουσα ακάνθωση).

ε. Εμφάνιση εξαιρετικά σπάνια δερματοπάθειας (πχ. έμμοιο γυροειδές ερύθημα)

Είναι πιθανό, οι περισσότερες από τις παρανεοπλασματικές δερματοπάθειες να οφείλονται στην παραγωγή από τον όγκο ουσιών οι οποίες εμπλέκονται άμεσα ή έμμεσα στην παθογένεια τους. Λιγότερο πιθανή θεωρείται η κατανάλωση από τον όγκο συγκεκριμένης ουσίας ή ουσιών (κυτταροκίνες ;) η εξάντληση των οποίων θα μπορούσε να οδηγήσει στην σχετική συμπτωματολογία. Τρίτο πιθανό μηχανισμό ίσως αποτελεί ή μη-φυσιολογική απάντηση του ξενιστή στον όγκο, η οποία ενδεχομένως ευθύνεται για τις δερματικές εκδηλώσεις (1).

Αυτοάνοσα πομφολυγώδη δερματικά νοσήματα, όπως η παρανεοπλασματική πέμφιγα (2), το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (3) θεωρούνται δερματικοί δείκτες εσωτερικής κακοήθειας.

Ετσι, η παρανεοπλασματική πέμφιγα συσχετίζεται με νεοπλασία στο 100% των περιπτώσεων, ενώ η σχέση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς και εσωτερικής κακοήθειας παραμένει αμφισβητούμενη.

#### ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΠΕΜΦΙΓΑ

Πρόκειται για αυτοάνοση δερματολογική οντότητα η περιγραφή της οποίας έγινε για πρώτη φορά το 1990 από τους Anhalt et al (2)

Τα προτεινόμενα πέντε διαγνωστικά κριτήρια είναι:

α. Συνύπαρξη γνωστού ή λανθάνοντος κακοήθους νεοπλάσματος με διαβρώσεις σε βλεννογόνους και με πολύμορφο δερματολογικό εξάνθημα που χαρακτηρίζεται από βλατίδες, εξελισσόμενες σε πομφόλυγες και επώδυνες διαβρώσεις εντοπιζόμενες σε κορμό, άκρα, παλάμες και πέλματα.

β. Ιστολογικά ευρήματα: ακανθόλυση στην επιδερμίδα, νέκρωση επιδερμικών κυττάρων και εικόνα «ενδιάμεσης» (interface) δερματίτιδας με κενοτοπιώδη εκφύλιση.

γ. Ευρήματα άμεσου ανοσοφθορισμού εναπόθεση IgG και C3 στα διακυτταρικά διαστήματα της επιδερμίδας και κοκκώδης-γραμμική εναπόθεση C3 στην ζώνη της βασικής μεμβράνης της επιδερμίδας.

δ. Ευρήματα έμμεσου ανοσοφθορισμού (υπόστρωμα: ουροδόχος κύστη αρουραίου): κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα στον ορό, τα οποία δεσμεύονται τόσο στην

κυτταρική επιφάνεια του πολύστιβου πλακώδους επιθηλίου, όσο και στο απλό κυλινδρικό και μεταβατικό επιθήλιο.

ε. Ευρήματα ανοσοκαθίλωσης (μέθοδος Western blot): τα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα στον ορό, τα οποία καθιλώνονται στις θέσεις τεσσάρων χαρακτηριστικών πολυπεπτιδίων (αντιγόνων):

I. Δεσμοπλακίνη I ( Μοριακό βάρος 250 kDa)

II. Δεσμοπλακίνη II ( Μοριακό βάρος 210 kDa)

III. Αντιγόνο πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς (Μοριακό βάρος 230 kDa)

IV. Μη χαρακτηρισμένο αντιγόνο στα επιδερμικά κύτταρα (Μοριακό βάρος 190 kDa) (2)

Πρόσφατα έχει αναφερθεί και ένα ακόμη αντιγόνο μοριακού βάρους 170 kDa (4). Επίσης με την τεχνική ELISA ανιχνεύονται κυκλοφορούντα IgG αντισώματα έναντι δεσμογλεινης 1 και 3 (2).

Οι Casmisa et al (5) έχουν προτείνει τροποποίηση των αρχικών κριτηρίων θέτοντας τρία μείζονα κριτήρια:

α. Πολύμορφο εξάνθημα δέρματος-βλεννογόνων  
β. Συνύπαρξη εσωτερικής κακοήθειας  
γ. Χαρακτηριστικά ευρήματα στην ανοσοκαθίλιση και τρία ελάσσονα κριτήρια:

α. Θετικά ευρήματα στον έμμεσο ανοσοφθορισμό σε υπόστρωμα ουροδόχου κύστεως αρουραίου

β. Εναπόθεση στον ενδιάμεσο χώρο των επιδερμικών κυττάρων και στην ζώνη της βασικής μεμβράνης της επιδερμίδας κυρίως IgG και C3 (άμεσος ανοσοφθορισμός)

γ. Ακανθόλυση στη ιστολογική εξέταση δέρματος ή βλεννογόνου από τουλάχιστον μία θέση προσβολής.

#### ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η συμμετοχή των βλεννογόνων είναι καθολική. Επίμονες επώδυνες πομφόλυγες και κυρίως διαβρώσεις στον βλεννογόνο του στόματος είναι πολύ συχνές (2,6). Παρουσιάζονται επίσης διαβρώσεις στον ρινοφάρυγγα, λάρυγγα και στους βλεννογόνους των γεννητικών οργάνων. Στις περισσότερες περιπτώσεις διαπιστώνεται σοβαρής μορφής διαβρωτική, και συχνά ουλωτική επιπεφυκίτιδα (7). Οι δερματικές βλάβες της παρανεοπλασματικής πέμφιγας χαρακτηρίζονται από πολυμορφία και συνήθως είναι κνησμώδεις. Ένα ακόμη χαρακτηριστικό κλινικό στοιχείο της νόσου είναι το συρρέον ερύθημα του ανω τμήματος του θώρακα και της ράχης, με φυσαλίδες, πομφόλυγες και διαβρώσεις (2).

Σε άλλες περιπτώσεις οι δερματικές βλάβες μοι-

άζουν με τους «στόχους» του πολυμόρφου ερυθήματος (8) ενώ αναφέρεται και προσβολή της γαστρεντερικής οδού και των πνευμόνων (6).

### ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Η ιστολογική εξέταση δέρματος ασθενούς με παρανεοπλασματική πέμφιγα αποκαλύπτει ακανθόλυση επάνω από την βασική στοιβάδα της επιδερμίδας και σχηματισμό σχισμής. Επίσης, παρατηρείται νέκρωση μεμονωμένων επιδερμικών κυττάρων και κενотоπιώδης εκφύλιση όπως στο πολύμορφο ερύθημα (2,9). Ο άμεσος ανοσοφθορισμός αποδεικνύει εναπόθεση IgG και C3 στα διακυτταρικά διαστήματα της επιδερμίδας (2,5). Επίσης τις περισσότερες φορές διαπιστώνεται και εναπόθεση IgG, IgM και C3 στην περιοχή της βασικής μεμβράνης της επιδερμίδας (2,6,7). Ο έμμεσος ανοσοφθορισμός σε υπόστρωμα ουροδόχου κύστεως αρουραίου είναι θετικός ενώ με την τεχνική της ανοσοκαθήλωσης αποκαλύπτονται πέντε πολυπεπίδια μοριακού βάρους 250, 210, 230, 190 και 170 kDa. Η ειδικότητα της τελευταίας μεθόδου φθάνει στα 98% και η ευαισθησία της στο 76% (10,11).

### ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Οι κακοήθεις νοσολογικές οντότητες που σχετίζονται συχνότερα με την παρανεοπλασματική πέμφιγα είναι το Β-λέμφωμα και η νόσος Hodgkin, ενώ ακολουθούν η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, το θύμωμα, η νόσος Castelman, τα χαμηλής διαφοροποίησης σαρκώματα, η

μακροσφαιριναιμία Waldenstorm και το βρογχογενές ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (6,7,12-14). Η πορεία της δερματοπάθειας συμβαδίζει τις περισσότερες φορές με την σχετιζόμενη κακοήθεια.

Πάντως, πρόσφατα ανακοινώθη κλινική περίπτωση παρανεοπλασματικής πέμφιγας χωρίς υποκείμενη κακοήθεια (15). Παρ' όλα αυτά η τρέχουσα άποψη προτείνει πλήρη έλεγχο για συνύπαρξη κακοήθειας εσωτερικού οργάνου με κάθε κλινική μορφή πέμφιγας.

### ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Τα ανοσοκατασταλτικά σε υψηλές δόσεις και η πλασμαφαίρεση έχουν δοκιμασθεί χωρίς επιτυχία (14). Η νόσος χαρακτηρίζεται από ταχεία επιδείνωση. Οι βλάβες των βλεννογόνων είναι ιδιαίτερα ανθεκτικές στην θεραπεία, ενώ συχνά διαπιστώνεται συμμετοχή του αναπνευστικού. Η επιβίωση είναι βραχύχρονη και οι ασθενείς καταλήγουν είτε από λοιμώξεις είτε από αναπνευστική ανεπάρκεια. Στην μελέτη του Anhalt 29 από τους 31 ασθενείς επιβίωσαν κατά μέσο όρο 9 μήνες (11). Ο δείκτης θνησιμότητας της παρανεοπλασματικής πέμφιγας είναι πάνω από 80% σε αντίθεση με εκείνον της κοινής πέμφιγας που κυμαίνεται μεταξύ 10-30%. Πάντως από την εμπειρία των 150 περίπου περιπτώσεων παρανεοπλασματικής πέμφιγας που έχουν καταγραφεί βιβλιογραφικά, η εξαίρεση του υποκείμενου κακοήθους νεοπλασματος οδηγεί στις περισσότερες φορές σε υποχώρηση της δερματοπάθειας (13).

### SUMMARY

***Paraneoplastic pemphigus. An absolute cutaneous marker of internal malignancy.***

***Panayiotis G. Stavropoulos, Andreas D. Katsambas***

1st Department for Skin and Venereal Diseases, National and Capodistrian University of Athens, Medical School, "A.Syrgos" Hospital, Athens, Greece.

Paraneoplastic pemphigus is currently considered as an absolute cutaneous marker of internal malignancy. Most of related malignant tumors originate from the lymphoid-immune system, which could perhaps explain the aberrant regulation and subsequent autoimmunity. Henceforth, patients with this clinical subset of pemphigus should be evaluated, in order to accurately classify their condition as either, paraneoplastic pemphigus or any other benign clinical subset of the disease.

***Keywords:*** Paraneoplastic pemphigus, clinical features, management.

***Correspondence:*** Andreas D. Katsambas, National and Capodistrian University of Athens, Medical School, 1st Department for Skin and Venereal Diseases, "A.Syrgos" Hospital

Dragoumi 5, Kesariani, Athens, Greece • Tel: +30 210 7265120 • Fax +30 210 7211122

E-mail: aKatsa@med.uoa.gr

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Curth CO Skin lesions and internal carcinoma. In: Andrade R, Cynnport SL, Popkin G1, Rees TD (eds). Cancer of the skin . WB Sannnders, Philadel phia 1986:1308-1319
2. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al Paraneoplastic pemphigus N Engd. J Med 1990; 323:1729-1735
3. Lindelof B, Islam N, Ekjeund G, et al Pemphigoid and cancer Arch Dermatol 1980;126:60-68
4. Chorzelski TP, Hashimoto T, Korman NJ, et al Alyphical pemphigus associated with malignant thymoma and autoimmne reponse restricted et al to 170 kDa antigen; is it a variant of paraneoplastic pemphigus? Eur J Dermatol 1995; 5:31-35
5. Camisa C, Helm TN, Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmne disease. Arch Dermatol 1995;129:885-887
6. Zhu X, Zhank B. Paraneoplastic pemphigus. J Dermatol 2007; 34:503-511
7. Edgin WA, Pratt TC, Grinwood RE. Pemphigus and Paraneoplastic pemphigus. Oral Maxillofac Surg. Clin. North Am 2008; 20(4):577-584
8. Camisa C, Helm TN, Valenzuela R et al Paraneoplastic pemphigus three new cases. (Abstract) J Invest Dermatol 1992; 98:590
9. Horn TD, Anhalt GJ Histologic features of paraneoplastic pemphigus Arch Dermatol 1992; 128:1091-1095
10. Lin, AY, Valenzuela R, Helm TN, et al Indirect immunofluorescence on rat bladder transitional epithelium: A test with high specificity for paraneoplastic pemphigus. J Am Acad Dermatol 1995; 28:696-699
11. Anhalt GL, Ariss-AbbolA, Banitz P Antigen specificity of paraneoplastic pemphigus: Predictive value of diagnostic techniques based on a study of 17 patients and 115 control subjects (Abstract) J Invest Dermatol 1992; 98: 580
12. Ousler JR, Labib RS, Ariss-AbdolA, et al Human autoantibodies against desmoplakins in paraneoplastic pemphigus J Clin Invest 1992; 89 1175-1782
13. Perniciarno C, Knechle MK, Colon-Otero G Paraneoplastic pemphigus: A case of prolonged survival Mayo Clin Proc 1994; 69:851-855
14. Anhalt G J Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune disease associated with neoplasia. Adv. Dermatol I 1997; 12: 72-96
15. Park GT, Lee SJ, Yun SC, Lee JB. Paraneoplastic pemphigus without an underlying neoplasm. Br J Dermatol 2006; 156 (3): 563-566.

# Ο ασθενής που έχει υποβληθεί σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών για τον μη επεμβατικό καρδιολόγο

**Δώρα Μπαμπάλη**  
**Γιάννης Α. Γουδέβενος**

Καρδιολογική Κλινική,  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επαναστένωση στο stent (ενδοστεφανιαίο νάρθηκα) είναι μια σοβαρή επιπλοκή, η οποία μπορεί να οδηγήσει όχι μόνο σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια στηθάγχης και ανάγκης για επαναγγείωση αλλά και σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα. Τα DES (Drug- Eluting Stents, stents που εκκρίνουν φάρμακα) έφεραν την επανάσταση στην επεμβατική καρδιολογία καθώς μείωσαν το ποσοστό επαναστένωσης σε σχέση με τα BMS (Bare Metal Stents, μεταλλικά γυμνά stents). Ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί όσον αφορά την ασφάλεια των DES, καθώς στοιχεία υποδηλώνουν συσχέτιση με το φαινόμενο της όψιμης θρόμβωσης. Δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες δεν έχουν δείξει ότι τα DES οδηγούν σε αύξηση της θνητότητας στα 4-5 χρόνια της παρκολούθησης. Πρόσφατες συστάσεις αναφέρουν ότι ασθενείς στους οποίους έχει τοποθετηθεί DES πρέπει να λάβουν τουλάχιστον για 12 μήνες διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) χωρίς διακοπή και οι ασθενείς πρέπει να κατανοήσουν την σημασία αυτής της μακροχρόνιας αγωγής. Παράλληλα πρέπει να συνεκτιμηθούν αιμορραγικά επεισόδια, προϋπάρχουσες διαταραχές που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή καθώς και η πιθανότητα χειρουργικών επεμβάσεων στο άμεσο μέλλον, διότι αυτές οι παράμετροι μπορεί να αποτελούν αντένδειξη για την τοποθέτηση επικαλυμμένου stent. Μεγάλο ποσοστό ασθενών θα έχουν πολύ κακή έκβαση μετά την τοποθέτηση BMS ενώ στις περιπτώσεις με υψηλή πιθανότητα για επαναστένωση κι όψιμη θρόμβωση, η φαρμακευτική-συντηρητική αντιμετώπιση ή η χειρουργική επαναγγείωση ίσως αποτελούν καλές εναλλακτικές.

*Λέξεις κλειδιά: ενδοστεφανιαίοι νάρθηκες, θρόμβωση, επαναστένωση, αλλεργία*

### Αλληλογραφία:

Γιάννης Γουδέβενος  
Καρδιολογική Κλινική,  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων,  
Ιωάννινα  
Τηλέφωνο: 6946680768  
E-mail: igoudev@cc.uoi.gr

Υποβλήθηκε: 18/8/08

Αναθεωρημένη έγινε δεκτή: 7/10/08

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αγγειοπλαστική των στεφανιαίων είναι η πιο συχνή και πλέον δημοφιλής επέμβαση επαναγγείωσης της καρδιάς, Στη ΒΔ Ελλάδα, με πληθυσμό 500.000, γίνονται περίπου 700 αγγειοπλαστικές το χρόνο ή 1400 ανά ένα εκατομμύριο κατοίκων. Στις ΗΠΑ ο αριθμός των διενεργούμενων αγγειοπλαστικών είναι διπλάσιος (3000 αγγειοπλαστικές ανά εκατομμύριο το χρόνο). Στο 55-65% των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο μετά τη στεφανιογραφία θα ακολουθήσει αγγειοπλαστική. Στη ΒΔ Ελλάδα το 20% των ασθενών που υποβάλλεται σε αγγειοπλαστική είναι ηλικιωμένοι ( $\geq 75$  ετών) και το 12% γυναίκες.



## Είδη Stents

Σ όλες σχεδόν τις αγγειοπλαστικές (>98%) εμφυτεύεται ταυτόχρονα ένα ή περισσότερα stent σε μία ή περισσότερες βλάβες σε ένα ή περισσότερα αγγεία. Τα stents διακρίνονται στα γυμνά (Bare metal Stents-BMS) και στα επικεκαλυμμένα ή εμπλουτισμένα (Drug Eluted Stent-DES). Η πρώτη εμφύτευση BMS έγινε το 1986 και η βασική αδυναμία που προέκυψε και παραμένει, είναι η επαναστένωση, γνωστή ως Αχιλλεύς πτέρνα τους (Εικόνα 1α). Η επαναστένωση οφείλεται σε μετανάστευση λείων μυϊκών ινών από τον μέσο χιτώνα της αρτηρίας στο σημείο του stent και τοπική υπερπλασία. Όλες οι φαρμακευτικές προσπάθειες (στατίνες, αΜΕΑ, ω3) για αναχαίτιση της υπερπλασίας απέτυχαν. Τα επικαλυμμένα stents (η χρήση τους ξεκίνησε το 2002) εκλύουν, μέσω ενός πολυμερούς που καλύπτει το stent, ουσίες με αντιυπερπλαστικές δράσεις που αναστέλλουν την τοπική υπερπλασία στον έσω χιτώνα του ενδοθηλίου και έτσι μειώνουν κατά 50%-70% την επαναστένωση. Μια τέτοια ουσία είναι η ραπαμυκίνη που χρησιμοποιείται στις μεταμοσχεύσεις νεφρού. Η μείωση της επαναστένωσης θεωρήθηκε επανάσταση στην επεμβατική καρδιολογία και η χρήση τους έτεινε στην εξάλειψη της χρήσης των BMS. Όπως όμως και για όλες τις νέες θεραπείες έτσι και εδώ τα θαύματα διαρκούν λίγο. Η περίπτωση των DES δεν ξέφυγε από τον κανόνα. Ο κίνδυνος που προέκυψε και επικρέμεται σαν Δαμόκλειος σπάθη με τη χρήση των DES είναι η όψιμη θρόμβωση στο stent (Εικόνα 1β).

## Επαναστένωση - Όψιμη Θρόμβωση

Η διαφορά μεταξύ των δύο επιπλοκών είναι ότι η επαναστένωση είναι σχετικά συχνή (μέχρι 25%), καλοήθης (παρ' ότι στο 1/3 των περιπτώσεων εμφανίζεται ως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο). Απ' την άλλη πλευρά η όψιμη θρόμβωση είναι πολύ σπάνια, αλλά καταστροφική (θανατηφόρος στις μισές περιπτώσεις).

Η επαναστένωση συμβαίνει συνήθως στους διαβητικούς (ο κίνδυνος για επαναγγείωση της βλάβης-στόχου αυξάνει κατά 40-50%). Άλλα χαρακτηριστικά που προδικάζουν επαναστένωση είναι τα μικρής διαμέτρου αγγεία, οι επιμήκεις βλάβες, οι βλάβες σε διχασμούς αρτηριών και τα πολλαπλά stent. Στον ασθενή που έχει υποβληθεί σε αγγειοπλαστική με BMS τα συμβάματα τον πρώτο χρόνο αφορούν την αρχική βλάβη ενώ αργότερα άλλες βλάβες στο ίδιο ή άλλο αγγείο. Συμβάματα από την αρχική βλάβη μετά τον πρώτο χρόνο είναι σπάνια με τα

BMS (1) (Σχήμα 1). Στο Registry της Mayo Clinic (4503 ασθενείς με BMS-χρονική περίοδος 1994-2000) το ποσοστό επαναστένωσης σε ένα stent ήταν 9.6% στον πρώτο χρόνο, 13.9% στα 5 χρόνια και 18.1% στα 10 χρόνια (2). Ο τρόπος εκδήλωσης της επαναστένωσης ήταν σταθερή στηθάγχη 9%, ασταθής στηθάγχη 7.4% και έμφραγμα μυοκαρδίου 2.1%. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι στο 1/3 των περιπτώσεων η επαναστένωση εκδηλώνεται ως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (3).

Θρόμβωση συμβαίνει και στα δύο είδη stent. Το σχήμα 2 δείχνει την κατάταξη της θρόμβωσης μέσα στο stent ανάλογα με το χρόνο που συμβαίνει: σε οξεία (<24 ώρες), υποξεία (μέχρι 30 ημέρες), όψιμη (μέχρι 12 μήνες) και πολύ όψιμη (μετά τους 12 μήνες)

Στα BMS η θρόμβωση συμβαίνει τις δυο πρώτες εβδομάδες και εξαιρετικά σπάνια μετά τις 4-6 εβδομάδες (<0.1%), χρόνος που απαιτείται για την πλήρη ενδοθηλιοποίηση του stent. Η οξεία θρόμβωση προκαλεί έμφραγμα, αλλά όχι θανατηφόρο γιατί ο ασθενής νοσηλεύεται και αντιμετωπίζεται συνήθως έγκαιρα. (πίνακας 1) Το ποσοστό υποξείας θρόμβωσης (ένα μήνα) υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι κάτω από 1% και για τα δύο είδη stents. Η όψιμη θρόμβωση (30 ημέρες - 1 χρόνο μετά την εμφύτευση) είναι σπάνια αλλά καταστροφική. Στο 45% των περιπτώσεων είναι θανατηφόρος και στο 30% με 40% των περιπτώσεων προκαλεί μη θανατηφόρο αλλά μεγάλο έμφραγμα μυοκαρδίου με φτωχή πρόγνωση. Η όψιμη και πολύ όψιμη θρόμβωση είναι συνήθως αποκλειστικό «προνόμιο» των DES.

Ανεξάρτητος προγνωστικός παράγων για όψιμη θρόμβωση είναι η πρόωμη διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (στο 25% η θρόμβωση συμβαίνει παρά τη λήψη κλοπιδογρέλης) και όταν η εμφύτευσή τους γίνεται επί οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Άλλοι παράγοντες είναι ο διαβήτης, οι νεοπλασίες, η αιμοκάθαρση και η αγγειοπλαστική σε διάχυτη επαναστένωση. Οι περισσότεροι από τους προγνωστικούς δείκτες της όψιμης θρόμβωσης είναι ίδιοι με εκείνους της επαναστένωσης (πχ ο σακχαρώδης διαβήτης) (4).

Οι κλινικές μελέτες υπολογίζουν τη συχνότητα της θρόμβωσης μεταξύ 0.5% με 0.7%/χρόνο, περίπου ίδια και για τα δύο είδη stents. Η πολύ όψιμη θρόμβωση (μετά τον πρώτο χρόνο) για τα DES έχει αναφερθεί στο 0.2%/έτος στις κλινικές μελέτες και 0.6% σε registries (κλινική πράξη).

Τα αίτια της όψιμης θρόμβωσης είναι πιο πολύπλοκο θέμα από εκείνο της πρόωμης. Η μη πλήρης ενδοθη-

λιοποίηση όλων των ελασμάτων των stents θεωρείται ως ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός. Μη πλήρης όμως ενδοθηλιοποίηση σε μελέτες αυτοψίας και με χρήση IVUS, παρατηρείται στις μισές περιπτώσεις, μήνες και χρόνια μετά την εμφύτευση οπότε δεν εξηγεί το γεγονός ότι η όψιμη θρόμβωση συμβαίνει μόνο σε λίγες περιπτώσεις (5). Η αλλεργία στο stent είναι ένας άλλος προτεινόμενος και αρκετά ενδιαφέρον παθογενετικός μηχανισμός (6)

### **Θνητότητα- Επανεμφραγμα -Επαναγγείωση**

Τα ποσοστά των δυο κύριων επιπλοκών θάνατος- επανέμφραγμα διαφέρουν μεταξύ των registries (κλινική πράξη) και των κλινικών μελετών. Για παράδειγμα η ετήσια θνητότητα στο registry του DUKE ήταν 6.4% για τα DES και 5.4% για τα BMS. Τα αντίστοιχα ποσοστά σε πολλές κλινικές μελέτες μαζί ήταν 1.% και 0.8%. Ανεξάρτητα απ τις διαφορές τα περισσότερα δεδομένα συμφωνούν ότι τα δύο είδη stents έχουν ίδια ποσοστά όσον αφορά τη θνητότητα και το επανέμφραγμα. Εκεί που υπερέχουν τα DES των BMS είναι τα ποσοστά επαναγγείωσης της βλάβης-στόχου. Από το ίδιο registry τα ποσοστά επαναγγείωσης στον πρώτο χρόνο με DES ήταν 4.4% και με BMS 13.2% και στα δύο χρόνια 6.6% και 16.3% αντίστοιχα. Στις κλινικές μελέτες τα αντίστοιχα ποσοστά επαναγγείωσης στο πρώτο χρόνο ήταν 6.2% vs 16.6% και στα δύο χρόνια 7.7% vs 30.6%

Το καθαρό κλινικό όφελος κάθε ιατρικής παρέμβασης χαρακτηρίζεται από τις ωφέλειες συγκριτικά με τις παρενέργειες. Στη περίπτωση του DES το κλινικό όφελος είναι η μείωση του σχετικού κινδύνου επαναγγείωσης κατά 50-70% (μείωση απόλυτου από το 5% στο 20% ανάλογα με τον ασθενή και τις βλάβες). Το όφελος πρέπει να ζυγισθεί έναντι της 0.5% (παρά τα ευρέα διαστήματα εμπιστοσύνης) απόλυτης αύξησης της όψιμης θρόμβωσης στο stent και του αιμορραγικού κινδύνου (2%/ χρόνο). Ο αριθμός ασθενών που χρειάζεται να θεραπευθεί (number needed to treat) για να προληφθεί μια επαναστένωση κυμαίνεται από 5-20 ενώ ο αριθμός για ζημιά (1 επιπλέον επεισόδιο θρόμβωσης) 200. Ακόμη στη ζημιά πρέπει να ληφθεί υπόψη και ο κίνδυνος για αιμορραγία από τη μακροχρόνια χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

### **Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και κίνδυνος για αιμορραγία**

Η μείωση της θρόμβωσης στο stent οφείλεται στη διπλή

ανταιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη/ κλοπιδογρέλη). Ελάχιστες κλινικές μελέτες και registries δίνουν πληροφορίες για την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και τούτο οφείλεται στη μη συλλογή ανάλογων πληροφοριών. Οι ασθενείς με BMS πρέπει να πάρουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 1 μήνα (ιδανικά για 6) και οι ασθενείς με DES για 1 χρόνο σίγουρα. Η ιδανική διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στα DES δεν είναι γνωστή και πρέπει να ζυγισθεί το όφελος (μείωση των ισχαιμικών συμβαμάτων και όψιμη θρόμβωση)) έναντι της ασφάλειας (αιμορραγίες).

Οι κλινικές μελέτες όπου χορηγήθηκε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο για ένα τουλάχιστον χρόνο έδειξαν ότι ο κίνδυνος για αιμορραγία είναι περίπου 2%. Στη μελέτη CHARISMA (ασπιρίνη 75-162 mg και κλοπιδογρέλη 75 mg) το ποσοστό μέτριων-σοβαρών αιμορραγιών ήταν 3.8% (ενδοκράνια 0.3%). Ο διάμεσος (median) χρόνος παρακολούθησης ήταν 26 μήνες (μέγιστος 3 χρόνια). Η ίδια μελέτη έδειξε ότι τα αιμορραγικά επεισόδια συμβαίνουν σχετικά νωρίς (μετά τις 270 ημέρες τα ποσοστά των αιμορραγιών μεταξύ διπλής αντιαιμοπεταλιακής και ασπιρίνης ήταν ίδια). Συνεπώς ο ασθενής που ανέχθηκε το διπλό σχήμα τους πρώτους 9-12 μήνες, χωρίς αιμορραγικό επεισόδιο που να αναγκάσει το γιατρό να το διακόψει σημαίνει ότι έχει ουσιαστικά περάσει το αποκαλούμενο αιμορραγικό stress test.

Δεδομένα από registries και μελέτες υποδηλώνουν ότι η μακροχρόνια χορήγηση κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με DES σχετίζεται με καλή έκβαση. Το αν η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή προλαμβάνει ισχαιμικά επεισόδια και πέραν της αρχικής διορθωμένης βλάβης δεν είναι διευκρινισμένο.

Επειδή οι ασθενείς με DES χρειάζονται μακροχρόνια διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πρέπει πριν την εμφύτευση να εκτιμηθεί ο κίνδυνος για αιμορραγία. Πρέπει να αποφεύγεται η εμφύτευση τους σε καταστάσεις που χρειάζονται μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή (κολπική μαρμαρυγή, μηχανικές βαλβίδες,) και στις περιπτώσεις που εκτιμάται φτωχή συμμόρφωση του ασθενούς. Ο αιμορραγικός κίνδυνος που προκύπτει από τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε συνδυασμό με sintrom είναι 5%/χρόνο, και οι περισσότερες αιμορραγίες συμβαίνουν τον πρώτο μήνα.

### **Μη καρδιακές εγχειρήσεις**

Οι ασθενείς με DES διατρέχουν αυξημένο περιεγ-



χειρητικό κίνδυνο για θρόμβωση αν διακόψουν την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες δεν υπάρχουν. Η κλοπιδογρέλη πρέπει να διακόπτεται για 5 ημέρες πριν την εγχείρηση (όπως και για το CABG) και να αρχίσει μέσα στις 48 ώρες μετεγχειρητικά. Η ασπιρίνη καλό είναι να μη διακοπεί (με εξαίρεση τις ενδοκρανιακές επεμβάσεις και την προστατεκτομή). Σαν γέφυρα εκτός από την ηπαρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθούν οι αναστολείς των GP IIb/IIIa υποδοχέων. Δεν πρέπει η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή να διακόπτεται για μικρο-επεμβάσεις (δόντια, βιοψίες, καταρράκτη) και μικροαιμορραγίες από ατυχήματα ή μικρο-τραυματισμούς (τραυματισμοί κατά τον καθετηριασμό ουρήθρας). Δεν διακόπτουμε την αντιαιμοπεταλιακή εύκολα και ειδικά αν η αγγειοπλαστική έχει διενεργηθεί πρόσφατα (Σχήμα 3).

#### **Αντιμετώπιση**

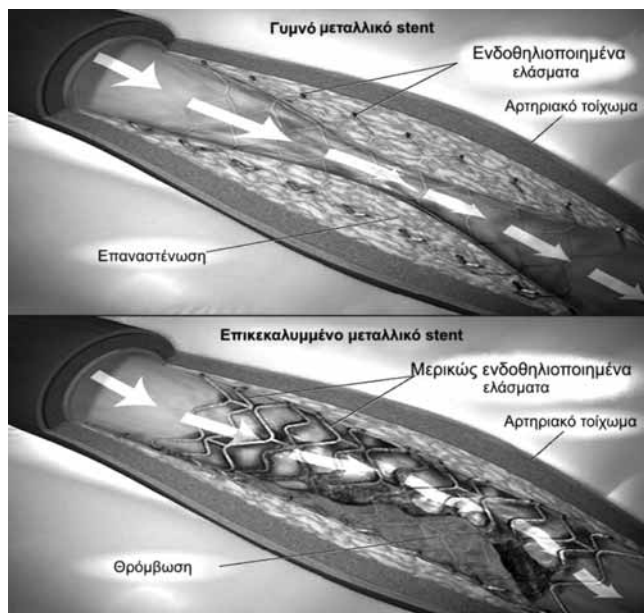
Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται το δυνατό γρηγορότερα σε στεφανιογραφία με σκοπό τη διάνοιξη του αγγείου. Αν είστε μακριά μπορείτε να θρομβολύσετε αλλά μη περιμένετε, μετακινηθείτε γρήγορα στο πλησιέστερο αιμοδυναμικό εργαστήριο.

#### **Συμπεράσματα**

Η αντιπαράθεση BMS vs DES θα συνεχίζει να αποτελεί θέμα συζήτησης. Τα διαφορετικά ποσοστά επαναστένωσης και θρόμβωσης που προκύπτουν από κλινικές μελέτες και registries έχουν να κάνουν με τα κέντρα, την

επιλογή και τον αριθμό των ασθενών, τη χρονική περίοδο, τη διάρκεια της μελέτης και τα κριτήρια που χρησιμοποιούν για τον ορισμό των επιπλοκών. Η διάρκεια παρακολούθησης είναι ένα απ' τα πλέον αδύναμα σημεία αφού τα περισσότερα δεδομένα έχουν να κάνουν με παρακολούθηση 1-2 χρόνων. Μέχρι στιγμής τα περισσότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι μεταξύ των δύο ειδών stent δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη μακροχρόνια θνητότητα ή στη θρόμβωση στο stent αλλά μόνο στην επαναγγείωση. Ίσως υπάρχει ένας μικρός κίνδυνος για όψιμες θρομβώσεις στα DES αλλά λόγω της σπανιότητας και των μικρών διαφορών μεταξύ των δυο ειδών stent, είναι πολύ δύσκολο να εκτιμηθεί. Σίγουρα χρειάζεται μεγάλη κλινική μελέτη για να το προσδιορίσει ακριβώς αλλά θεωρείται απίθανο ότι θα σχεδιασθεί ποτέ. Το θέμα δεν είναι αν τα DES υπερτερούν των BMS όσο το γεγονός ότι η αντιμετώπιση των ασθενών με DES είναι ένα διαφορετικό πακέτο απ' αυτό που αντιμετωπίζουμε στους ασθενείς με BMS.

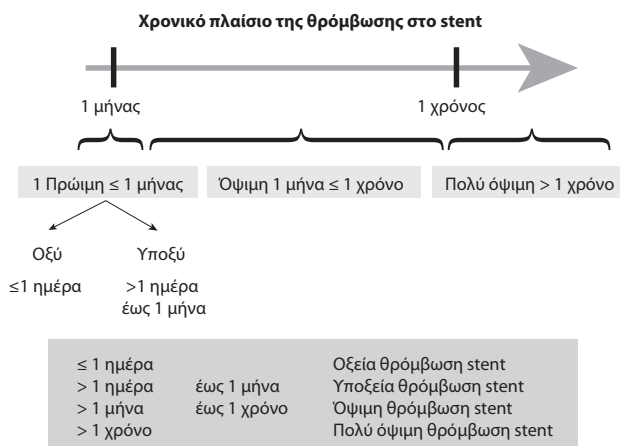
Το αν η όψιμη θρόμβωση στο stent θα συνεχίσει να παρατηρείται και στη μακροχρόνια παρακολούθηση, είναι αβέβαιο. Το γεγονός αυτό έχει σημασία για τους ασθενείς νεαρής ηλικίας. Σε έναν ασθενή 35 ετών, αν η συχνότητα της όψιμης θρόμβωσης/ χρόνο συνεχίζει να παρατηρείται, η αθροιστική συχνότητά της θα αποτελεί πρόβλημα μετά από 30 χρόνια.



Εικόνα 1Α. Η επαναστένωση οφείλεται σε τοπική υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών που μεταναστεύουν από το μέσο χιτώνα.  
Εικόνα 1Β. Η θρόμβωση οφείλεται στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των μηχανισμών της πήξης.

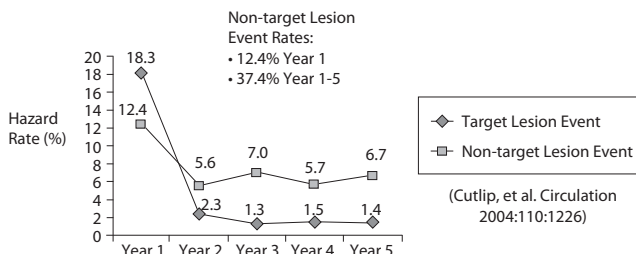
Πίνακας 1. Κατάταξη των ορισμών της θρόμβωσης μέσα στο stent με βάση το βαθμό επιβεβαίωσής της.

Θρόμβωση στο stent Επίπεδο πιστοποίησης	
Σίγουρη	Αγγειογραφική ή νεκροτομική επιβεβαίωση
Πιθανή	Ανεξιγήγτος αιφνίδιος θάνατος <30ημ ή STEMI στη περιοχή του stent όχι αγγειογραφική επιβεβαίωση
Ενδεχόμενη	ανεξιγήγτος θάνατος >30 ημέρες



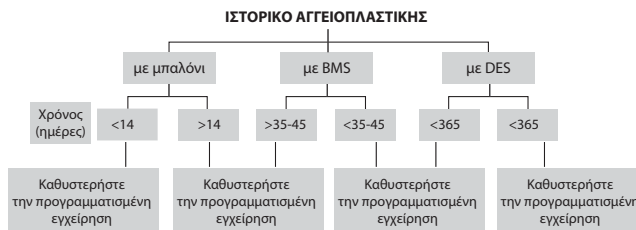
Σχήμα 1. Κατάταξη θρόμβωσης με βάση την χρονική περίοδο εμφάνισής της.

**THE PROBLEM: Major Cardiac Events Occur in Non-Target Areas Following Successful PCI**  
5 year Followup of 1228 Patients Treated with Bare Metal Stents



Substantial number of cardiac events could be prevented if we knew how to identify them

Σχήμα 2. Τα συμβάματα στους ασθενείς με BMS αφορούν τη βλάβη-στόχο τον πρώτο χρόνο μετά την τοποθέτησή τους, ενώ αργότερα αφορούν βλάβες σε άλλα αγγεία.



Σχήμα 3. Προτεινόμενος αλγόριθμος για την διαχείριση ασθενών μετά από αγγειοπλαστική, που θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση

**SUMMARY***THE PATIENT WITH ANGIOPLASTY, A CHALLENGE  
FOR THE NON-INTERVENTIONAL CARDIOLOGIST**Dora Bampali, John Goudevenos*

Department of Cardiology, University of Ioannina, Ioannina, Greece

Restenosis is a serious occurrence that can lead not only to recurrent angina and repeat revascularisation but also to acute coronary syndromes. Drug-eluting stents revolutionized interventional cardiology owing to their pronounced ability to reduce restenosis compared with bare-metal stents. Attention has now shifted to safety of these devices because of evidence suggesting an association with late stent thrombosis. Findings of randomized clinical trials have not shown that DES result in excess mortality after 4-5 years of follow-up. Current recommendations are that individuals with a drug-eluting stent should receive at least 12 months of uninterrupted dual antiplatelet treatment; patients must understand the importance of this long-term regimen. Patients' assessment should focus on bleeding abnormalities, pre-existing disorders that need anticoagulation treatment, and possible future surgical procedures, since these factors could all contraindicate use of drug-eluting stents. Many people will do well with a bare-metal stent, whereas for individuals with a high likelihood of restenosis and late thrombosis, medical management or surgical revascularization might be preferred options.

***Keywords:** Allergy to stents, coronary stents, stent thrombosis, stent restenosis*

***Correspondence:** Professor John Goudevenos. Department of Cardiology,  
University of Ioannina, Ioannina, Greece  
Τηλέφωνο: +306946680768 • E-mail: igoudev@cc.uoi.gr*

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Cutlip DE, Chabra AG, Bain DS, et al. Beyond restenosis: 5-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004;110:1226-30
2. Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ, et al. Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with Bare metal coronary stents. *Circulation* 2007; 116:2391-8
3. Chen MS, John JM, Chew DP, et al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J*.2006;151:1260-1264
4. Bavry AA, Bhatt DL. Appropriate use of drug-eluted stents: balancing the reduction in restenosis with the concern of late thrombosis. *Lancet* 2008; 371:2134-43
5. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:193-202.
6. Kounis NG, Hahalis G, Theoharides TC. Coronary stents, hypersensitivity reactions, and the Kounis syndrome. *J Interv Cardiol*. 2007; 20: 314-323

# Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων: Δερματικές επιπλοκές

**Γεώργιος Μπανταβάνης**  
**Διονύσιος Τσαμπάος**

Δερματολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή  
Πανεπιστημίου Πατρών

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται συνοπτικά το κλινικό φάσμα των κυριωτέρων δερματικών επιπλοκών, οι οποίες εμφανίζονται σε όλους τους ασθενείς στους οποίους έχει διενεργηθεί μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου. Σκοπός του άρθρου είναι η ευαισθητοποίηση της ιατρικής κοινότητας σχετικά με την ανάγκη στενής δερματολογικής παρακολούθησής των ασθενών αυτών προκειμένου να εξασφαλισθεί η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των δερματικών τους εκδηλώσεων, πολλές από τις οποίες είναι δυνατόν να θέσουν την ζωή τους σε σοβαρό κίνδυνο.

*Λέξεις κλειδιά: Λοίμωξη, νεοπλασία, φαρμακευτικό εξάνθημα, αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστού*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά την τελευταία δεκαετία, ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων συμπαγών οργάνων σε διεθνές επίπεδο αυξάνεται συνεχώς, ενώ η βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών σε συνδυασμό με τις εξελίξεις στην μετεγχειρητική ανοσοκατασταλτική αγωγή επιτρέπει πλέον την μακροχρόνια επιβίωση των μοσχευμάτων. Το σύνολο των ασθενών στους οποίους έχει διενεργηθεί μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου αναμένεται να εμφανίσει δερματικές επιπλοκές, οι οποίες οφείλονται αμέσως ή εμμέσως στην προκαλούμενη ανοσοκαταστολή ή στην βιολογική δράση της φαρμακευτικής αγωγής επί του δέρματος ή σε αντιδράσεις υπερευαισθησίας και διακρίνονται στις ακόλουθες κατηγορίες:

1. Λοιμώξεις, 2. Νεοπλασίες, 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων από το δέρμα και 4. Διάφορες δερματοπάθειες.

### 1. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Οι λοιμώξεις του δέρματος αποτελούν την συχνότερη επιπλοκή μετά από μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου και μείζον αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Οι κυριώτεροι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εκδήλωση λοιμώξεων στους λήπτες συμπαγών οργάνων (ΛΣΟ) συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Ο σημαντικότερος από αυτούς είναι η ανοσοκατασταλτική αγωγή. Ήδη από τη δεκαετία του '70 είναι γνωστό ότι η πιθανότητα λοιμώξεως είναι ιδιαίτερα ηυξημένη - περίπου τρεις φορές - κατά την διάρ-

### Αλληλογραφία:

Διονύσιος Τσαμπάος  
Δερματολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών  
Τ.Θ. 1413, 26504 Ρίο - Πάτρα  
Τηλ.: 2610 994670  
Fax: 2610 993951  
e-mail: TSAMBAOS@med.upatras.gr

Υποβλήθηκε: 24/12/08  
Αναθεωρημένη έγινε δεκτή: 2/2/09

κεια της επιτάσεως της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας προς αντιμετώπιση της απορρίψεως του μοσχεύματος<sup>1</sup>.

Οι λοιμώξεις του δέρματος (Πίνακας 2) εμφανίζονται σε ποσοστό έως και 75%<sup>2</sup> των ΛΣΟ. Η κλινική μορφολογία των δερματικών αλλοιώσεων κατά κανόνα δεν αποτελεί αξιόπιστο διαγνωστικό κριτήριο, διότι: 1. Συχνά είναι άτυπη, κυρίως λόγω της διαταραχής της φλεγμονώδους αποκρίσεως των ασθενών και 2. Μεγάλος αριθμός ευκαιριακών κυρίως παθογόνων μικροοργανισμών (Πίνακας 3) είναι σε θέση να προκαλέσει κλινικά ταυτόσημες δερματικές αλλοιώσεις<sup>3</sup>. Εκτός όμως της κλινικής μορφολογίας των δερματικών βλαβών και η πορεία και η εξέλιξη των λοιμώξεων του δέρματος στους ΛΣΟ είναι συχνά άτυπες. Λοιμώξεις οφειλόμενες σε κοινούς μικροοργανισμούς, συνήθως ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες στους μη ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, είναι σε θέση να οδηγήσουν ταχέως σε γενικευμένη νόσο, σήψη και θάνατο. Επίσης, η προσβολή του δέρματος αποτελεί όχι σπάνια την πρώτη εκδήλωση συστηματικών λοιμώξεων, γεγονός το οποίο επιβάλλει ενδελεχή εργαστηριακή διερεύνηση, δεδομένου ότι η θνησιμότητα αυτών των λοιμώξεων είναι εξαιρετικά υψηλή εάν δεν υπάρξει έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση.

### 1.1. Βακτηριακές λοιμώξεις

Οι βακτηριακές λοιμώξεις του δέρματος είναι συχνές στους ΛΣΟ και εμφανίζονται συνήθως μετά ενίσχυση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας προς αποφυγή απορρίψεως του μοσχεύματος. Το φάσμα των υπευθύνων μικροοργανισμών είναι ευρύ και περιλαμβάνει κοινά Gram (+) και (-) βακτήρια (*S. aureus*, στρεπτοκοκκοί ομάδας A, *Enterococci*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella*) και ευκαιριακά παθογόνα (άτυπα μυκοβακτήρια και νοκάρδια). Οι συνηθέστερες δερματικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν κυτταρίτιδα, θυλακίτιδα, δοθιήνες, αποστήματα και επιμολυσμένα έλκη. Η κλινική εικόνα συχνά είναι άτυπη π.χ. στρεπτοκοκκική κυτταρίτιδα με ελάχιστη ερυθρότητα και διήθηση ή εκτεταμένα και δυσίατα έλκη (*ecthyma gangrenosum* από ψευδομονάδα)<sup>4</sup>. Βακτηριακή αγγειομάτωση (λοιμώξη από *Bartonella henselae*) έχει αναφερθεί σε περιορισμένο αριθμό ΛΣΟ, οι οποίοι παρουσίαζαν μη νεκρωτικά κοκκιώματα στο δέρμα, στους πνεύμονες και στον μυελό των οστών<sup>5</sup>. Με δεδομένη την ατυπία της κλινικής εικόνας αλλά και τις σοβαρές επιπλοκές

είναι απαραίτητη μία επιθετική διαγνωστική προσέγγιση σε κάθε ύποπτη δερματική βλάβη, η οποία πλύν του ορολογικού ελέγχου πρέπει να περιλαμβάνει και την λήψη υλικού (εκκρίμματος, λεπίων, εφελκίδων) και βιοψίας δέρματος για μικροβιολογική εξέταση (άμεσο παρασκεύασμα και καλλιέργεια), ιστοπαθολογική εξέταση και σε ορισμένες περιπτώσεις για PCR. Η θεραπεία στηρίζεται στην χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας ευρέος φάσματος η οποία τροποποιείται αναλόγως του αντιβιογράμματος.

Οι μυκοβακτηριακές λοιμώξεις εμφανίζονται σε ποσοστό 0.35% - 15% των ΛΣΟ, το οποίο είναι τουλάχιστον 30 φορές μεγαλύτερο του αντιστοίχου στον γενικό πληθυσμό. Η λοίμωξη από *M. tuberculosis* είναι συνήθως διάσπαρτη ή προκαλεί εντοπισμένη πνευμονική προσβολή. Οι δερματικές αλλοιώσεις είναι σπανιότητες (π.χ. πρωτοπαθές έλκος στα γεννητικά όργανα<sup>6</sup>). Κατά πολύ συνηθέστερες είναι οι λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτήρια (*M. marinum*, *M. chelonae*, *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. fortuitum*, *M. haemophilum*, *M. thermoresistibile*), οι δερματικές εκδηλώσεις των οποίων απαντώνται σε ποσοστό 75% των ΛΣΟ, συνήθως εντός 12 μηνών από της μεταμοσχεύσεως<sup>7</sup>. Σε ποσοστό 10% των ασθενών αποτελούν τις μόνες εκδηλώσεις της νόσου και περιλαμβάνουν ερυθρά ή ιώδη υποδερματικά οζίδια, μυρμηκιδείς, υπερκερατωσικές βλατίδες και πλάκες, φυσσαλίδες, έλκη και αποστήματα, εντοπιζόμενα κυρίως στο πρόσωπο και τα άκρα, συχνά με άτυπα κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά π.χ. κυτταρίτις, απουσία κοκκιωμάτων, βλάβες τύπου σποροτριχώσεως. Θεραπευτικά χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο τα παραδοσιακά αντιφυματικά φάρμακα (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη, στρεπτομυκίνη, πυραζιναμίδη, παρααμινοσαλκυλικό οξύ). Η διάρκεια της θεραπείας εξατομικεύεται και διαρκεί συνήθως ένα έτος. Σε ειδικές περιπτώσεις έχουν χρησιμοποιηθεί κινολόνες, μακρολίδες, τετρακυκλίνες και άλλα αντιβιοτικά, με ποικίλα αποτελέσματα. Ο μεγάλος αριθμός ανθεκτικών στελεχών, ιδιαίτερα σε ότι αφορά τα άτυπα μυκοβακτήρια, επιβάλλει την χρήση αντιβιογράμματος. Η χημειοπροφύλαξη με ισονιαζίδη έχει ένδειξη στους λήπτες, οι οποίοι έχουν ιστορικό ατελώς θεραπευθείσης φυματώσεως, ήλθαν σε επαφή με πάσχοντες ή έχουν Mantoux >10mm, ιδιαίτερα εάν η τελευταία έχει θετικοποιηθεί πρόσφατα καθώς επίσης και στους λήπτες με αρνητική Mantoux, οι οποίοι έλαβαν μόσχευμα από δότη με θετική Mantoux<sup>7,8</sup>.



Η συχνότητα της νοκαρδιώσεως (κυρίως από *N. asteroides*, *N. caviae*, *N. Brasiliensis*, *N. otitidiscaviarum*, *N. farcinica*) στους ΛΣΟ είναι σχετικά υψηλή σε ενδημικές περιοχές και προσεγγίζει ποσοστό 20% και το 13% στους λήπτες νεφρικών και καρδιακών μοσχευμάτων, αντίστοιχα<sup>9</sup>. Οι πνεύμονες αποτελούν την πρωτοπαθή εστία της λοιμώξεως σε ποσοστό 85%-90% των ασθενών, ενώ σε ποσοστό 30%-40% ακολουθεί αιματογενής διασπορά στο ΚΝΣ, το δέρμα, τους νεφρούς και άλλα όργανα. Οι δερματικές εκδηλώσεις εμφανίζονται σε ποσοστό 13%-50% των ασθενών, συνήθως εντός του πρώτου έτους από της μεταμοσχεύσεως<sup>9</sup>. Η πρωτοπαθής προσβολή του δέρματος είναι ασυνήθης και τις περισσότερες φορές ιατρογενής. Υπάρχουν 4 τύποι δερματικής νοκαρδιώσεως: το μυκήτωμα (χρόνια κοκκιοματώδης βλάβη με συρίγγια παροχετεύοντα πυώδες περιεχόμενο), η λεμφοδερματική μορφή, η εντοπισμένη μορφή (με αποστήματα ή κυτταρίτιδα) και η γενικευμένη πολυσυστηματική μορφή με δερματική συμμετοχή<sup>4</sup>. Οι δερματικές εκδηλώσεις της τελευταίας μορφής είναι μη ειδικές και περιλαμβάνουν ερυθρηματολεπιδώδεις πλάκες, πολλαπλά αποστήματα, βλατιδώδεις και υποδόριες οζώδεις αλλοιώσεις, χρόνιες φλυκταινώδεις βλάβες με στείρο περιεχόμενο και βλάβες τύπου κυτταρίτιδος. Η θνησιμότητα είναι υψηλή (25%-80%) ιδιαίτερος επί προσβολής του ΚΝΣ<sup>9,10</sup>. Φάρμακο εκλογής θεωρούνται οι σουλφοναμίδες ενώ σε συνδυασμό με αυτές ή ως μονοθεραπεία είναι δυνατόν να χορηγηθούν τετρακυκλίνες, αμινογλυκοσίδες, αμπικιλίνη, αμπικιλίνη-κλαβουλανικό οξύ, ερυθρομυκίνη, κεφαλοσπορίνες (π.χ. κεφοταξίμη, κεφουροξίμη), ιμιπενέμη. Παρ' όλα αυτά το πρόβλημα της ανθεκτικότητας ορισμένων στελεχών στα αντιβιοτικά παραμένει δυσεπίλυτο. Η θεραπεία οφείλει να είναι μακροχρόνια (ένα έτος) λόγω του ηυξημένου κινδύνου υποτροπής επί πρώιμου διακοπής της και ενδεχομένως διά βίου θεραπεία συντηρήσεως. Σε μεμονωμένες βλάβες έχει ένδειξη και η χειρουργική αφαίρεση.

## 1.2. Μυκητιασικές λοιμώξεις

### 1.2.1. Καντιντίαση

Αποτελεί την συχνότερη μυκητιασική λοίμωξη του δέρματος στους ΛΣΟ. Συχνότερο παθογόνο είναι η *C. albicans* και ακολουθούν οι *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae* και *C. rugosa*. Οι δερματικές αλλοιώσεις εκδηλώνονται συνήθως εντός των πρώτων 6 μηνών από της μεταμοσχεύσεως με την μορφή παρα-

τρίματος, γωνιακής χειλίτιδος, στοματίτιδος, γλωσσίτιδος, παρωνυχίας και ονυχομυκητιάσεως, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρούνται ερυθρηματώδεις κηλιδοβλατιδώδεις αλλοιώσεις, συχνά με νεκρωτικό κέντρο. Σπανιότερα παρατηρούνται πορφυρικές, φλυκταινώδεις ή και οζώδεις βλάβες με κεντρική νέκρωση και εκροή οροπυώδους υγρού. Η συστηματική καντιντίαση εκδηλώνεται με πυρετό, μυαλγία και πολυοργανική προσβολή και έχει υψηλή θνησιμότητα εάν δεν αντιμετωπισθεί εγκαίρως. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την ανίχνευση της *Candida* σε υλικό από τις βλάβες καθώς και με την απομόνωσή της σε καλλιέργειες. Οι ορολογικές εξετάσεις συχνά είναι αρνητικές κατά την πρώιμη φάση της λοιμώξεως<sup>4</sup>.

### 1.2.2. Ασπεργίλλωση

Είναι η δεύτερη σε συχνότητα μυκητιασική λοίμωξη του δέρματος, η οποία εμφανίζεται στους ΛΣΟ σε ποσοστό έως 8.4% και προκαλείται συχνότερα από τα είδη *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* και σπανιότερα *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. glaucus*, *A. Ustus*<sup>11</sup>. Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου είναι η πτωχή λειτουργικότητα του μοσχεύματος, η νεφρική ανεπάρκεια και η λοίμωξη από CMV. Η πρωτοπαθής δερματική ασπεργίλλωση είναι σπάνια και χαρακτηρίζεται από μονήρεις ή πολλαπλές διηθημένες ερυθρηματώδεις πλάκες, οι οποίες συχνά γίνονται φλυκταινώδεις με κεντρική νέκρωση και εφελκιδοποίηση. Είναι δυνατόν επίσης να εμφανισθεί με την μορφή κυτταρίτιδος, κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, κοκκιοματωδών αλλοιώσεων ή νεκρωτικής περιτονίτιδος στην θέση χειρουργικών τομών. Πολύ συχνότερη είναι η δευτεροπαθής προσβολή του δέρματος, η οποία χαρακτηρίζεται από ελκωτικές και νεκρωτικές βλάβες με κεντρική εφελκιδοποίηση. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την ανίχνευση του ασπεργίλλου σε βιοψία δέρματος. Η καλλιέργεια και οι ορολογικές εξετάσεις είναι μικρής διαγνωστικής σημασίας ιδιαίτερα κατά την πρώιμη φάση της λοιμώξεως. Η θνησιμότητα ανέρχεται σε ποσοστό 90% περίπου στις μορφές με συστηματική προσβολή, ενώ στην ασπεργίλλωση αποδίδεται το 10%-15% των θανάτων των ΛΣΟ<sup>11</sup>.

### 1.2.3. Κρυπτοκόκκωση

Οφείλεται στον *Cryptococcus neoformans* και εμφανίζεται σε ποσοστό έως 5.8% των ΛΣΟ<sup>12</sup>, κατά κανόνα στα πλαίσια αναζωπυρώσεως λανθάνουσας λοιμώξεως. Συνήθως η κρυπτοκόκκωση είναι γενικευμένη με προσβολή του δέρματος σε ποσοστό 10%-15% των ασθενών.

νών, η οποία εμφανίζεται 4 μήνες έως και 10 έτη μετά την μεταμόσχευση. Οι δερματικές αλλοιώσεις είναι μη ειδικές και περιλαμβάνουν βλατιδοφλυκταινώδη, ακμοειδή και πορφυρικά εξανθήματα, έλκη, φυσαλίδες, αποστήματα και βλάβες τύπου κυτταρίτιδος. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την ανάδειξη του κρυπτοκόκκου σε άμεσο παρασκεύασμα ή σε υλικό βιοψίας καθώς και με τον ορολογικό έλεγχο. Η θνησιμότητα κυμαίνεται μεταξύ 20%-100%<sup>12</sup>.

#### 1.2.4. Κοκκιδιοϊδομυκητίαση

Προκαλείται από τον μύκητα *Coccidioides immitis* και αποτελεί σημαντικό αίτιο νοσηρότητας σε ενδημικές περιοχές εμφανιζόμενη σε ποσοστό έως και 6% των ΛΣΟ εντός του πρώτου έτους από της μεταμοσχεύσεως<sup>13</sup>, συνήθως στα πλαίσια αναζωπύρωσεως λανθάνουσας λοιμώξεως λόγω της ανοσοκαταστολής. Στο δέρμα –την συχνότερη εξωθωρακική εντόπιση της νόσου– παρατηρούνται συνήθως μυρμηκιάδες και κοκκιωματώδεις αλλοιώσεις καθώς και βλατίδες, βλατιδοφλύκταινες, οζίδια, έλκη ή αποστήματα. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την ανάδειξη του παθογόνου μύκητος σε υλικό βιοψίας, με καλλιέργεια και με ορολογικό έλεγχο.

#### 1.2.5. Ιστοπλάσωση

Οφείλεται στον μύκητα *Histoplasma capsulatum*, εκδηλώνεται με γενική σημειολογία και συμπτωματολογία και οδηγεί σε πολυοργανική προσβολή. Οι δερματικές αλλοιώσεις παρατηρούνται στο 1/3 των ασθενών, συχνά αποτελούν τις πρώτες εκδηλώσεις της λοιμώξεως, είναι μη ειδικές και περιλαμβάνουν οζώδεις και σκληρυντικές βλάβες (βαθμιαίως εξελκούμενες), κηλιδώδεις, βλατιδώδεις και πορφυρικές αλλοιώσεις, ελκωτικές κοκκιωματώδεις αλλοιώσεις στους βλεννογόνους και κυτταρίτιδα<sup>14</sup>. Η διάγνωση τίθεται με βιοψία του προσβεβλημένου δέρματος<sup>15</sup>.

#### 1.2.6. Λοίμωξη από *Mucor*

Οι υπεύθυνοι μύκητες ανήκουν στα γένη *Mucor*, *Rhizopus*, *Mortierella*, *Absidia* και *Cunninghamella*. Οι δερματικές εκδηλώσεις –πρωτοπαθείς ή στα πλαίσια γενικευμένης λοιμώξεως– είναι σπάνιες και χαρακτηρίζονται συνήθως από ερυθματώδεις βλατίδες (με κεντρική φυσαλιδοποίηση και νέκρωση), σπανιότερα δε από υποδερματίτιδα. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με βιοψία δέρματος και καλλιέργειες<sup>16</sup>.

#### 1.2.7. Χρωμομυκητίαση

Η χρωμομύκωση είναι χρόνια λοίμωξη του δέρματος και του υποδορίου ιστού, αρκετά σπάνια σε ΛΣΟ, οφειλόμενη συνήθως στα *Cladosporium carrionii* και *Aureobasidium pullulans*. Χαρακτηρίζεται από σκληρυντικές, ελκωτικές και μυρμηκιάδες βλάβες, οι οποίες συχνά μιμούνται μορφολογικά το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με βιοψία δέρματος και καλλιέργειες<sup>17</sup>.

#### 1.2.8. Θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων σε ΛΣΟ

Η θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων (καντιντίαση, ασπεργίλλωση, κρυπτοκόκκωση, κοκκιδιοϊδομυκητίαση, ιστοπλάσωση, λοίμωξη από *Mucor*, χρωμομυκητίαση κ.α.) στους ΛΣΟ πρέπει να αρχίζει το συντομότερο δυνατόν λόγω της συνήθους συστηματικής προσβολής και της υψηλής θνησιμότητας. Η θεραπευτική αντιμετώπιση εξατομικεύεται αναλόγως του υπευθύνου παθογόνου μύκητος, του τύπου της μεταμοσχεύσεως, της αιμοδυναμικής καταστάσεως του ασθενούς, των συνυπαρχόντων προβλημάτων υγείας και των λοιπών παραλλήλως λαμβανόμενων φαρμάκων<sup>18</sup>. Η αμφοτερικίνη Β, παρά την τοξικότητά της, απετέλεσε επί 30 έτη την θεραπεία εκλογής για τις περισσότερες μυκητιασικές λοιμώξεις και συνεχίζει να θεωρείται φάρμακο πρώτης γραμμής, οι νεώτερες λιπιδιακές μορφές της όμως είναι πολύ καλύτερα ανεκτές. Η κετοконаζόλη, η φλουконаζόλη και η ιτρακοναζόλη διατηρούν την χρησιμότητα τους σε ορισμένες περιπτώσεις<sup>19</sup>, τείνουν όμως να εκτοπισθούν από τις νεώτερες τριαζόλες βορικοναζόλη (βασική επιλογή για την ασπεργίλλωση) και ποσακοναζόλη. Οι εχινοκανδίνες (κασποφουγκίνη, ανιντουλαφουγκίνη) είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για την θεραπεία της καντιντίασεως (σε πολλά κέντρα η κασποφουγκίνη θεωρείται θεραπεία εκλογής) και της ασπεργίλλωσης<sup>20</sup>.

#### 1.2.9. Λοιμώξεις από δερματοφύτα

Οι λοιμώξεις από δερματοφύτα (κυρίως *Trichophyton rubrum* και *Microsporum canis*) εμφανίζονται σε ποσοστό έως και 50% των ΛΣΟ<sup>21,22</sup> και είναι σε θέση να προσβάλλουν οποιαδήποτε περιοχή του δέρματος. Η κλινική εικόνα συχνά είναι άτυπη και εκτός των τυπικών δακτυλιοειδών, ερυθματολεπιδωδών πλακών περιλαμβάνει περιθυλακικές ερυθματώδεις βλατίδες, υποδόρια οζίδια, φλυκταινίδια και αποστήματα. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι αλλοιώσεις είναι ιδιαίτερα εκτεταμένες ή χαρακτηρίζονται από απουσία φλεγμονής και κνησμού. Μικροσκοπικά δεν παρατηρούνται οι τυπι-

κές λεπτές υφές στην κεράτινη στιβάδα αλλά αρθροκονίδια καθώς και παχείες και βραχείες υφές. Συχνά η λοίμωξη είναι ανθεκτική στην τοπική και συστηματική θεραπεία (αμφοτερικίνη Β, ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη, τερμπιναφίνη κ.λπ.) οπότε καθίσταται αναγκαία η ελάττωση της δοσολογίας της χορηγούμενης ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

### 1.2.10. Ποικιλόχρους πιτυρίαση

Η ποικιλόχρους πιτυρίαση εμφανίζεται σε ποσοστό 15%-50% των ΛΣΟ, είναι ιδιαίτερα εκτεταμένη, χαρακτηρίζεται από πολλαπλές υποτροπές<sup>23</sup> και συχνά συνδυάζεται με θυλακίτιδα από *Malassezia furfur*<sup>24</sup>. Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την συστηματική χορήγηση ιτρακοναζόλης ή φλουκοναζόλης επί σειρά μηνών και την τοπική εφαρμογή τοπικών αντιμυκητιασικών σκευασμάτων.

### 1.3. Παρασιτικές λοιμώξεις

Οι συχνότερες παρασιτικές λοιμώξεις στους ΛΣΟ οφείλονται σε *Pneumocystis carinii* και *Toxoplasma gondii*<sup>4</sup>, σπανιότατα όμως οδηγούν σε προσβολή του δέρματος.

#### 1.3.1. Ψώρα

Λόγω της ανοσοκαταστολής η ιδιαίτερα μεταδοτική αυτή νόσος, η οποία οφείλεται στο *Sarcoptes scabiei hominis*, εμφανίζεται συχνά στους ΛΣΟ με την σοβαρή μορφή της Νορβηγικής ψώρας, με εντονώτατο νυκτερινό ιδίως κνησμό, παρουσία εκατομμυρίων παρασίτων στο δέρμα, πολλαπλές υπερκερατωσικές πλάκες συχνά επιμολυσμένες με χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, υπερκεράτωση παλαμών και πελμάτων και περιονύχια βλάβες<sup>25</sup>. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου περιλαμβάνει επανειλημμένες τοπικές εφαρμογές περμεθρίνης και κροταμιτόνης.

#### 1.3.2. Στρογγυλοειδίαση

Προκαλείται από το εντερικό νηματώδες *Strongyloides stercoralis*, το οποίο ενδημεί σε τροπικά και υποτροπικά κλίματα. Δερματικές αλλοιώσεις παρατηρούνται σε ποσοστό 20% περίπου των ΛΣΟ, συνήθως εντός του πρώτου τριμήνου από της μεταμοσχεύσεως. Περιλαμβάνουν κηλιδοβλατιδώδες συρρέον εξάνθημα εντοπιζόμενο κυρίως στον κορμό, τους γλουτούς και τα κάτω άκρα, κνιδωτικές βλάβες ή μεταναστευτικό οφιοειδούς μορφολογίας εξάνθημα (*larva migrans*)<sup>26</sup>. Η διάγνωση τίθεται με απομόνωση του παρασίτου σε εκκρίσεις του πεπτικού και του αναπνευστικού. Η θνησιμότητα της

νόσου στους ΛΣΟ είναι της τάξεως του 50% περίπου. Η θεραπευτική αντιμετώπιση συνίσταται στην συστηματική χορήγηση θειοβενδαζόλης, αλβενδαζόλης ή ιβερμεκτίνης, η οποία - λόγω καλύτερας ανοχής - τείνει να αντικαταστήσει την θειοβενδαζόλη ως φάρμακο εκλογής<sup>27</sup>.

#### 1.3.3. Τρυπανοσωμίαση

Το *Trypanosoma cruzi* προκαλεί την νόσο Chagas, η οποία ενδημεί στην Νότιο και Κεντρική Αμερική και προκαλεί μυοκαρδιοπάθεια. Οι πάσχοντες είναι δυνατόν να εμφανίσουν νέα οξεία φάση ή αναζωπύρωση λανθανούσης λοίμωξεως συνήθως εντός 50 έως 240 ημερών από της μεταμοσχεύσεως<sup>28</sup>. Οι δερματικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν ερυθρηματώδεις διηθημένες πλάκες ή όζους στον κορμό και τα κάτω άκρα και σπανιότερα ποικιλία ατύπων εξανθημάτων (π.χ. εξάνθημα τύπου πολυμόρφου ερυθήματος). Ιστολογικά παρατηρείται εικόνα υποδερματίτιδος ενώ διακρίνονται τα παράσιτα εντός του κυτταροπλάσματος των μακροφάγων. Η θεραπεία συνίσταται στην συστηματική χορήγηση βενζονιδαζόλης και νιφουρτιμόξης. Τα φάρμακα αυτά παρουσιάζουν μέτρια θεραπευτική αποτελεσματικότητα και σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>29,30</sup>.

#### 1.3.4. Λειψμανίαση

Σε ενδημικές περιοχές η λειψμανίαση είναι δυνατόν να αποτελέσει σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας στους ΛΣΟ, στους οποίους εκδηλώνεται κυρίως με την σπλαχνική μορφή, αν και παρατηρούνται μεμονωμένα περιστατικά με την δερματική μορφή της νόσου<sup>31,32</sup>. Εμφανίζεται κατά μέσον όρο 8 μήνες από της μεταμοσχεύσεως και χαρακτηρίζεται από πυρετό, απώλεια βάρους, λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία, αναμία, λευκοπενία και υπεργαμμασφαιριναιμία. Οι δερματικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν ερυθρηματώδεις βλατίδες και πλάκες (με κεντρική εξέγκωση και ερυθροϊώδη όχθο), οι οποίες συνοδεύονται από δορυφορικές βλάβες και σύστοιχο λεμφαδενοπάθεια. Παρατηρούνται επίσης κηλιδώδης υπέρχρωση, ξηροδερμία, ουλοστοματίτιδα, εύθρυπτα μαλλιά, σε ωρισμένες περιπτώσεις αλωπεκία και ποικιλία ατύπων εξανθημάτων. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την ανίχνευση των λειψμανιών σε άμεσα παρασκευάσματα και καλλιέργειες καθώς και με την βοήθεια ορολογικών, ανοσοϊστοχημικών ή βιοχημικών μεθόδων. Σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με σπλαχνική λειψμανίαση η θνησιμότητα ανέρχεται σε ποσοστό



28%<sup>31</sup>. Η θεραπευτική αγωγή της νόσου συνίσταται στην συστηματική χορήγηση πενταθενών ενώσεων αντιμο- νίου. Εναλλακτικά είναι δυνατόν να χορηγηθούν αμφο- τερικίνη Β (καλύτερα ανεκτή από τα αντιμονιούχα φάρμακα), πενταμιδίνη και συνδυασμός ενώσεων αντι- μονίου και ιντερφερόνης (στην σπλαχνική μορφή)<sup>33</sup>.

#### 1.4. Ιογενείς λοιμώξεις

##### 1.4.1. Λοιμώξεις από Ερπητοϊούς

###### 1.4.1.1. Λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητος (Herpes Sim- plex Virus=HSV)

Η λοίμωξη του δέρματος από HSV εμφανίζεται σε πο- σοστό έως και 60% των ΛΣΟ και εκδηλώνεται κατά κα- νόνα στα πλαίσια επανενεργοποίησης του ιού κατά το πρώτο τρίμηνο μετά την μεταμόσχευση ή μετά από थे- ραπεία οξείας απορρίψεως του μοσχεύματος<sup>34</sup>. Η κλι- νική εικόνα είναι δυνατόν να είναι ήπια ή πολύ σοβαρή με εκτεταμένες δερματοβλεννογόνιες αλλοιώσεις και γενικευμένη συστηματική προσβολή. Περιλαμβάνει τις τυπικές φυσσαλιδώδεις συρρέουσες βλάβες μετά την ρήξη των οποίων καταλείπονται διαβρώσεις ή και έλκη. Συχνότερες εντοπίσεις είναι τα χείλη, η στοματοφα- ρυγγική κοιλότητα, ο ρινικός βλεννογόνος, το δέρμα του προσώπου, τα γεννητικά όργανα, ενώ πολύ συνη- θισμένη στους ΛΣΟ είναι η ερπητική παρωνυχία. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με το Tzanck test, την ανί- χνευση του ιού σε επίχρισμα βλαβών με άμεσο ανοσο- φθορισμό ή PCR, την βιοψία δέρματος και την καλλιέργεια υλικού από τις δερματικές αλλοιώσεις. Ο ορολογικός έλεγχος ιδιαίτερα στα ανοσοκατεσταλμένα άτομα δεν έχει ουσιαστική διαγνωστική σημασία. Θε- ραπευτικά χορηγούνται συστηματικά ασικλοβίρη ή βα- λασικλοβίρη σε υψηλές δόσεις. Επί συστηματικής νόσου χορηγείται ενδοφλεβίως ασικλοβίρη σε δόση τουλάχιστον 10 mg/kg/8ωρο. Επί ανθεκτικότητας είναι δυνατόν να χορηγηθούν βιδαραβίνη (νευροτοξική αλλά ιδιαίτερα αποτελεσματική), φוסκαρνέτη, σιδοφοβίρη και τριφλουριδίνη<sup>35</sup>.

###### 1.4.1.2. Λοίμωξη από τον ιό του έρπητος ζωστήρος-ανεμο- ευλογιάς (Varicella Zoster Virus=VZV)

Λοίμωξη του δέρματος από VZV εμφανίζεται σε πο- σοστό έως και 22% των ΛΣΟ εντός πενταετίας από της μεταμοσχεύσεως συνήθως με την μορφή του έρπητος ζωστήρος, δεδομένου ότι η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών έχει ήδη εκτεθεί στον ιό<sup>36</sup>. Η κλινική ει- κόνα χαρακτηρίζεται από τις τυπικές φυσσαλιδώδεις

και φλυκταινώδεις αλλοιώσεις επί ερυθηματώδους βά- σεως στην περιοχή ενός νευροτομίου. Οι βλάβες είναι δυνατόν να επιμένουν επί σειρά μηνών, ενώ συχνά επε- κτείνονται πέραν του αρχικού νευροτομίου (διάσπαρ- τος έρπης ζωστήρ) και η κλινική εικόνα να προσομοιάζει με εκείνη της ανεμοευλογιάς<sup>37</sup>. Για την διάγνωση της νόσου ισχύουν όσα ανεφέρθησαν στην περίπτωση του HSV. Θεραπευτικά χορηγείται ενδο- φλεβίως ασικλοβίρη επί τουλάχιστον 10 ημέρες, της χορηγήσεως παρατεταμένης επί συστηματικής προ- σβολής, π.χ. 21 ημέρες επί ερπητικής εγκεφαλίτιδος<sup>38</sup>.

###### 1.4.1.3. Λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr (Epstein Barr Virus= EBV)

Αν και ιδιαίτερα συχνή στους ΛΣΟ, η λοίμωξη από EBV είναι κατά κανόνα ασυμπτωματική και χωρίς δερ- ματικές αλλοιώσεις. Επί εκδηλώσεως λοιμώδους μο- νοπυρηνώσεως, είναι δυνατόν να εμφανισθεί ερυθηματώδες, κηλιδώδες εξάνθημα στον κορμό και τα εγγύς άκρα, το οποίο είναι σε θέση να μετατραπεί σε οστρακιοειδές, ιλαροειδές, βλατιδώδες (τύπου Gianotti- Crosti), κνιδωτικό ή πορφυρικό. Η λοίμωξη από EBV, ο οποίος συνδέεται και με την εμφάνιση της τριχωτής λευκοπλακίας στον στοματικό βλεννογόνο<sup>39</sup>, είναι ο βασικός αιτιολογικός παράγων των κακοήθων νεοπλα- σίων του λεμφοποιητικού ιστού των παρατηρουμένων μετά την μεταμόσχευση. Για την θεραπευτική αντιμε- τώπισή τους γίνεται αναφορά στο κεφάλαιο 2.4.

###### 1.4.1.4. Λοίμωξη από τον κυτταρομεγαλοϊό (Cytomegalovi- rus=CMV)

Αποτελεί την συχνότερη ευκαιριακή λοίμωξη στους ΛΣΟ (σε ποσοστό 50% των ασθενών ανιχνεύεται CMV-DNA στον ορό), η οποία συνδέεται και με ηξη- μένο κίνδυνο απορρίψεως του μοσχεύματος<sup>40</sup>. Είναι δυ- νατόν να είναι πρωτοπαθής (κατόπιν μεταγίσεως αίματος) ή να οφείλεται σε μολυσμένο από CMV μό- σχευμα και να εμφανίζεται εντός των 6 πρώτων εβδο- μάδων από της μεταμοσχεύσεως. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων πρόκειται για αναζωπύρωση λανθανού- σης λοιμώξεως λόγω της προκαλούμενης ανοσοκατα- στολής, η οποία εκδηλώνεται 2-3 μήνες από της μεταμοσχεύσεως ή κατά την διάρκεια της ενισχύσεως της χορηγουμένης ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Η χο- ρήγηση αντιλεμφοκυτταρικών παραγόντων θεωρείται μείζων παράγων κινδύνου για την εμφάνιση CMV λοι- μώξεως ιδιαίτερος σε οροαρνητικούς για CMV λήπτες.

Συχνή είναι η ταυτόχρονη λοίμωξη από HHV6 ή/και HHV7, η οποία αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εκδηλώσεως συμπτωματικής CMV νόσου<sup>41</sup>. Δερματικές αλλοιώσεις σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση, παρατηρούνται σε ποσοστό 10%-20% των ασθενών, είναι μη ειδικές και περιλαμβάνουν εντοπισμένα έλκη, διάσπαρτα κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα, φυσσαλιδώδεις ή πομφολυγώδεις βλάβες και αλλοιώσεις τύπου αγγειϊτιδος. Η ανεύρεση του CMV-DNA στον ορό θεωρείται ως η πλέον ειδική διαγνωστική τεχνική (ειδικότητα 86%). Θεραπεία εκλογής θεωρείται η γκανσικλοβίρη. Αποτελεσματική είναι και η φוסκαρνέτη, επειδή όμως επιτείνει την νεφροτοξικότητα της κυκλοσπορίνης έχει περιορισμένη χρησιμότητα για τους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Η ασικλοβίρη δεν είναι ιδιαίτερα δραστική έναντι του CMV. Νεώτερα φάρμακα όπως η βαλγκανσικλοβίρη δίνουν σημαντικές ελπίδες για το μέλλον<sup>35</sup>.

#### 1.4.1.5. Λοίμωξη από τον ιό HHV-6 (Human Herpes Virus-6)

Η αναζωπύρωση (λόγω της ανοσοκαταστολής) της λανθανούσης λοίμωξης από HHV-6 στους ΛΣΟ συνδέεται με ηυξημένο κίνδυνο απορρίψεως του μοσχεύματος, πρόκληση πνευμονίτιδος, εγκεφαλίτιδος, καταστολής του μυελού, ηπατίτιδος και κνιδωτικής αγγειϊτιδος<sup>42</sup>. Ο HHV-6 είναι ευαίσθητος στην γκανσικλοβίρη (φάρμακο εκλογής) και την φוסκαρνέτη, ενώ είναι ανθεκτικός στην ασικλοβίρη<sup>43</sup>.

#### 1.4.1.6. Μολυσματική τέρμινθος

Αυτή η λοίμωξη από ροχ νίγους είναι ιδιαίτερα συχνή στους ΛΣΟ και χαρακτηρίζεται από ευμεγέθεις (έως και 3 cm), σαφώς αφοριζόμενες ομφαλωτές βλατίδες, ο αριθμός των οποίων πολλαπλασιάζεται ανεξέλεγκτα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την καταστροφή με διαθερμοπηξία και την τοπική εφαρμογή ρετινοειδών.

#### 1.4.1.7. Λοιμώξεις από ιούς των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papilloma Viruses = HPV)

Οι HPV λοιμώξεις του δέρματος εμφανίζονται συνηθέστερα στους ΛΣΟ με την μορφή κοινών μυρμηκιών εντοπιζομένων στα ακάλυπτα μέρη του σώματος. Μετά 5ετία από της μεταμοσχεύσεως ποσοστό 80%-95% των ασθενών παρουσιάζει κοινές μυρμηκίες<sup>44</sup>, οι οποίες συνήθως είναι εκτεταμένες και ανθεκτικές στη θεραπεία. Συχνές είναι και οι επίπεδες μυρμηκίες, σπανιότερες οι πελματιαίες, ενώ σε ποσοστό 3% περίπου των ασθενών η HPV λοίμωξη αφορά την πρωκτογεννητική περιοχή.

Οι πρωκτογεννητικές βλάβες συχνά εξελίσσονται σε γιγαντιαία κονδυλώματα τύπου Buschke-Loewenstein. Με λοίμωξη από τους HPV συνδέονται καλοήθεις και κακοήθεις νεοπλασίες του δέρματος των ασθενών<sup>44,45</sup> (σημηματοροϊκές και ακτινικές υπερκερατώσεις, νόσος Bowen, βασικοκυτταρικό και ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα), γεγονός το οποίο σχετίζεται με ενεργοποίηση των ογκογονιδίων c-myc και c-Ha-ras και με απενεργοποίηση της p53 πρωτεΐνης είτε μέσω μετάλλαξης του γονιδίου της είτε με άλλο μηχανισμό<sup>46</sup>. Για τον προφυλακτικό και θεραπευτικό ρόλο των ρετινοειδών έναντι των HPV λοιμώξεων γίνεται λόγος στο κεφάλαιο 2.2. Θέση στην θεραπευτική αντιμετώπιση των HPV λοιμώξεων του δέρματος έχουν επίσης η καταστροφή με διαθερμοπηξία ή laser και η χειρουργική αφαίρεση.

## 2. ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Ο κίνδυνος εκδηλώσεως καρκίνου στους ΛΣΟ είναι 100 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τον παρατηρούμενο στον γενικό πληθυσμό<sup>47,48</sup>. Τα επιθηλιακά καρκινώματα του δέρματος είναι τα συχνότερα νεοπλασμάτα στους ασθενείς αυτούς και αποτελούν ποσοστό 50% περίπου του συνόλου των παρατηρουμένων κακοήθων νεοπλασιών<sup>49,50</sup>.

### 2.1. Προκαρκινικές καταστάσεις - Κερατοακανθώματα

Στους ΛΣΟ παρατηρείται αυξημένη συχνότητα εμφάνισης προκαρκινικών αλλοιώσεων (30%-55%) και κερατοακανθωμάτων (5%-16%)<sup>51</sup>. Το αντίστοιχο ποσοστό της λευκοπλακίας είναι περίπου 13%. Τα κερατοακανθώματα, αν και καλοήθεις όγκοι, έχουν επιθετική συμπεριφορά στους ΛΣΟ και συχνά υφίστανται κακοήθη εξαλλαγή. Συνήθως είναι πολλαπλά, με άτυπη ιστολογική εικόνα προσομοιάζουσα με εκείνη των ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων ενώ το ποσοστό υποτροπής τους μετά την χειρουργική αφαίρεση είναι υψηλό.

### 2.2. Επιθηλιακά καρκινώματα δέρματος

Εντός των πρώτων 10 ετών από της μεταμοσχεύσεως ακανθοκυτταρικά καρκινώματα παρατηρούνται σε ποσοστό 10%-43% των ΛΣΟ, ενώ εντός των πρώτων 20 ετών το αντίστοιχο ποσοστό κυμαίνεται μεταξύ 40% και 80% (αναλόγως και του γεωγραφικού πλάτους)<sup>52</sup>. Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC) εμφανίζεται 50-250 φορές συχνότερα στους ΛΣΟ σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό<sup>53</sup>, ενώ το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) περίπου 10 φορές συχνότερα. Η εμφάνιση των επιθηλιακών καρκινωμάτων του δέρματος είναι συχνότερη



(τουλάχιστον διπλάσια)<sup>53</sup> και πρωιμότερη μετά από μεταμόσχευση καρδιάς σε σχέση με την μεταμόσχευση νεφρού, γεγονός το οποίο αποδίδεται στην εντονότερη ανοσοκαταστολή και στην μεγαλύτερη κατά μέσο όρο ηλικία των ασθενών. Ενώ στον γενικό πληθυσμό το BCC είναι συχνότερο από το SCC (SCC:BCC = 1/2-5) στους ΛΣΟ αυτή η σχέση αναστρέφεται<sup>54,55</sup>. Συνήθης είναι η εμφάνιση πολλαπλών SCC ή/και BCC (σε ορισμένες περιπτώσεις άνω των 50)<sup>56</sup> και η συνύπαρξή τους με προκαρκινικές βλάβες και κερατοακανθώματα. Λόγω της ανοσοκαταστολής τα επιθηλιακά καρκινώματα του δέρματος παρουσιάζουν επιθετική βιολογική συμπεριφορά, είναι εκτεταμένα και διηθητικά, ενώ συχνά η κλινική τους εικόνα είναι άτυπη π.χ. SCC με ζωσθηροειδείς δερματικές μεταστάσεις<sup>57</sup>. Η εντόπιση αφορά κατά κύριο λόγο τα ακάλυπτα μέρη του σώματος και είναι ιδιαίτερα συχνή στα χείλη. Ο κίνδυνος μεταστάσεως του SCC στους ΛΣΟ είναι περίπου 8% έναντι 1%-5.8% στον γενικό πληθυσμό<sup>54,56</sup>.

Στους κυριότερους προδιαθεσικούς παράγοντες για την ανάπτυξη επιθηλιακών καρκινωμάτων του δέρματος στους ΛΣΟ περιλαμβάνονται η υπερϊώδης ακτινοβολία, η HPV λοίμωξη, η επιθετική ανοσοκατασταλτική αγωγή, γενετικοί παράγοντες, η προχωρημένη ηλικία και το ανδρικό φύλο<sup>55</sup>. Επισημαίνεται ότι η ανοσοκαταστολή όχι μόνο επιτρέπει την ανάπτυξη των HPV λοιμώξεων αλλά διευκολύνει και την έκφραση της καρκινογόνου δράσεως της υπερϊώδους ακτινοβολίας<sup>58</sup>.

Ως προληπτικά μέτρα για τους μεταμοσχευμένους ασθενείς συνιστώνται η προστασία από την ηλιακή ακτινοβολία, η τακτική δερματολογική παρακολούθηση και η χειρουργική αφαίρεση των κλινικά υπόπτων δερματικών αλλοιώσεων. Επί μεταστατικής νόσου απαιτείται ελάττωση ή ενδεχομένως η διακοπή της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Στους ΛΣΟ ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος της *peg os* θεραπείας με ρετινοειδή (ισοτρετινοΐνη και κυρίως ασιτρετίνη), τα οποία χρησιμοποιούνται τόσο προφυλακτικώς έναντι HPV λοιμώξεων, προκαρκινικών ή καρκινικών δερματικών βλαβών όσο και θεραπευτικώς για ήδη εγκατεστημένες βλάβες<sup>59</sup>.

### 2.3. Πρωκτογεννητικά καρκινώματα

Η συχνότητα εμφάνισης καρκινωμάτων στην πρωκτογεννητική περιοχή των ΛΣΟ είναι εκατονταπλάσια της παρατηρούμενης στον γενικό πληθυσμό. Τα πρωκτογεννητικά καρκινώματα έχουν επιθετική βιολογική

συμπεριφορά, συχνά είναι πολυεστιακά και παρουσιάζουν υψηλή πιθανότητα μεταστάσεως. Οι τύποι HPV16 και HPV18 έχουν ανιχνευθεί σε ποσοστό 60%-80% των SCC της πρωκτογεννητικής περιοχής<sup>60</sup>.

### 2.4. Λεμφώματα

Ποσοστό 3% έως και 21% των ΛΣΟ εμφανίζει νεοπλασίες του λεμφοποιητικού ιστού, στην παθογένεια των οποίων σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν η διάρκεια και το είδος της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας καθώς και η λοίμωξη από EBV<sup>61</sup>. Η συχνότητα εμφάνισης λεμφώματος στους ΛΣΟ είναι 28-350 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με την παρατηρούμενη στον γενικό πληθυσμό. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων πρόκειται για non-Hodgkin λεμφώματα<sup>62</sup> και για λεμφώματα προερχόμενα από T ή NK κύτταρα. Η εξωλεμφαδενική προσβολή (κυρίως του εντέρου και του ΚΝΣ) είναι συνήθης. Συχνή είναι επίσης και η πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής προσβολή του δέρματος με την μορφή μονήρων ή πολλαπλών οζιδίων και πλακών εντοπιζόμενων στον κορμό και στο κρανίο, οι οποίες εξελκούνται<sup>63,64</sup>. Η θεραπεία εξαρτάται από τον τύπο και το στάδιο του λεμφώματος, αλλά είναι προβληματική λόγω της παραλλήλως χορηγούμενης ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Οι βασικές θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση των λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών μετά από μεταμόσχευση περιλαμβάνουν ελάττωση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής, αντική θεραπεία, μονοκλωνικά αντισώματα, ιντερφερόνη-α, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, χειρουργική θεραπεία και ανοσοθεραπεία με ειδικά έναντι του EBV κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα<sup>65,66</sup>.

### 2.5. Σάρκωμα Kaposi

Η εμφάνιση σαρκώματος Kaposi (ΣΚ) στους ΛΣΟ είναι 84 έως 1000 φορές συχνότερη της παρατηρούμενης αντιστοίχως στον γενικό πληθυσμό. Αν και το ΣΚ δεν είναι γνήσιο νεόπλασμα αλλά αντιδραστική ιογενούς αιτιολογίας αγγειακή υπερπλασία, στους ΛΣΟ είναι το τρίτο σε συχνότητα «νεόπλασμα». Παρά το γεγονός ότι η συμμετοχή του Human Herpes Virus-8 (HHV-8) στους παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου είναι πλέον τεκμηριωμένη, οι ακριβείς μηχανισμοί της δράσεώς του σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο παραμένουν ασαφείς<sup>67</sup>. Σε ορισμένες μάλιστα γεωγραφικές περιοχές όπως η Σαουδική Αραβία και η Τουρκία, το ΣΚ αποτελεί έως και ποσοστό 70% των όγκων στους εν λόγω ασθενείς<sup>68</sup>. Στην Ευρώπη και στην Βόρειο Αμερική το ΣΚ απαντάται σε ποσοστό 0.4% - 4.1% στους ΛΣΟ, με αναλογία αν-

δρών/γυναικών 2-3/1 (17/1 στον γενικό πληθυσμό)<sup>69</sup>. Η κλινική εικόνα είναι ανάλογη εκείνης της κλασσικής μορφής του ΣΚ με ερυθρόφαιες ή ερυθροϊώδεις ή καφεόχρωες βλατιδώδεις και οζώδεις αλλοιώσεις, οι οποίες πλύν του δέρματος και των βλεννογόνων (ποσοστό 50%-75% των ασθενών) είναι δυνατόν να προσβάλλουν το πεπτικό και το αναπνευστικό σύστημα καθώς και τους λεμφαδένες. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την ιστολογική εξέταση. Στους μεταμοσχευμένους ασθενείς απαιτείται άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΚ, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει σπλαχνική προσβολή, η οποία συνοδεύεται από υψηλή θνησιμότητα. Η ελάττωση ή η διακοπή της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας οδηγεί σε σημαντικό ποσοστό σε πλήρη ή μερική ύφεση της νόσου, παράλληλα όμως αυξάνει τον κίνδυνο απορρίψεως του μοσχεύματος. Επί μικρού αριθμού δερματικών βλαβών γίνεται χειρουργική αφαίρεση, ενώ σε πολλές περιπτώσεις (ιδιαίτερα σε σπλαχνική προσβολή) καθίσταται αναγκαία η χημειοθεραπεία (βινβλαστίνη, βινκριστίνη, μπλεομυκίνη) ή και η ακτινοθεραπεία. Ο ρόλος της ιντερφερόνης είναι αμφιλεγόμενος, δεδομένου ότι αν και είναι αποτελεσματική, αυξάνει τον κίνδυνο απορρίψεως του μοσχεύματος<sup>70</sup>.

## 2.6. Μελάνωμα

Το μελάνωμα αποτελεί ποσοστό 5% του συνόλου των καρκίνων του δέρματος στους ΛΣΟ (12% σε παιδιατρικούς ασθενείς). Εμφανίζεται σε ποσοστό 0.4% - 0.7% των ΛΣΟ, είναι δηλαδή κατά 1.6 - 9 φορές συχνότερο σε σχέση με το παρατηρούμενο στον γενικό πληθυσμό<sup>52,58</sup>. Στους ΛΣΟ το μελάνωμα εντοπίζεται κυρίως στις μη εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του δέρματος και χαρακτηρίζεται από μεγάλη διεισδυτικότητα και ταχεία εξέλιξη. Η εμφάνιση μελανώματος προερχομένου από το μόσχευμα<sup>71</sup> καθιστά επιτακτική την ανάγκη για λεπτομερή έλεγχο των δοτών συμπαγών οργάνων προς αποκλεισμό τυχόν υποκειμένης κακοήθους νεοπλασίας. Επί αναπτύξεως μελανώματος προτείνεται η ελάττωση ή η διακοπή της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και η χειρουργική αφαίρεση ως επί μη ανοσοκατασταλμένων ασθενών.

## 2.7. Άλλα δερματικά νεοπλασμάτα

**2.7.1. Σαρκώματα:** κακόηθες ινώδες ιστιοκύττωμα (σπάνια μορφή σαρκώματος εμφανιζόμενη συνήθως ως ανώδυνος, προοδευτικά μεγενθυνόμενος όγκος των μαλακών μορίων), αγγειοσάρκωμα, λειομυοσάρκωμα, ινοσάρκωμα, αδιαφοροποίητο σάρκωμα, επηρμένο

δερματοϊνοσάρκωμα.

**2.7.2. Καρκίνωμα από κύτταρα Merkel:** Σπάνιο καρκίνωμα οφειλόμενο πιθανώτατα στην δράση πολυόμα-ίων<sup>72,73</sup>, το οποίο εμφανίζεται με την μορφή μονήρους συνήθως ερυθροφαίου οζιδίου κυρίως στο δέρμα της κεφαλής και παρουσιάζει υψηλό κίνδυνο μεταστάσεων και πολύ κακή πρόγνωση. Θεραπευτικά, μετά την χειρουργική αφαίρεση της βλάβης ακολουθεί ακτινοθεραπεία ενώ επί μεταστατικής νόσου οι ασθενείς υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία.

**2.7.3. Άτυπο ινοξάνθωμα:** Σπάνιος μεσεγχυματικός όγκος εμφανιζόμενος με την μορφή επικτήτου, μονήρους, ελκωτικής, οζώδους βλάβης, η οποία εντοπίζεται στις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές και συχνά μιμείται κλινικά το SCC. Η θεραπεία του όγκου είναι η χειρουργική αφαίρεση.

## 3. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΔΕΡΜΑ

Οι κυριότερες από τις δερματικές εκδηλώσεις, οι οποίες οφείλονται στην βιολογική δράση των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στο δέρμα περιλαμβάνονται στον Πίνακα 4.

## 4. ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ

### 4.1. Αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστού (Graft-vs.-Host Disease = GVHD)

Η GVHD οφείλεται στην δράση ανοσολογικός δραστηκών Τ-λεμφοκυττάρων προερχόμενων από το μόσχευμα, τα οποία στρέφονται εναντίον των ιστών του ανοσοκατασταλμένου λήπτου. Εκτός της αντιγονικής ασυμβατότητας δότη και λήπτου, άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη tGVHD είναι το διαφορετικό φύλο δότη-λήπτου καθώς και ορισμένα διαφορετικά φυλετικά χαρακτηριστικά<sup>74</sup>. Η GVHD είναι δυνατόν να εκδηλωθεί σε οποιοδήποτε ιστό, προσβάλλει όμως κατά κύριο λόγο το δέρμα και το πεπτικό σύστημα. Χαρακτηρίζεται από την πολύπλοκη αλληλεπίδραση διαφόρων κυτταρικών πληθυσμών του μοσχεύματος και του λήπτου καθώς και φλεγμονογόνων διαβιβαστών στα πλαίσια αλυσιδωτής αντιδράσεως, η οποία οδηγεί στην απόπτωση των κυττάρων στα όργανα-στόχους<sup>75</sup>. Η προσβολή του δέρματος εκδηλώνεται συνήθως 10-40 ημέρες μετά την μεταμόσχευση (οξεία GVHD) με ερυθρηματώδες ή ιώδες κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα εντοπιζόμενο στην κεφαλή, στον κορμό, με οίδημα, ερυ-

θρότητα και ευαισθησία παλαμών και πελμάτων καθώς και με περιονύχιο ερύθημα. Το εξάνθημα είναι δυνατόν να περιλαμβάνει φυσαλίδες και πομφόλυγες και να μεταπέσει σε ερυθροδερμία ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Η χρόνια GVHD διακρίνεται σε μία πρόιμη φάση (100 περίπου ημέρες μετά την μεταμόσχευση), η οποία χαρακτηρίζεται από ιώδεις λειχηνοειδείς βλατίδες κυρίως στα άπω τμήματα των άκρων και από μία όσιμη φάση (150-300 ημέρες μετά την μεταμόσχευση) χαρακτηριζόμενη από διάσπαρτες σκληροδερματικές βλάβες. Στον στοματικό βλεννογόνο παρατηρείται ερύθημα, οίδημα, διαβρώσεις και έλκη. Προσβάλλονται επίσης το ήπαρ (με εξαίρεση την μεταμόσχευση ήπατος), το ΓΕΣ, οι οφθαλμοί και ο μυελός των οστών. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την τυπική ιστολογική εικόνα της νόσου στην βιοψία του προσβεβλημένου δέρματος.

Η συστηματική χορήγηση στεροειδών εξακολουθεί να αποτελεί την θεραπεία εκλογής για την θεραπεία τόσο της οξείας όσο και της χρόνιας GVHD. Για τις ανθεκτικές στα στεροειδή περιπτώσεις, οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων την χορήγηση κυκλοσπορίνης, πολυκλωνικών και μονοκλωνικών αντισωμάτων, αναστολέων των TNF υποδοχέων, βιολογικών τοξινών, mycophenolate mofetil, sirolimus, PUVA, εξωσωματικής φωτοχημειοθεραπείας, ρετινοειδών και θαλιδομίδης<sup>76,77</sup>.

#### 4.2. Ποροκεράτωση

Η ποροκεράτωση είναι μία αγνώστου αιτιοπαθογενείας διαταραχή της κερατινοποιήσεως, η οποία αναπτύσσεται

συνήθως σε έδαφος ανοσοκαταστολής. Αποτελεί μια από τις συχνότερες δερματοπάθειες των ΛΣΟ (ποσοστό 10%-23% των ασθενών)<sup>78</sup>, η οποία εμφανίζεται συνήθως με την μορφή της γενικευμένης επιπολής ακτινικής ποροκερατώσεως 26 μήνες κατά μέσο όρο μετά την έναρξη της ανοσοκασταλτικής αγωγής και χαρακτηρίζεται από πολυάριθμες, στρογγύλες, ερυθρόφαιες ή καστανέρυθρες, υπερκερατωσικές βλατίδες μεγέθους 0.1-3.5 cm, με περιφερικό όχθο και κεντρική ατροφία. Λαμβανομένης υπ' όψη της τάσεως της ποροκερατώσεως να εξαλλάσσεται σε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα καθίσταται προφανής η σημασία της εγκαίρου διαγνώσεως και αντιμετώπισεως της νόσου με συστηματική χορήγηση ρετινοειδών.

#### 4.3. Δερματική μαλακοπλακία

Η δερματική μαλακοπλακία είναι μια σπάνια, επίκτητη, αντιδραστική κοκκιωματώδης νόσος, η οποία παρατηρείται κυρίως σε ενήλικα άρρενα άτομα (άρρενα: θήλεα = 4:1) και συνδέεται με επίκτητη βακτηριοκτόνο ανεπάρκεια των μακροφάγων στα πλαίσια εκσεσημασμένης ανοσοκαταστολής. Ποσοστό 30% των περιστατικών μαλακοπλακίας εμφανίζεται σε ΛΣΟ<sup>79</sup> με κλινική εικόνα, η οποία χαρακτηρίζεται από ερυθροϊώδεις ή ροδόχρους βλατίδες, σκληρά οζίδια, αποστήματα, έλκη και συρίγγια συνήθως στην περιοχή των γλουτών και περιπρωκτικά. Η θεραπεία συνίσταται στην χειρουργική εκτομή των βλαβών και στην χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής (κινολόνες, κοτριμοξαζόλη), σε συνδυασμό με την ελάττωση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής<sup>80</sup>.

### SUMMARY

#### *Solid organ transplantation: Cutaneous complications*

*George Badavanis and Dionysios Tsambaos*

*Department of Dermatology, School of Medicine, University of Patras, Greece*

The clinical spectrum of the most significant cutaneous complications of solid organ transplantations is presented in an attempt to enhance the awareness among the medical community of the importance of careful dermatological monitoring of solid organ transplant recipients for early diagnosis and prompt treatment of these skin manifestations, some of which may be extremely severe and life-threatening.

**Keywords:** *Infection - Neoplasm - Drug reaction - Graft vs. Host Disease*

**Correspondence:** *D. Tsambaos, M.D.*

*Department of Dermatology, School of Medicine, University of Patras*

*P.O. Box 1413, Rio-Patras 26504, Greece*

*Tel.: +30.61.994670, Fax: +30.61.993951, E-mail: TSAMBAOS@med.upatras.gr*

**Πίνακας 1.** Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση λοιμώξεων του δέρματος μετά από μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου

Για όλες τις λοιμώξεις

- Διάρκεια και ένταση ανοσοκατασταλτικής αγωγής
- Χορήγηση αντιλεμφοκυτταρικών σφαιρινών
- Σοβαρή ανοσοκαταστολή προ της μεταμοσχεύσεως
- Λύση συνέχειας δέρματος και βλεννογόνων
- Εγκαύματα
- Κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες και ουροκαθετήρες
- Παρατεταμένη ενδονοσοκομειακή νοσηλεία
- Αριθμός ημερών στη ΜΕΘ
- Μηχανικός αερισμός
- Πολλαπλές μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων – πλάσματος
- Μεγάλη διάρκεια ισχαιμίας μοσχεύματος
- Υποθερμία κατά την εγχείρηση (ενεργοποίηση CMV λοίμωξης)
- Μερικό ηπατικό μόσχευμα
- Μεταμόσχευση ενός μόνο πνεύμονος
- Προεγχειρητικός εποικισμός από ενδονοσοκομειακά παθογόνα βακτήρια
- Πολλαπλές λαπαροτομίες,
- Επαναμεταμόσχευση
- Μετεγχειρητικές επιλοκές (θρόμβωση ηπατικής αρτηρίας μετά από μεταμόσχευση ήπατος, ενδοκοιλιακή αιμορραγία)
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Μακροχρόνια τοπική εφαρμογή κορτικοστεροειδών

Ειδικά για τις μυκητιάσεις του δέρματος

- Χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος
- Συνυπάρχουσες λοιμώξεις
- CMV λοίμωξη
- Κακή λειτουργία του ηπατικού μοσχεύματος
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Επαφή με χώμα και φυτά ή τραύμα από μολυσμένα υλικά
- Προϋπάρχουσα ονχομυκητίαση

**Πίνακας 2:** Λοιμώξεις μετά από μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου

#### A. ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Gram(+) και Gram(-) βακτήρια

*S. aureus*

*Streptococcus*

*Pseudomonas aeruginosa*

*E. Coli*

*Enterococci*

*Legionella*

Μυκοβακτήρια

Νοκάρδια

#### B. ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Καντιντίαση

Ασπεργίλωση

Κρυπτοκόκκωση

Κοκκιδιοϊδομυκητίαση

Βλαστομυκητίαση

Ιστοπλάσμωση

Λοίμωξη από *Mucor*

Χρωμομυκητίαση

Δερματοφυτία

Ποικιλόχρους πιτυρίαση

#### Γ. ΠΑΡΑΣΙΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Ψώρα

Στρογγυλοειδίαση

Τρυπανοσωμίαση

Λείσμανίαση

#### Δ. ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Ερπητοϊοί

HSV1, HSV2

VZV

EBV

CMV

HHV6

Μολυσματική τέρμινθος

HPV



**Πίνακας 3.** Τύποι δερματικών αλλοιώσεων προκαλούμενων από ευκαιριακά παθογόνα σε ΛΣΟ

Ερυθρηματώδεις κηλίδες <i>Alternaria Alternata</i> , <i>Aspergillus sp.</i> , <i>Mucoraceae</i>
Πλάκες <i>Aspergillus sp.</i> , <i>Candida sp.</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>M. cansasii</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>Prototheca sp.</i>
Βλατίδες, οζίδια <i>Aspergillus sp.</i> , <i>Candida sp.</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Mucoraceae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. cansasii</i> , <i>M. marinum</i> , <i>Prototheca sp.</i> , <i>Trichosporon beigeli</i>
Φλύκταινες <i>Aspergillus sp.</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Mucoraceae</i> , <i>M. cansasii</i> , <i>Prototheca sp.</i> , βακτήρια
Αποστήματα <i>Aspergillus sp.</i> , <i>Chaetoconidium</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Fusarium solani</i> , <i>Mucoraceae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. cansasii</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>Nocardia</i> , άλλα βακτήρια
Υποδερματικοί όζοι, υποδερματίτις <i>Candida sp.</i> , <i>Chaetoconidium</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Mucoraceae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. cansasii</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>Nocardia</i>
Φυσσαλίδες, πομφόλυγες <i>Candida sp.</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Herpes simplex virus</i> , <i>Varicella Zoster Virus</i> , <i>Mucoraceae</i> , <i>Prototheca sp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Αιμορραγικές βλάβες <i>Alternaria Alternata</i> , <i>Candida sp.</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Herpes simplex virus</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Trichosporon beigeli</i>
<i>Ecthyma gangrenosum</i> <i>Candida sp.</i> , <i>Mucoraceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , άλλα βακτήρια
Κυτταρίτις <i>Aspergillus sp.</i> , <i>Candida sp.</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Mucoraceae</i> , <i>M. cansasii</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Paecilomyces</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , άλλα βακτήρια
Τοξική επιδερμική νεκρόλυση <i>Aspergillus sp.</i> , άλλα βακτήρια

**Πίνακας 4:** Ανεπιθύμητες ενέργειες των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων από το δέρμα

Κορτικοστεροειδή	Ραβδώσεις Ερύθημα προσώπου Πορφύρα Ατροφία Τηλεαγγειεκτασίες Ακμή Μη ουλωτική αλωπεκία Μελανίζουσα ακάνθωση
Κυκλοσπορίνη Α	Υπερτρίχωση Υπερπλασία ούλων Θυλακική υπερκεράτωση Υπερπλασία σμηγματογόνων αδένων Κύστεις Ξηροδερμία Ψευδοπορφυρία
Αζαθειοπρίνη	Διαταραχή χρώματος και υφής τριχών
Tacrolimus	Κνησμός Αλωπεκία Φυσσαλιδοπομοφολυγώδες εξάνθημα Υπεριδρωσία
Mycophenolate Mofetil	Ακμοειδές εξάνθημα Υπερπλασία ούλων Ουλίτιδα Στοματίτιδα



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mason JW, Stinson EB, Hunt SA, Schroeder JS, Rider AK. Infections after cardiac transplantation: relation to rejection therapy. *Ann Intern Med* 1976; 85:69-72.
2. Hogewoning AA, Goettsch W, van Loveren H, de Fijter JW, Vermeer BJ, Bouwes Bavinck JN. Skin infections in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2001; 15(1):32-38.
3. Wolfson JS, Sober AJ, Rubin RH. Dermatologic manifestations of infections in immunocompromised patients. *Medicine* 1985; 64(25):115-133.
4. Gentry LO, Zeluff B, Kielhofner MA. Dermatologic manifestations of infectious diseases in cardiac transplant patients. *Infect Dis North Amer* 1994; 8(3):637-655.
5. Cline MS, Cummings OW, Goldman M, Filo RS, Pescovitz MA. Bacillary angiomatosis in a renal transplant recipient. *Transplantation* 1999; 67(2):296-298.
6. Tham SN, Choong HL. Primary tuberculous chancre in a renal transplant patient. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:342-344.
7. Qunibi WY, Al-Sibai B, Taher S, Harder EJ, de Vol E, Al-Furayh O, Ginn HE. Mycobacterial infection after renal transplantation. Report of 14 cases and review of the literature. *Q J Med* 1990; 77:1039-1060.
8. Korner MM, Hirata N, Tenderich G, Minami K, Mannebach H, Kleesiek K, Korfer R. Tuberculosis in heart transplant recipients. *Chest* 1997; 111(2):365-369.
9. Chapman SW, Wilson JP. Nocardiosis in transplant recipients. *Semin Resp Infect* 1990; 5(1):74-79.
10. Forbes GM, Harvey FA, Philpott-Howard JN, O'Grady LG, Jensen RD, Sahathevan M, Casewell MW, Williams R. Nocardiosis in liver transplantation: variation in presentation, diagnosis and therapy. *J Infect* 1990; 20:11-19.
11. Paterson DL, Singh N. Invasive Aspergillosis in transplant recipients. *Medicine* 1999; 78(2):123-138.
12. Singh N, Rihs JD, Gayowski T, Yu VL. Cutaneous cryptococcosis mimicking bacterial cellulitis in a liver transplant recipient: case report and review in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant* 1994; 8:365-368.
13. Galgiani JN. Coccidioidomycosis. *West J Med* 1993; 159:153-171.
14. Marques SA, Hozumi S, Camargo RM, Carvalho MF, Marques ME. Histoplasmosis presenting as cellulitis 18 years after renal transplantation. *Med Mycol* 2008; 46(7):725-728.
15. Peddi VR, Hariharan S, First MR. Disseminated histoplasmosis in renal allograft recipients. *Clin Transplant* 1996; 10:160-165.
16. Carbone KM, Pennington LR, Gimenez LF, Burrow CR, Watson AJ. Mucormycosis in renal transplant patients. *Q J Med* 1985; 57(224):825-831.
17. Franco A, Aranda I, Fernandez MJ, Arroyo MA Navas F, Albero D, Olivares J. Chromomycosis in a European renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:715-716.
18. Sa MB, Zaragoza R. Critical overview of clinical guidelines relating to invasive fungal infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32 Suppl 2:S155-S159.
19. Denning DW, Lee JY, Hostetler J, Pappas P, Kauffman CA, Dewsnup DH, Galgiani JN, Graybill JR, Sugar AM, Catanzaro A, et al. NIAID Mycoses Study Group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis. *Am J Med* 1994; 97:135-144.
20. Pauw BE, Picazo JJ. Present situation in the treatment of invasive fungal infection. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32 Suppl 2:S167-S171.
21. Chugh KS, Sharma SC, Singh V, Sakhuja V, Jha V, Gupta KL. Spectrum of dermatological lesions in renal allograft recipients in a tropical environment. *Dermatology* 1994; 188:108-112.
22. Virgili A, Zampino MR. Relapsing tinea capitis by *Microrosporum canis* in an adult female renal transplant recipient. *Nephron* 1988; 80:61-62.
23. Euvrard S. Cutaneous complications in renal transplant recipients. *Eur J Dermatol* 1991; 1:175-184.
24. Parker C. Skin lesions in transplant patients. *Dermatol Clin* 1990; 8(2):313-325.
25. Mansy H, Somorin A, El-Sherif M, Eze C, Al-Dusari S, Filobbos P. Norwegian scabies complicated by fatal brain abscess in a renal transplant recipient. *Nephron* 1996; 72:323-324.
26. Stone WJ, Schaffner W. Strongyloides infections in transplant recipients. *Sem Resp Infect* 1990; 5(1):58-64.
27. Segarra-Newnham M. Manifestations, diagnosis, and treatment of Strongyloides stercoralis infection. *Ann Pharmacother* 2007; 41(12):1992-2001.
28. Stolf NAG, Higushi L, Bocchi E, et al. Heart transplantation in patients with Chaga's disease cardiomyopathy. *J Heart Transplant* 1987; 6:307-312.
29. Rocha MO, Teixeira MM, Ribeiro AL. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5(4):727-743.

30. Cerecetto H, González M. Anti-T. cruzi agents: our experience in the evaluation of more than five hundred compounds. *Mini Rev Med Chem* 2008; 8(13):1355-1383.
31. Berenguer J, Gomez-Campdera F, Padilla B, Rodriguez-Ferrero M, Anaya F, Moreno S, Valderrabano F. Visceral leishmaniasis (Kala-Azar) in transplant recipients: case report and review. *Transplantation* 1998; 65(10):1401-1404.
32. Vinhal FA, Afonso-Cardoso SR, Silva AG, Pereira CG, Sousa W, Botelho SM, Souza JB, Silva WD, Pena JD, Souza MA. A typical presentation of cutaneous leishmaniasis after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(12):3674.
33. Antinori S, Cascio A, Parravicini C, Bianchi R, Corbellino M. Leishmaniasis among organ transplant recipients. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(3):191-199.
34. Pollard R, Arvin A, Gamberg P, Rand KH, Gallagher JG, Merigan TC. Specific cell-mediated immunity and infections with herpes viruses in cardiac transplant recipients. *Am J Med* 1982; 73(5):679-687.
35. Tan HH, Goh CL. Viral infections affecting the skin in organ transplant recipients: epidemiology and current management strategies. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7(1):13-29.
36. Manuel O, Kumar D, Singer LG, Cobos I, Humar A. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27(1):11-16.
37. Götzinger P, Sautner T, Wamser P, Gebhard B, Barlan M, Steininger R, Függer R, Mühlbacher F. Frühe postoperative infektionen nach lebertransplantation – keimspektrum and risikofaktoren. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108(23):795-801.
38. Abell EA. Cutaneous manifestations of immunosuppression in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:167.
39. Itin P. Oral hairy leukoplakia. 10 years on. *Dermatology* 1993; 187:159-163.
40. Borchers AT, Perez R, Kaysen G, Ansari AA, Gershwin ME. Role of cytomegalovirus infection in allograft rejection: a review of possible mechanisms. *Transplant Immunol* 1999; 7:75-82.
41. Osman HK, Peiris JS, Taylor CE, Warwicker P, Jarrett RF, Madeley CR. "Cytomegalovirus disease" in renal allograft recipients: is human herpesvirus 7 a co-factor for disease progression? *J Med Virol* 1996; 48(4):295-301.
42. Singh N, Carrigan DR, Gayowski T, Singh J, Marino IR. Variant B human herpesvirus-6 associated febrile dermatosis with thrombocytopenia and encephalopathy in a liver transplant recipient. *Transplantation* 1995; 60(11):1355-1357.
43. Russler SK, Tapper MA, Carrigan DR. Susceptibility of human herpesvirus-6 to acyclovir and ganciclovir. *Lancet* 1989; 1:382.
44. Barr BBB, Benton EC, McLaren K, et al. Human papillomavirus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *Lancet* 1989; 1(8630):124-129.
45. Bavinck JNB, Robertson I, Wainwright RW, Green A. Excessive numbers of skin cancers and pre-malignant skin lesions in an Australian heart transplant recipient. *Br Heart J* 1995; 74:468-470.
46. Gibson GE, O'Grady A, Kay EW, Leader M, Murphy GM. p53 tumor suppressor gene protein expression in premalignant skin lesions of kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:924-931.
47. Penn I. Cancer in immunocompromised patients. *Transplant Proc* 1984; 16:492-494.
48. Moal MC. Solid tumors after kidney transplantation. *Nephrol Ther* 2008; 4 Suppl 3:S214-217.
49. London NJ, Farmery SM, Will EJ, Davison AM, Lodge JPA. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet* 1995; 346:403-406.
50. Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpón L, Vázquez de Prada JA, Almenar L, Arizón JM, Brossa V, Delgado JF, Fernandez-Yañez J, Manito N, Rábago G, Lage E, Roig E, Diaz-Molina B, Pascual D, Muñoz J. Malignancy after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Transplant* 2008; 8(5):1031-1039.
51. Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann Transplant* 1997; 2(4):14-17.
52. Bavinck JNB, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B, Siskind V, van der Woude FJ, Hardie IR. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. *Transplantation* 1996; 61(5):715-721.
53. Jensen P, Hansen S, Moller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, Fauchald P, Simonsen S. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(2):177-186.
54. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, Dureau G, Touraine JL, Faure M, Claudy A, Thivolet J. Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and

- heart transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33(2):222-229.
55. Quatresooz P, Piérard GE, Paquet P, Blaise G, Piérard-Franchimont C. Cutaneous cancers after organ transplantation. *Rev Med Liege* 2007; 62(11):663-668.
  56. Ong CS, Keogh AM, Kossard S, Macdonald PS, Spratt PM. Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(1):27-34.
  57. Shafqat A, Viehman GE, Myers SA. Cutaneous squamous cell carcinoma with zosteriform metastasis in a transplant recipient. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(6):1008-1009.
  58. España A, Redondo P, Fernandez AL, Zabala M, Herreros J, Llorens R, Quintanilla E. Skin cancer in heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 32(3):458-465.
  59. Chen K, Craig J.C., Shumack S. Oral Retinoids for the Prevention of Skin Cancers in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Br J Dermatol* 2005; 152 (3): 518-523.
  60. Euvrard S, Kanitakis J, Chardonnet Y, Noble CP, Touraine JL, Faure M, Thivolet J, Claudy A. External anogenital lesions in organ transplant recipients. *Arch Dermatol* 1997; 133(2):175-178.
  61. Penn I. Cancer complicating organ transplantation. *N Eng J Med* 1990; 323:1767-1769.
  62. Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; 342:1514-1516.
  63. Laffitte E, Venetz JP, Aubert JD, Duchosal MA, Panizzon RG, Pascual M. Mycosis fungoides in a lung transplant recipient with advanced ciclosporin nephropathy: management with mechlorethamine and subsequent renal transplantation. *Dermatology* 2008; 217(1):87-88.
  64. Rodríguez-Gil Y, Palencia SI, López-Ríos F, Ortiz PL, Rodríguez-Peralto JL. Mycosis fungoides after solid-organ transplantation: report of 2 new cases. *Am J Dermatopathol* 2008; 30(2):150-155.
  65. Everly MJ, Bloom RD, Tsai DE, Trofe J. Posttransplant lymphoproliferative disorder. *Ann Pharmacother* 2007; 41(11):1850-1858.
  66. Merlo A, Turrini R, Dolcetti R, Zanovello P, Amadori A, Rosato A. Adoptive cell therapy against EBV-related malignancies: a survey of clinical results. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8(9):1265-1294.
  67. Mancuso R, Biffi R, Valli M, Bellinvia M, Athanasia T, Ferrucci S, Brambilla L, Delbue S, Ferrante P, Tinelli C, Clerici M. HHV8 a subtype is associated with rapidly evolving classic Kaposi's sarcoma. *J Med Virol* 2008; 80(12):2153-2160.
  68. Quinibi WY, Barri Y, Alfurayh O, Almeshari K, Khan B, Taher S, Sheth K. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients: a report on 26 cases from a single institution. *Transplant Proc* 1993; 25(1):1402-1405.
  69. Montagnino G, Bencini PL, Tarantino A, Caputo R, Ponticelli C. Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in kidney transplant patients: report of 13 cases. *Am J Nephrol* 1994; 14(2):121-126.
  70. Halmos O, Inturri P, Galligioni A, Di Landro D, Rigotti P, Tedeschi U, Graziotto A, Burra P, Poletti A, Rossaro L. Two cases of Kaposi's sarcoma in renal and liver transplant recipients treated with interferon. *Clin Transplant* 1996; 10(4):374-378.
  71. Schmitt C, Cire K, Schattenkirchner S, Pollok M, Baldamus CA, Krug B, Kirchner T, Wunsch PH, Krieg T, Staak M. Highly sensitive DNA typing for detecting tumors transmitted by transplantation. *Transpl Int* 1998; 11(5):382-386.
  72. Bergstrom KG. A polyomavirus may cause merkel cell carcinoma: implications for immunosuppressed states and viral reactivation. *J Drugs Dermatol* 2008 Nov;7(11):1104-1105.
  73. Kreuter A. A new polyomavirus linked to Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2008; 144(10):1393.
  74. Connors J, Drolet B, Walsh J, Crosby DL, Esterly NB. Morbilliform eruption in a liver transplantation patient. *Arch Dermatol* 1996; 132:1161-1163.
  75. Karrer S. Graft-versus-Host-Disease der Haut. *Der Hautarzt* 2003; 54: 465-482.
  76. Arora M. Therapy of chronic graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008; 21(2):271-279.
  77. Ho VT, Cutler C. Current and novel therapies in acute GVHD. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008; 21(2):223-237.
  78. Herranz P, Pizarro A, De Lucas R, Robayna MG, Rubio FA, Sanz A, Contreras F, Casado M. High incidence of porokeratosis in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 1997; 136(2):176-179.
  79. Lowit MH, Kariniemi A-L, Niemi KM, Kao GF. Cutaneous malacoplakia: a report of two cases and review of two literature. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34(2):325-332.
  80. Kohl SK, Hans CP. Cutaneous malakoplakia. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132(1):113-117.

**Quiz**

Πού ευρίσκεται η ανωμαλία σ'αυτήν την ακτινογραφία; Στον αριστερό κάτω λοβό, στον αριστερό άνω λοβό, στον δεξιό κάτω λοβό, στον δεξιό άνω λοβό, στο άνω μεσοθωράκιο;  
NEJM 2009; 360:e17



# Υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας

Δημήτριος Γιαννόπουλος<sup>1</sup>  
Στεφανία Βουλιώτη<sup>1</sup>  
Πάυλος Γούδας<sup>3</sup>  
Δούκας Δούκας<sup>2</sup>  
Όθωνας Ευθυβούλου<sup>5</sup>  
Νικόλαος Ραζής<sup>4</sup>  
Ανδρέας Αρβανίτης<sup>2</sup>

1: Κ.Υ. Βάρδας Ηλείας.

2: Γ.Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας».

3: Γ.Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας».

4: Γ.Ν. Καλαβρύτων.

5: Κ.Υ. Κλειτορίας Αχαΐας.

## Αλληλογραφία:

Γιαννόπουλος Δημήτρης

Κέντρο Υγείας Βάρδας

Διεύθυνση: Συρμπάνι – Βάρδα Ηλείας

T.K.: 27052

Τηλέφωνα: 26233-60023, 6977-641718

E-mail: digianop@otenet.gr

Υποβλήθηκε: 20/10/08

Αναθεωρημένη έγινε δεκτή: 19/01/09

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η κάθαρση της κρεατινίνης αποτελεί μία από τις μεθόδους εκτίμησης της τιμής σπειραματικής διήθησης (GFR). Σκοπός ήταν η αξιολόγηση των εμπειρικών τύπων κάθαρσης κρεατινίνης (eGFR) σε σχέση με τον τύπο υπολογισμού της με συλλογή ούρων 24ωρου για χρήση τους ως μέθοδοι αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας (ΠΦΥ).

**ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Συμμετείχαν 128 (68 άνδρες & 60 γυναίκες) προσερχόμενοι ασθενείς για τακτικό εργαστηριακό έλεγχο κάθε πρώτη εβδομάδα των μηνών από Μάρτιο έως Ιούνιο 2007 στο Κέντρο Υγείας Κλειτορίας. Όσοι παρουσίαζαν οξύ νεφρολογικό ή ουρολογικό νόσημα αποκλείστηκαν. Συγκρίθηκαν οι τιμές κάθαρσης κρεατινίνης από τον τύπο υπολογισμού της με συλλογή ούρων 24ωρου (24h-uc) με τους eGFR τύπους COCKROFT & GAULT (CG), Απλοποιημένο 4 μεταβλητών MDRD (MDRD), Sanaka (SAN), και Jelliffe (JEL). Στατιστική ανάλυση έγινε με paired T-test όλους τους τύπους.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Στο γενικό πληθυσμό βρέθηκε στατιστικώς σημαντική απόκλιση μεταξύ της 24h-uc και των 4 eGFR formulae ( $p < 0,05$ ). Η CG και η MDRD επικρατούν έναντι των υπολοίπων eGFR τύπων με στατιστικώς μη σημαντική απόκλιση από την 24h-uc τόσο στο γενικό πληθυσμό ( $p = 0,40$  &  $p = 0,25$  αντίστοιχα) αλλά στους άνδρες και στις γυναίκες ξεχωριστά, όπως και στα στάδια της νεφρικής ανεπάρκειας. Επίσης ικανοποιητικά αποτελέσματα παρουσιάζει και η JEL ( $p = 0,72$ ) κυρίως στα τελευταία στάδια ΝΑ.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Οι CG και MDRD δεν αποκλίνουν στατιστικώς σημαντικά από την 24h-uc. Άρα μπορεί να χρησιμοποιηθούν σαν μέθοδοι για την γρήγορη, φθηνότερη και αξιόπιστη αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας από τον γιατρό ΠΦΥ.

*Λέξεις-κλειδιά:* Νεφρική λειτουργία, Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας, κάθαρση κρεατινίνης, GFR (ρυθμός σπειραματικής διήθησης), εμπειρικός τύπος, γενικός πληθυσμός.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ

Με τον όρο Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) ορίζονται οι καταστάσεις εκείνες που προσβάλλουν τον νεφρό και είναι δυνατό να οδηγήσουν σε προοδευτική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας ήτοι σε Χρόνια Νεφρική



Ανεπάρκεια (ΧΝΑ) ή σε επιπλοκές που απορρέουν από την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Όπως είναι γνωστό μετά την ηλικία των 20 – 30 ετών ο δείκτης σπειραματικής λειτουργίας (GFR) ελαττώνεται με ρυθμό 1ml/min/1,73m<sup>2</sup> ανά χρόνο. Ως εκ τούτου ΧΝΝ ορίζεται η παρουσία νεφρικής βλάβης ή έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας για τρεις μήνες ή περισσότερο ανεξαρτήτως από τη διάγνωση της πρωτοπαθούς νόσου.

Τα οφέλη από την καθυστέρηση της εξέλιξης της ΧΝΑ σε Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου είναι δεδομένα τόσο από την άποψη της ποιότητας ζωής των ασθενών όσο και από την άποψη των οικονομικών της υγείας. Συνεπώς είναι τεράστιας σημασίας τα ερευνητικά προγράμματα που έχουν ως αντικείμενο την αποτύπωση του επιπολασμού της ΧΝΑ στο γενικό πληθυσμό, την ανίχνευση υποκλινικών περιπτώσεων ΧΝΑ, τη μελέτη γνωστών και την ταυτοποίηση άγνωστων ως τώρα παραγόντων που σχετίζονται με την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης. Δεν πρέπει επίσης να ξεχνάμε, ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων (τα οποία αποτελούν έναν από τους κύριους παράγοντες νοσηρότητας και θνησιμότητας μεταξύ των νεφροπαθών) αυξάνεται με την εξέλιξη της ΧΝΑ.

Ο υπολογισμός του GFR (που παγκοσμίως θεωρείται ο πιο αξιόπιστος δείκτης νεφρικής λειτουργίας) είναι η κυριότερη μέθοδος αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την μέτρηση του GFR είναι της ινουλίνης και εναλλακτικά του <sup>125</sup>Ιωδο – θαλαμικού οξέος, <sup>99m</sup>Tc-DTPA, Iohexol, <sup>51</sup>Cr-EDTA<sup>4</sup> (Κάθαρση εξωγενών ραδιενεργά σεσημασμένων δεικτών). Εν τούτοις το υψηλό κόστος των μεθόδων αυτών και οι τεχνικές δυσκολίες που παρουσιάζει η εφαρμογή τους τις καθιστούν ιδιαίτερος δύσχρηστες στην καθημερινή κλινική πράξη. Έτσι η πιο συχνή μέθοδος εκτίμησης του GFR στην καθημερινή νοσοκομειακή κλινική πράξη, είναι η συλλογή ούρων για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα από όπου εκτιμάται η κάθαρση της κρεατινίνης που θεωρείται αξιόπιστη για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας αλλά και μέθοδος εκλογής για την έναρξη αιμοκάθαρσης. Όμως και αυτή η μέθοδος είναι δύσχρηστη και αρκετές φορές μη ακριβής, λόγω μη καλής συμμόρφωσης του ασθενή στην συλλογή ούρων, αλλά και λόγω υπερεκτίμησης του GFR από την σωληναριακή νεφρική απέκριση της κρεατινίνης. Επίσης είναι ιδιαίτερα δύσκολο να γίνει σε Κέντρα Υγείας (ΚΥ) και γενικότερα σε δομές Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας (ΠΦΥ).

Τα τελευταία χρόνια ο υπολογισμός του GFR μέσω «εμπειρικών» (όπως διεθνώς ονομάζονται) τύπων (eGFR) βρίσκει μεγάλη ανταπόκριση στην επιστημονική κοινότητα σαν ένας απλός, γρήγορος και αξιόπιστος τρόπος εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας. Υπάρχουν τουλάχιστον 46 ‘εμπειρικοί’ τύποι υπολογισμού του eGFR στην διεθνή βιβλιογραφία που χρησιμοποιώντας την κρεατινίνη ορού (αίματος), την αλβουμίνη και συγκεκριμένες σωματομετρικές παραμέτρους των ασθενών (βάρους, ηλικία, φύλο) προσεγγίζουν με ακρίβεια, χωρίς στατιστικό λάθος, χωρίς ιδιαίτερο κόστος και πολύ εύκολα τον GFR στον γενικό πληθυσμό. Αυτές οι εξισώσεις χρησιμοποιούνται παγκοσμίως και σε ευρεία κλίμακα από δομές Πρωτοβάθμιας και Δευτεροβάθμιας Φροντίδας Υγείας<sup>1-5</sup>. Το ερευνητικό μας ερώτημα είναι ποιος από τους eGFR τύπους είναι περισσότερο εφαρμόσιμος στα Ελληνικά δεδομένα της ΠΦΥ.

Με δεδομένες τις δυσκολίες της συλλογής ούρων 24ώρου, ο σκοπός της μελέτης μας ήταν να εξεταστεί εάν, τότε και πού η χρήση των ‘εμπειρικών’ τύπων αποτελεί ασφαλή και εναλλακτική λύση ακριβείας. Γι αυτό εκτιμήθηκε η νεφρική λειτουργία σε μία δομή ΠΦΥ, το Κέντρο Υγείας Κλειτορίας (ΚΥΚ) και συγκρίθηκε η τιμή κάθαρσης κρεατινίνης που υπολογίστηκε με την μέθοδο συλλογής ούρων 24ώρου με τους τέσσερις πιο ευρέως αποδεκτούς παγκοσμίως eGFR τύπους.

#### ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μετά από σχετική άδεια για την πραγματοποίηση της μελέτης από την Διεύθυνση Ιατρικής Υπηρεσίας του Νοσοκομείου Καλαβρύτων, στο οποίο υπάγεται το ΚΥΚ, εξασφαλίστηκε ότι οι μετρήσεις αίματος και ούρων θα γίνονταν πάντα με την ίδια μέθοδο και από το ίδιο πιστοποιημένο εργαστήριο που για την μελέτη μας επιλέγει το Μικροβιολογικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου Καλαβρύτων.

Τα άτομα που αποτέλεσαν τον πληθυσμό μελέτης μας ήταν όλοι οι προσερχόμενοι για τακτικό έλεγχο κάθε πρώτη εβδομάδα του μήνα για τους μήνες Μάρτιο – Ιούνιο 2007 στο ΚΥΚ. Από τους 200 προσερχόμενους αποδέχτηκαν να συμμετάσχουν στην έρευνά μας 140 άτομα. Απαραίτητες προϋποθέσεις ήταν η απουσία οξέος νεφρολογικού και ουρολογικού συμβάματος (ουρολοίμωξη, ουραιμικό επεισόδιο), λήψη αντιβιοτικών, χειρουργείο κατά την εβδομάδα διενέργειας των εξετά-

σεων. Πληρούσαν τις παραπάνω προϋποθέσεις και τελικά συμμετείχαν 128 άτομα, 68 άνδρες ηλικίας από 27-97 ετών και 60 γυναίκες ηλικίας από 32 -92 (Μ.Ο τα 70,16 και τα 64,81 έτη αντίστοιχα) , με τιμές κρεατινίνης αίματος από 0.6 έως 6,9 mg/dl υπογράφοντας και σχετική συγκατάθεση (Πίνακας 1).

Από όλους τους ασθενείς που τελικά συμμετείχαν στο πρόγραμμα, ελήφθη πλήρες ιατρικό ιστορικό και καταγράφηκαν τα απαραίτητα δημογραφικά, σωματομετρικά χαρακτηριστικά και υποβλήθηκαν στις απαραίτητες για την έρευνά μας βιοχημικές εξετάσεις. Η συλλογή ούρων 24ωρου περιελάμβανε *τα ούρα μετά την πρώτη πρωινή ούρηση* της πρώτης ημέρας μέχρι και την πρώτη πρωινή ούρηση της επόμενης. Δόθηκε ιδιαίτερη βαρύτητα προκειμένου η συλλογή ούρων να γίνεται με ίδιο τρόπο και να αποφευχθούν έτσι τυχόν μεθοδολογικά λάθη.

Σύγκριση έγινε μεταξύ του τύπου υπολογισμού της κάθαρσης κρεατινίνης με συλλογή ούρων 24ωρου (24h-uc) και των eGFR τύπων COCKROFT & GAULT (CG), Sanaka (SAN), Jelliffe (JEL) και Απλοποιημένο 4 μεταβλητών MDRD (MDRD).

Ο τύπος που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της **κάθαρσης κρεατινίνης με συλλογή ούρων 24 ωρου**<sup>18</sup> είναι:

$$C_{cr} \text{ (mL/min)} = \frac{U_{cr} \text{ (mg/dL)} \times V \text{ (mL)}}{1440 \text{ (min)} \times P_{cr} \text{ (mg/dL)}}$$

όπου Cr = κρεατινίνη

$C_{cr}$  = κάθαρση κρεατινίνης (mL/min)

$U_{cr}$  = συγκέντρωση κρεατινίνης ούρων (mg/dL)

V = ρυθμός ροής ούρων 24ώρου (mL/min)

$P_{cr}$  = συγκέντρωση κρεατινίνης πλάσματος (mg/dL)

Στη συνέχεια είναι οι τύποι που χρησιμοποιήθηκαν για τον εμπειρικό υπολογισμό της κάθαρσης της κρεατινίνης:

#### **Cockcroft-Gault Formula για εκτίμηση κάθαρσης κρεατινίνης σε ενήλικες**<sup>11,16</sup>

$$C_{cr} \text{ (mL/min)} = \frac{(140 - \text{age})(\text{wt. in kg.})}{72 \times S_{cr} \text{ (mg/dL)}}$$

(0.85 σε γυναίκες)

όπου:  $C_{cr}$  = κάθαρση κρεατινίνης (mL/min)

age = ηλικία σε έτη

wt. in kg. = βάρος σε χιλιόγραμμα

$S_{cr}$  = συγκέντρωση κρεατινίνης ορού (mg/dL)

#### **Sanaka formula**<sup>16</sup>

$$C_{cr} \text{ (mL/min)} = \frac{\text{wt(kg)} \times ([19 \text{ if } \text{♂}, 13 \text{ if } \text{♀}] \times \text{pl.al. (g/dL)} + [32 \text{ if } \text{♂}, 29 \text{ if } \text{♀}])}{100 \times S_{cr} \text{ (mg/dL)}}$$

όπου:  $C_{cr}$  = κάθαρση κρεατινίνης (mL/min)

age = ηλικία σε ετη

wt (kg) = βάρος σε χιλιόγραμμα

$S_{cr}$  = συγκέντρωση κρεατινίνης ορού (mg/dL)

pl.al. = αλβουμίνη πλάσματος (g/dl)

#### **Jelliffe formula**<sup>16,12</sup>

$$C_{cr} \text{ (mL/min)} = \frac{98 - (0.8 \times [\text{age} - 20])}{S_{cr} \text{ (mg/dL)}}$$

(0.90 σε γυναίκες)

όπου:  $C_{cr}$  = κάθαρση κρεατινίνης (mL/min)

age = ηλικία σε ετη

$S_{cr}$  = συγκέντρωση κρεατινίνης ορού (mg/dL)

Αυτός ο τύπος της Jelliffe formula χρησιμοποιεί ως δεδομένο σταθερή κρεατινίνη αίματος σε έναν ενήλικα, όχι παχύσαρκο, ούτε αδύνατο εξεταζόμενο με κανονική μάζα σώματος που δεν είναι αιμοκαθαρόμενος. Αυτός ο τύπος δεν ισχύει για εξεταζόμενους κάτω των 18 ετών, για κρεατινίνη αίματος λιγότερη από 0.6 mg/dl, σωματικό βάρος λιγότερο από 35 κιλά και περισσότερο από 120 κιλά και μυϊκή μάζα <70% & >130% της φυσιολογικής για κάθε εξεταζόμενο με βάση της ηλικίας του.

#### **Απλοποιημένος τύπος 4 μεταβλητών MDRD**<sup>16,17</sup>

$$C_{cr} \text{ (mL/min)} = 186.3 \times S_{cr} \text{ (mg/dL)}^{-1.154} \times \text{age (years)}^{-0.203}$$

(0.742 σε γυναίκες)

Στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα Origin 4.0™. Στόχος μας ήταν ο υπολογισμός των διαφορών των τιμών ανάμεσα στους τύπους. Η καλύτερη προσέγγιση ήταν η χρήση του paired T-test γιατί όλες οι παράμετροι της μελέτης ήταν αριθμητικές, όλοι οι εξεταζόμενοι προήρθαν από τον ίδιο πληθυσμό και όλοι είχαν ζευγαρωτά αποτελέσματα (paired results). Ο πιο κατάλληλος eGFR τύπος θα ήταν αυτός που συγκρινόμενες οι τιμές του με τις τιμές του 24h-uc τύπου, θα είχαν το μεγαλύτερο p δηλαδή ο τύπος eGFR που θα είχε αποτελέσματα **στατιστικώς μη σημαντικά** συγκρινόμενος με τα αποτελέσματα του 24h-uc τύπου.

Η σταδιοποίηση των εξεταζόμενων έγινε σύμφωνα με τις τιμές κάθαρσης κρεατινίνης του 24h-uc τύπου.

Τα στάδια XNA σύμφωνα με την National Kidney Foundation είναι:

Στάδιο I, CrCl>90ml/min; Στάδιο II, CrCl 60-90ml/min; Στάδιο III, CrCl 30-59ml/min; Στάδιο IV, CrCl 15-29ml/min; Στάδιο V CrCl<15ml/min.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Έγιναν προσεγγίσεις σε ομάδες με διαφορετική ηλικία, φύλο και στάδιο νεφρικής λειτουργίας όπως επίσης και μία γενική σύγκριση για να έχουμε μια σφαιρικότερη εκτίμηση των αποτελεσμάτων.

Στους πίνακες, οι τιμές του p από την σύγκριση δίνονται όταν το p είναι μεγαλύτερο από 0,05, δηλαδή όταν τα αποτελέσματα είναι **στατιστικώς μη σημαντικά**.

Στα πέντε στάδια της ΧΝΑ στον συνολικό πληθυσμό (πίνακας 2) τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι τύποι **MDRD και Cockcroft-Gault** έδωσαν πολύ καλές προσεγγίσεις με τον 24h-uc τύπο στα **II – III – IV στάδια της ΧΝΑ στον γενικό πληθυσμό ασχέτως φύλου και ηλικίας**. Επίσης ο τύπος **Jelliffe** έδωσε οριακή προσέγγιση στατιστικού λάθους στο στάδιο III, αλλά έδωσε τα καλύτερα αποτελέσματα προσέγγισης στο **στάδιο IV της ΧΝΑ**. Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι **κανένας τύπος** δεν προσέγγισε τον 24h-uc τύπο όταν η κάθαρση κρεατινίνης βρίσκεται σε **φυσιολογικά όρια**, δηλαδή έχουμε φυσιολογική λειτουργία των νεφρών.

**Στον γυναικείο γενικό πληθυσμό ασχέτως ηλικίας**, (πίνακας 3), οι τύποι **MDRD και Cockcroft-Gault** έδωσαν πολύ καλές προσεγγίσεις με τον 24h-uc τύπο στα **II – III – IV στάδια της ΧΝΑ** καθώς και ο τύπος **Jelliffe** στα **στάδια III – IV της ΧΝΑ**.

**Στον ανδρικό γενικό πληθυσμό ασχέτως ηλικίας** (πίνακας 4), οι τύποι **MDRD και Cockcroft-Gault** επίσης έδωσαν πολύ καλές προσεγγίσεις με τον 24h-uc τύπο στα **II – III – IV στάδια της ΧΝΑ**. Όπως διαφαίνεται τέλος οι τύποι **Jelliffe και Sanaka** στο **στάδιο IV της ΧΝΑ** έδωσαν τις καλύτερες προσεγγίσεις με  $p=0,52$  &  $0,73$  αντίστοιχα. Άλλη προσέγγιση έγινε αφού χωρίσαμε τον γενικό πληθυσμό σε 2 υποκατηγορίες βάση της ηλικίας τους, δηλαδή στον πληθυσμό ηλικίας κάτω των 60 ετών και άνω των 60 ετών.

Από την σύγκριση σε 29 εξεταζόμενους **κάτω των 60 ετών** ανεξαρτήτως φύλου και σταδίου ΧΝΑ (Πίνακας 5) προκύπτει ότι ο τύπος **Cockcroft-Gault** ήταν ο **μόνος που προσέγγισε τον 24h-uc τύπο**.

Αντίστοιχα για 99 εξεταζόμενους ηλικίας **άνω των 60 ετών** ανεξαρτήτως φύλου και σταδίου ΧΝΑ (Πίνακας 6) οι **MDRD και Cockcroft-Gault** τύποι προσέγγισαν με  $p=0,83$  &  $0,26$  τον 24h-uc τύπο.

Οι πίνακες 2 έως 6 περιέχουν όλα τα αναλυτικά αποτελέσματα όλων των συγκρίσεων που έγιναν στην μελέτη μας. Με μια πρώτη εκτίμηση όλοι οι eGFR τύποι δείχνουν σχετική απόκλιση από τον 24h-uc τύπο μέτρησης της κάθαρσης της κρεατινίνης. Όμως με μια πιο προσεκτικότερη ανάλυση φαίνεται ότι αυτές οι διαφορές στις περισσότερες των περιπτώσεων είναι πάρα πολύ μικρές.

Μια γραφική απεικόνιση δείχνει ότι οι διαστάσεις των διαφορών αυτών αντανakλούν μη στατιστικώς σημαντικές αποκλείσεις και μπορούν να θεωρηθούν μη δαμινές.

Στο σχήμα 1. μπορούμε να δούμε την γραφική σύγκριση ανάμεσα στις τιμές του 24h-uc τύπου κάθαρσης της κρεατινίνης (μαύρες τελείες) και του τύπου **Cockcroft-Gault** (κόκκινες τελείες). Εδώ οι αντίστοιχες τιμές των δύο τύπων είναι παρεμφερής.

Επίσης στο σχήμα 2. μπορούμε να δούμε την γραφική σύγκριση ανάμεσα στις τιμές του 24h-uc τύπου κάθαρσης της κρεατινίνης (μαύρες τελείες) και του τύπου **MDRD** (κόκκινες τελείες). Και εδώ οι αντίστοιχες τιμές των δύο τύπων είναι παρεμφερής.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τα ως άνω αποτελέσματα, φαίνεται ότι σαν επιλογή χρήσης eGFR τύπου στην πρώτη προσέγγιση αλλά και στην τακτική παρακολούθηση προσερχομένων σε ιατρείο ΠΦΥ, μπορούμε (παρά το σχετικά περιορισμένο πληθυσμό της μελέτης μας) να βασιστούμε και να χρησιμοποιήσουμε τους τύπους: 1) των **Cockcroft-Gault** και 2) τον **MDRD**.

Η δυνατότητα χρήσης εξελιγμένων μεθόδων σύγχρονης τεχνολογίας στην ΠΦΥ είναι δεδομένη. Η δυνατότητα υπολογισμού του GFR είναι ζωτικής σημασίας, όταν πρέπει να ληφθεί η απόφαση εάν ο ασθενής πρέπει να αρχίσει αιμοκάθαρση ή όχι. Οι περισσότεροι εμπειρογνώμονες συμφωνούν ότι απουσία άλλων απολύτων ενδείξεων (π.χ. ουραμική συμπτωματολογία, περικαρδίτιδα κλπ) η έναρξη της αιμοκάθαρσης γίνεται όταν ο GFR είναι <15 mL/min. Συνήθως ο προσδιορισμός του GFR σε αυτές τις περιπτώσεις γίνεται με την μέθοδο μέτρησης ούρων 24ώρου, που θεωρείται και εξέταση εκλογής από τους νεφρολόγους. Εκτός αυτού όμως υπάρχουν διάφορες περιπτώσεις (π.χ. επιλογή ή ρύθμιση δόσης κάποιου φαρμάκου, εκτίμηση πιθανότητας εμφάνισης επιπλοκών από σκιαγραφικά αλλά και **απλά η ενημέρωση των ασθενών**

για τη λειτουργία των νεφρών τους), οπότε ο ιατρός της ΠΦΥ χρειάζεται μια ταχεία και εύχρηστη μέθοδο εκτίμησης του GFR.

Έχει ιδιαίτερη σημασία να τονιστεί στο σημείο αυτό η ραγδαία αύξηση της συχνότητας του τελικού σταδίου της ΧΝΑ παγκοσμίως. Στον κόσμο σήμερα 1,5 εκατ. ασθενών θεραπεύονται με αιμοκάθαρση, ενώ στα έτη 1990 και 2000 ήταν 426.000 και 1.065.000 αντίστοιχα. Τα στοιχεία αυτά αντιπροσωπεύουν μια ετήσια αύξηση στην δεξαμενή των ασθενών που αιμοκαθαίρονται κατά 7% και μέχρι το 2010 προβλέπεται ότι ο αριθμός των αιμοκαθαιρόμενων στον κόσμο θα αυξηθεί σε 2.095.000 δημιουργώντας ανάγκες, στις οποίες πολλά κράτη θα δυσκολευτούν να αντεπεξέλθουν οικονομικά.

Τα δεδομένα αυτά καθιστούν προφανή την επιτακτική ανάγκη για επικέντρωση της ερευνητικής προσπάθειας στη μελέτη του τεράστιου επιδημιολογικού προβλήματος της ΧΝΝ στην Ελλάδα, καθώς η πρόληψη της εξέλιξης της ΧΝΑ και η καθυστέρηση της έναρξης της αιμοκάθαρσης θα εξασφαλίσει αφενός υψηλότερο επίπεδο ποιότητας ζωής σε χιλιάδες ασθενών και θα εξοικονομήσει αφετέρου τεράστια ποσά για

το Εθνικό Σύστημα Υγείας. Ήδη έχουν ξεκινήσει πιλοτικά προγράμματα πρόληψης ΧΝΑ σε όλο τον κόσμο που στοχεύουν να περιγράψουν την συχνότητα στο γενικό πληθυσμό, αριθμό λανθανόντων ασυμπτωματικών περιπτώσεων και παράγοντες γνωστούς και άγνωστους που σχετίζονται με την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης.

Ο Γενικός / Οικογενειακός Ιατρός και γενικότερα οι λειτουργοί υγείας στην ΠΦΥ είναι οι πρωταρχικά υπεύθυνοι για την πρόωμη διάγνωση και την παρακολούθηση του πληθυσμού που ανήκει στην υγειονομική ζώνη ευθύνης τους.

Βάσει και της διεθνούς βιβλιογραφίας, κατάλληλα 'εργαλεία' για πραγμάτωση των στόχων αυτών είναι πάντα χρήσιμα. Ερευνητικές μελέτες που πραγματοποιούνται από Γενικούς Γιατρούς ΠΦΥ, συμβάλλουν όχι μόνο στην αναγνώριση του κλάδου αλλά και στην εξαγωγή χρήσιμων αποτελεσμάτων που βελτιώνουν την καθ' ημέρα ιατρική πρακτική προς όφελος τόσο των ασθενών όσο και της κοινωνίας γενικότερα.

## ΠΙΝΑΚΕΣ

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά στοιχεία ασθενών.

	n	Median age	Range of years	SD	SE
ΑΝΔΡΕΣ	68	70,16	27 – 97	14,02	1,70
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	60	64,81	32 – 92	14,18	1,83
	128				

**Πίνακας 1.** Σύγκριση κατά στάδια ΧΝΑ μεταξύ των τύπων κάθαρσης της κρεατινίνης στον γενικό πληθυσμό.

	Stage I CrCl>90ml/min		Stage II CrCl 60-90ml/min		Stage III CrCl 30-59ml/min		Stage IV CrCl 15-29ml/min		Stage V CrCl<15ml/min	
	mean	p	mean	p	mean	p	mean	p	mean	p
<b>24h urine collection</b>	116,82	-	75,83	-	45,76	-	23,05	-	-	-
<b>Cockcroft -Gault</b>	89,01	< 0,05	72,67	<b>0,26</b>	48,00	<b>0,26</b>	26,87	<b>0,25</b>	-	-
<b>Sanaka</b>	25,77	< 0,05	24,11	< 0,05	16,80	< 0,05	9,83	< 0,05	-	-
<b>MDRD</b>	75,48	< 0,05	70,85	<b>0,22</b>	50,46	<b>0,15</b>	29,79	<b>0,11</b>	-	-
<b>Jelliffe</b>	67,72	< 0,05	57,57	< 0,05	41,50	<b>0,05</b>	23,99	<b>0,72</b>	-	-
	N = 29		N = 29		N = 46		N = 24		-	



**Πίνακας 3.** Σύγκριση κατά στάδια ΧΝΑ μεταξύ των τύπων κάθαρσης της κρεατινίνης στον **γυναικείο** γενικό πληθυσμό.

	Stage I CrCl>90ml/min		Stage II CrCl 60-90ml/min		Stage III CrCl 30-59ml/min		Stage IV CrCl 15-29ml/min		Stage V CrCl<15ml/min	
	mean	p	mean	p	mean	p	mean	p	mean	p
<b>24h urine collection</b>	120,12	-	73,54	-	45,54	-	22,02	-	-	-
<b>Cockcroft-Gault</b>	90,48	<b>&lt;0,05</b>	71,25	<b>0,63</b>	49,53	<b>0,18</b>	22,28	<b>0,92</b>	-	-
<b>Sanaka</b>	24,58	<b>&lt;0,05</b>	24,88	<b>&lt;0,05</b>	17,35	<b>&lt;0,05</b>	7,94	<b>&lt;0,05</b>	-	-
<b>MDRD</b>	75,8	<b>&lt;0,05</b>	70,26	<b>0,50</b>	52,91	<b>0,17</b>	20,76	<b>0,65</b>	-	-
<b>Jelliffe</b>	77,57	<b>&lt;0,05</b>	62,00	<b>&lt;0,05</b>	47,04	<b>0,65</b>	20,65	<b>0,55</b>	-	-
	N = 13		N = 13		N = 23		N = 11		-	

**Πίνακας 4.** Σύγκριση κατά στάδια ΧΝΑ μεταξύ των τύπων κάθαρσης της κρεατινίνης στον **ανδρικό** γενικό πληθυσμό.

	Stage I CrCl>90ml/min		Stage II CrCl 60-90ml/min		Stage III CrCl 30-59ml/min		Stage IV CrCl 15-29ml/min		Stage V CrCl<15ml/min	
	mean	p	mean	p	mean	p	mean	p	mean	p
<b>24h urine collection</b>	113,53	-	76,64	-	44,67	-	23,92	-	-	-
<b>Cockcroft-Gault</b>	87,55	<b>0,05</b>	73,46	<b>0,34</b>	45,62	<b>0,73</b>	30,74	<b>0,23</b>	-	-
<b>Sanaka</b>	26,96	<b>&lt;0,05</b>	23,29	<b>&lt;0,05</b>	16,28	<b>&lt;0,05</b>	11,43	<b>0,73</b>	-	-
<b>MDRD</b>	75,09	<b>&lt;0,05</b>	70,98	<b>0,35</b>	47,47	<b>0,50</b>	37,44	<b>0,07</b>	-	-
<b>Jelliffe</b>	57,87	<b>&lt;0,05</b>	53,96	<b>&lt;0,05</b>	34,62	<b>&lt;0,05</b>	26,83	<b>0,52</b>	-	-
	N = 16		N = 16		N = 23		N = 13		-	

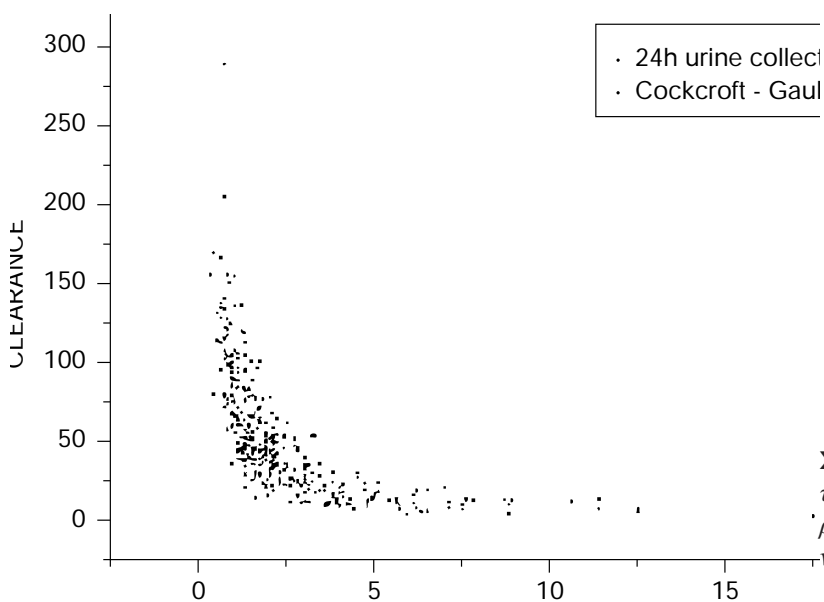
**Πίνακας 5.** Σύγκριση των eGFR τύπων σε εξεταζόμενους κάτω των 60 ετών (**n=29**).

	Mean	SD	SE	p
<b>24h urine collection</b>	82,01	36,37	6,75	-
<b>Cockcroft-Gault</b>	71,96	34,24	6,35	<b>0,05</b>
<b>Sanaka</b>	18,43	8,26	1,53	<b>&lt;0,05</b>
<b>Jelliffe</b>	56,62	27,55	5,11	<b>&lt;0,05</b>
<b>MDRD</b>	54,34	26,81	4,97	<b>&lt;0,05</b>

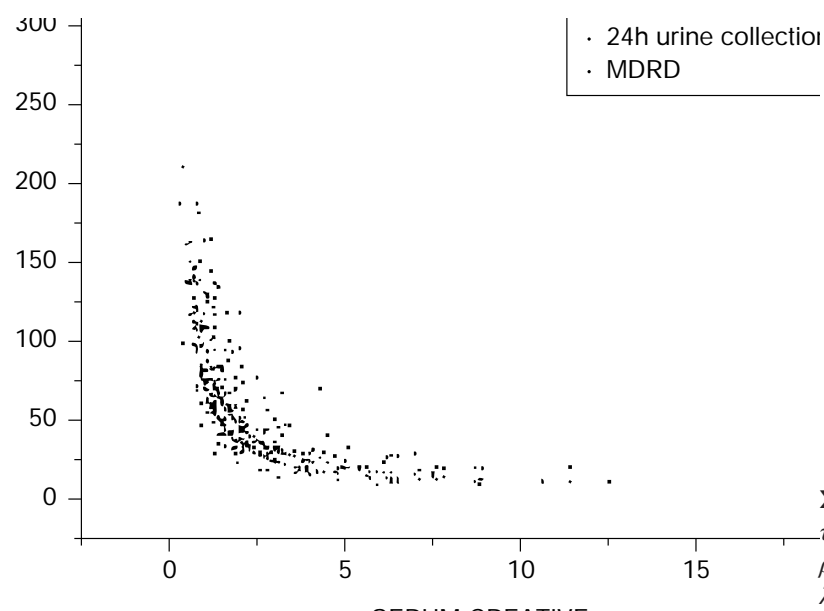


**Πίνακας 5.** Σύγκριση των eGFR τύπων σε εξεταζόμενους κάτω των 60 ετών (n=99).

	Mean	SD	SE	p
<b>24h urine collection</b>	53,90	34,92	3,51	-
<b>Cockcroft-Gault</b>	51,33	26,97	2,71	<b>0,26</b>
<b>Sanaka</b>	18,36	9,46	0,95	<b>&lt;0,05</b>
<b>Jelliffe</b>	42,40	21,06	2,11	<b>&lt;0,05</b>
<b>MDRD</b>	54,49	29,52	2,96	<b>0,83</b>



**Σχήμα 1.** Γραφική σύγκριση ανάμεσα στις τιμές του 24h-ur τύπου κάθαρσης της κρεατινίνης (μαύρες τελείες) και του τύπου Cockcroft-Gault (κόκκινες τελείες).



**Σχήμα 2.** Γραφική σύγκριση ανάμεσα στις τιμές του 24h-ur τύπου κάθαρσης της κρεατινίνης (μαύρες τελείες) και του τύπου MDRD (κόκκινες τελείες).

## SUMMARY

**ESTIMATION OF CREATININE CLEARANCE IN PRIMARY HEALTH CARE SETTINGS**

**D. Giannopoulos<sup>1</sup>, Stefania Voulioti<sup>1</sup>, P. Goudas<sup>3</sup>, D. Doukas<sup>2</sup>, O. Efthivolou<sup>5</sup>,  
N. Razis<sup>6</sup>, A. Arvanitis<sup>2</sup>.**

1: General Practitioner, Health Center of Varda, Ilias. 2: General Practitioner Trainee, 'Saint Andreas' General Hospital. 3: Nephrologists, 'Saint Andreas' General Hospital. 4: Medical Doctor, Health Center of Klitoria Achaia. 5: Microbiologist, Kalabrita General Hospital. 6: General Practitioner, Health Center of Klitoria Achaia .

AIM: Creatinine clearance constitutes one from the methods of renal estimation (GFR). Aim of our study was the evaluation of renal function in the Primary Health Care by comparing empiric types (eGFR) with the 24h urine collection type.

MATERIAL AND METHOD: After obtaining the suitable authorizations of intervention and access, we asked from 200 people in the Health Centre of Klitoria to participate in our research, collecting their urine for 24 hours and bringing them in the Microbiological Department of Hospital in Kalavrita. 128 people (68 men mean age:70,16 years – SD: 14,02 – SE:1,70 & 60 women mean age:64,81 years – SD: 14,18 – SE:1,83) accepted to participate. Moreover it was followed interpersonal interview of medical background and blood tests in order to avoid any acute renal incident at the week of examinations. Comparison was made among the type of 24h urine collection (24 h - uc) and eGFR types COCKROFT And GAULT (CG), Simplified 4-variable MDRD (MDRD), Sanaka (AS), and Jelliffe (JEL). Statistical analysis became with the Origin 4.0 program comparing with paired T - test all the types.

RESULTS: Overall was found statistically important significance between the 24 h - uc and the 4 eGFR formulae ( $p < 0,05$ ) for normal renal function. In Stages II – III – IV of chronic kidney disease (CKD), CG and MDRD prevail against the rests eGFR types. Same results have the comparisons among men and women. Also CG and MDRD prevail in the comparison between ages.

CONCLUSIONS: From the results it emerges that the use of eGFR types CG and MDRD do not deviate statistically considerably from the 24h-uc. This has particular interest because they can be used as precious tools for fast, cheaper and reliable evaluation of renal function by the physicians of Primary Health Care.

**Keywords:** *Renal Function, clearance of creatinine, empirical formulae, General Practitioners, Primary Health Care, general population.*

**Correspondence:** *Dimitrios Giannopoulos, Health Center of Varda, Syrbani, 27052 Varda Ilias*

*Τηλέφωνο: 26233-60023, 6977-641718 • E-mail: digianop@otenet.gr*

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1: Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2140 –2144
- 2: Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1042 –1046
- 3: Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41
- 4: Jelliffe RW. Creatinine clearance: bedside estimate. *Ann Intern Med* 1973; 79: 604–605
- 5: Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307–310

# Επιδημιολογία της βρουκέλλωσης στη Νοτιοδυτική Ελλάδα

Μπίκας Χρήστος<sup>1</sup>

Πολυζωοπούλου Ευτυχία<sup>2</sup>

Χρυσανθόπουλος Κώστας<sup>2</sup>

Γώγος Χαράλαμπος<sup>2</sup>

1: Παθολογική Κλινική Νομαρχιακού Νοσοκομείου Πύργου

2: Τμήμα Λοιμώξεων, Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακού  
Νοσοκομείου Πατρών

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η βρουκέλλωση είναι ανθρωποζωνόσος, με παγκόσμια κατανομή, ωστόσο παραμένει ενδημική σε Μεσογειακές χώρες όπως η Ελλάδα.

**Μέθοδος:** Μελετήσαμε αναδρομικά 79 ασθενείς με τεκμηριωμένη βρουκέλλωση την περίοδο 1996 - 2008. Συλλογή των δεδομένων έγινε από τους φακέλους νοσηλείας στην παθολογική κλινική καθώς και εκείνων του εξωτερικού ιατρείου λοιμώξεων του ΠΓΝΠατρών. Η διάγνωση τέθηκε με βάση τη συμβατή κλινική εικόνα (εμπύρετο, αρθραλγίες, αδυναμία, καταβολή, νυχτερινή εφίδρωση κ.α.) και το επιδημιολογικό ιστορικό συν ένα τουλάχιστον από τα παρακάτω κριτήρια:

- 1) Τίτλος οροαντίδρασης Wright >1/160
- 2) Θετική καλλιέργεια αίματος
- 3) Θεραπευτικό κριτήριο/ανταπόκριση

**Αποτελέσματα:** Άνδρες ήταν 56 (70.9%), γυναίκες 23 (29.1%) ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό κρουσμάτων (39.7%) ήταν μεταξύ 40-59 ετών. Στο 77% των κρουσμάτων υπήρχε ενασχόληση με τα ζώα. Σε αγροτική περιοχή κατοικούν 60 (75,9%) ενώ σε αστική 19 (24,1%). Η πλειονότητα των κρουσμάτων παρατηρήθηκε Φεβρουάριο-Μάιο (15,2-13.9%) που συμπίπτει με την περίοδο γέννας των ζώων. Η αντίδραση Wright ήταν θετική στο 79.4%. Από τους 15 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν, θετικές καλλιέργειες αίματος ανέπτυξαν 13 (86.7%). Απομονώθηκαν: *B.melitensis* 50.0%, *B.abortus* 28.6%, *B.suis* 7%. Υποτροπή εμφάνισαν 14 ασθενείς (17.7%).

**Συμπέρασμα:** Η βρουκέλλωση παραμένει σημαντικό πρόβλημα Δημόσιας Υγείας στη Νοτιοδυτική Ελλάδα, και συνεπώς χρειάζεται διαρκής επαγρύπνηση και αυστηρή εφαρμογή των μέτρων ελέγχου, ενημέρωσης του κοινού και εμβολιασμού των ζώων.

**Λέξεις- κλειδιά:** Ανθρωποζωνόσος, Βρουκέλλωση, Δημόσια Υγεία

## Αλληλογραφία:

Πολυζωοπούλου Ευτυχία  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών,  
Τηλ:2610999740, Fax:2610999740  
E-mail: polyzogopoulou@pat.forthnet.gr

Υποβλήθηκε: 29/11/08

Αναθεωρημένη έγινε δεκτή: 20/01/09

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βρουκέλλωση αποτελεί την συνηθέστερη παγκοσμίως ανθρωποζωνόσος, με νέες εστίες ενδημικότητας να παρουσιάζονται ανά την υφήλιο, ενώ συγχρόνως η νόσος επανακάμπτει στον αναπτυσσόμενο κόσμο μέσω της

τουριστικής ή μεταναστευτικής μετακίνησης πληθυσμών και της διεθνούς διακίνησης μολυσμένων ζώων ή τροφών. Επιπλέον, η βρουκέλλωση εξακολουθεί να ανήκει στα παθογόνα που μπορούν δυνητικά να χρησιμοποιηθούν ως βιολογικά όπλα.

Παρά το γεγονός ότι η βρουκέλλωση στα ζώα έχει τεθεί υπό έλεγχο σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες και έχει ελαττωθεί σημαντικά ο αριθμός των κρουσμάτων στους ανθρώπους, παραμένει μεγάλο πρόβλημα δημόσιας υγείας στα κράτη γύρω από τη Μεσόγειο Θάλασσα, Αραβική Χερσόνησο και μερικές χώρες της Ασίας και της Λατινικής Αμερικής.

Η νόσος ενδημεί στην Ελλάδα και αποτελεί σοβαρό πρόβλημα υγείας σε συγκεκριμένες αγροτικές και κτηνοτροφικές περιοχές. Η επίπτωση της νόσου στους ανθρώπους είναι στενά συνδεδεμένη με την αντίστοιχη επίπτωση στα ζώα και παρουσιάζει σημαντική πτώση όταν ακολουθούνται σωστά τα προγράμματα εκρίζωσης της νόσου. Το 1975 ξεκίνησε στη χώρα μας πρόγραμμα καταπολέμησης της νόσου από τα ζώα που είχε αποτέλεσμα αρχικά τη μείωση του επιπολασμού της νόσου στα ζώα και από το 1982 και μετά σημαντική μείωση του επιπολασμού της νόσου στον άνθρωπο. Συγκεκριμένα από τα περίπου 2000 καταγεγραμμένα κρούσματα της νόσου ανά έτος σε ολόκληρη τη χώρα το 1974, ο αριθμός αυτός υποχώρησε σε λιγότερο από 200 κρούσματα ανά έτος το 1994. Το πρόγραμμα όμως δεν εφαρμόστηκε πλήρως σε όλες τις περιοχές της χώρας με αποτέλεσμα από το 1994 να παρατηρείται και πάλι αύξηση των κρουσμάτων της νόσου στους ανθρώπους σχεδόν στο σύνολο της χώρας. Με βάση τα επίσημα καταγεγραμμένα περιστατικά από το ΚΕΕΛΠΝΟ, η ετήσια επίπτωση υπολογίζεται σε περίπου 20 περιστατικά ανά εκατομμύριο, δίνοντας στην Ελλάδα την τρίτη θέση στην λίστα της ενδημικότητας της Ευρώπης (1,2). Τα επίσημα αυτά στοιχεία δεν αντικατοπτρίζουν την πραγματική επίπτωση της νόσου καθώς το σύστημα καταγραφής δεν είναι επαρκές. Επιπλέον πολλές περιπτώσεις ασθενών παραμένουν αδιάγνωστες λόγω λανθασμένης διαγνωστικής διερεύνησης και θεραπεύονται για άλλες νόσους ή ως πυρετός αγνώστου αιτιολογίας. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας θεωρεί ότι η αληθινή επίπτωση της νόσου είναι από 10-25 φορές υψηλότερη από την επίσημα καταγεγραμμένη (3).

Σκοπός της μελέτης είναι η επιδημιολογική μελέτη επιβεβαιωμένων κρουσμάτων βρουκέλλωσης στη Νοτιοδυτική Ελλάδα προκειμένου να εκτιμηθούν τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού υψηλού κινδύνου.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήσαμε αναδρομικά 79 ασθενείς με τεκμηριωμένη βρουκέλλωση την περίοδο 1996 - 2008. Η διάγνωση της νόσου έγινε είτε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στην Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών είτε ως ασθενείς εξωτερικού ιατρείου με τακτική παρακολούθηση στο ιατρείο του Τμήματος Λοιμώξεων.

Συλλογή των δεδομένων έγινε από τους φακέλους νοσηλείας στην Παθολογική Κλινική καθώς και εκείνων του Εξωτερικού Ιατρείου Λοιμώξεων. Η διάγνωση τέθηκε με βάση τη συμβατή κλινική εικόνα (εμπύρετο, αρθραλγίες, αδυναμία, καταβολή, νυχτερινή εφίδρωση κ.α.) και το επιδημιολογικό ιστορικό συν ένα τουλάχιστον από τα παρακάτω κριτήρια:

- 1) Τίτλος οροαντίδρασης Wright >1/160
- 2) Θετική καλλιέργεια αίματος
- 3) Θεραπευτικό κριτήριο/ανταπόκριση

Αφού αποκλείσθηκε κάθε άλλη πιθανή διάγνωση με βάση τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο.

## Αποτελέσματα

Από τους 79 ασθενείς, η πλειονότητα αυτών ήταν άνδρες, 56 (70.9%) ενώ γυναίκες ήταν 23 (29.1%) όπως φαίνεται στην εικόνα 1. Το μεγαλύτερο ποσοστό κρουσμάτων (39.7%) ήταν μεταξύ 40-59 ετών και στα δύο φύλα, ακολουθούμενο από την ομάδα ηλικίας 60 ετών και άνω, ενώ ένα μικρό ποσοστό (7.7%) αφορούσε παιδιά και εφήβους όπως φαίνεται στην εικόνα 2. Στη συντριπτική πλειοψηφία των περιστατικών (71.9%), η κύρια επαγγελματική ενασχόληση ήταν κτηνοτρόφος ή/και αγρότης. Στο 77% των κρουσμάτων υπήρχε ενασχόληση με τα ζώα (κτηνοτρόφος, αγρότης, κτηνίατρος), όπως φαίνεται στην εικόνα 3. Στην εικόνα 4 φαίνεται η γεωγραφική προέλευση των κρουσμάτων. Η πλειοψηφία των ασθενών 60 (75.9%) κατοικούν σε αγροτική περιοχή, ενώ σε αστική περιοχή 19 (24.1%). Κάτοικοι Ν.Αχαΐας είναι 39 (49,4%), Ν.Ηλείας 16 (20.3%), Ν.Αιτωλοακαρνανίας 22 (27.8%) και Ν.Μεσσηνίας 2 (2.5%). Η βρουκέλλωση παρουσιάζει εποχιακή κατανομή στη διάρκεια του έτους και αυτή απεικονίζεται στην εικόνα 5. Είναι εμφανές ότι τα περισσότερα κρούσματα της νόσου παρουσιάζονται προς το τέλος του χειμώνα και τους μήνες της άνοιξης (Φεβρουάριο-Μάιο) ενώ τα λιγότερα κατά το τελευταίο τρίμηνο του έτους. Στην εικόνα 6 φαίνεται η ετήσια κατανομή κρουσμάτων από το 1996 ως το 2008. Παρατηρείται μια προοδευτική μεί-



ωση των περιστατικών μετά το 2001 με εξαίρεση το 2007 που διαπιστώνεται μια αξιοσημείωτη αύξηση.

Όπως φαίνεται στο διάγραμμα της εικόνας 7, η διάρκεια των συμπτωμάτων στην πλειονότητα των περιστατικών (54.4%), ήταν άνω των δύο μηνών, ενώ στο 1/5 των περιπτώσεων είναι 21-30 ημέρες.

Στο διάγραμμα της εικόνας 8 φαίνεται το ποσοστό των ασθενών με θετική οροαντίδραση Wright και οι τίτλοι αυτής. Αξιοσημείωτο είναι το ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό των ασθενών (20.6%) με βρουκέλλωση που έχει αρνητική οροαντίδραση Wright. Από αυτούς που είχαν αρνητική Wright, το 29% (4 στους 14), είχαν θετική καλλιέργεια αίματος και στο υπόλοιπο 71% η διάγνωση βασίστηκε στην κλινική εικόνα, το συμβατό επιδημιολογικό ιστορικό και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Από τους 15 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν, θετικές καλλιέργειες αίματος είχαν 13 (86.7%). Απομονώθηκαν κατά σειρά συχνότητας: *B.melitensis* 50.0%, *B.abortus* 28.6%, *B.suis* 7%.

Δεκατέσσερις ασθενείς (17.7%) παρουσίασαν υποτροπή της νόσου όπως φαίνεται στην εικόνα 9. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της υποτροπής και του είδους και της διάρκειας της θεραπείας, του είδους της βρουκέλλωσης (*abortus* vs *melitensis*) ή της διάρκειας των συμπτωμάτων πριν τη διάγνωση.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι σε συμφωνία με αυτά επιδημιολογικών μελετών που έχουν γίνει τόσο στην Βορειοδυτική, όσο και στην Κεντρική Ελλάδα (4,5).

Η μεγαλύτερη ενασχόληση με τα ζώα φαίνεται να είναι ο καθοριστικός παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη της νόσου καθώς τόσο τα αυξημένα κρούσματα στο ανδρικό φύλο όσο και στην ηλικία 40-59 ετών σχετίζονται με την αυξημένη ενασχόληση των ομάδων αυτών με τα ζώα. Τα παραπάνω επιβεβαιώνονται και με την αυξημένη εμφάνιση κρουσμάτων σε αγροτικές σε σχέση με τις αστικές περιοχές.

Τα κρούσματα που καταγράφηκαν ανά νομό δεν αποτελούν σαφές κριτήριο για την γεωγραφική κατανομή των κρουσμάτων, καθώς υπάρχει και ο παράγοντας της χωροθέτησης του νοσοκομείου που συγκλίνει υπέρ του Ν. Αχαΐας, επιβεβαιώνουν όμως την έκταση της νόσου και στους όμορους νομούς του Ν. Αχαΐας. Ανάλογες καταγραφές από τα νοσοκομεία των περιοχών

αυτών είναι απαραίτητες ώστε να εκτιμηθεί η έκταση της νόσου σε αυτούς τους νομούς.

Σχετικά με την εποχική κατανομή της νόσου, η πλειονότητα των κρουσμάτων παρατηρήθηκε την περίοδο Φεβρουάριο-Μάιο, που συμπίπτει με την περίοδο γέννας των ζώων (είναι γνωστό ότι η *Brucella* ανευρίσκεται σε ιδιαίτερα αυξημένες συγκεντρώσεις στους εμβρυικούς υμένες και τα υγρά), λαμβάνοντας υπ' όψιν και το χρόνο επώασης της νόσου που κυμαίνεται από μία εβδομάδα ως τρεις μήνες.

Το 1999 ξεκίνησε σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Ένωση ένα πρόγραμμα εκρίζωσης της νόσου από τα ζώα που περιελάμβανε μαζικό εμβολιασμό των ζώων καθώς και τον έλεγχο των μετακινήσεων των ζώων. Το αποτέλεσμα του προγράμματος αυτού αντικατοπτρίζεται στην εκ νέου πτώση που παρατηρείται στην επίπτωση της νόσου από το 2001 και συνεχίζεται ως και το 2007 (6).

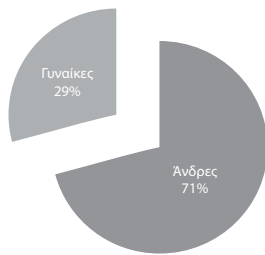
Διαπιστώσαμε ότι η πλειονότητα των κρουσμάτων είχε συμπτώματα >2 μήνες πριν από τη διάγνωση και σε συνδυασμό με το ότι τα συμπτώματα είναι αμβληγρά και μη ειδικά, έχει ως αποτέλεσμα την καθυστερημένη διάγνωση της νόσου και γι' αυτό απαιτείται υψηλός δείκτης υποψίας.

Διαπιστώσαμε ότι ένα αρκετά υψηλό ποσοστό των ασθενών (20.6%) με τεκμηριωμένη βρουκέλλωση έχει αρνητική οροαντίδραση Wright. Είναι γνωστό ότι η αρνητική αντίδραση Wright αποτελεί εύρημα στα πρώιμα στάδια της νόσου, είτε λόγω του φαινομένου προζώ-νης, είτε λόγω παρουσίας δεσμευτικών αντισωμάτων (7). Επιπλέον, παρατηρήσαμε ότι ο υψηλός τίτλος αντίδρασης Wright δε σχετίζεται με την υποτροπή και ότι υπήρχαν ασθενείς με αρνητική Wright ενώ είχαν θετική καλλιέργεια αίματος.

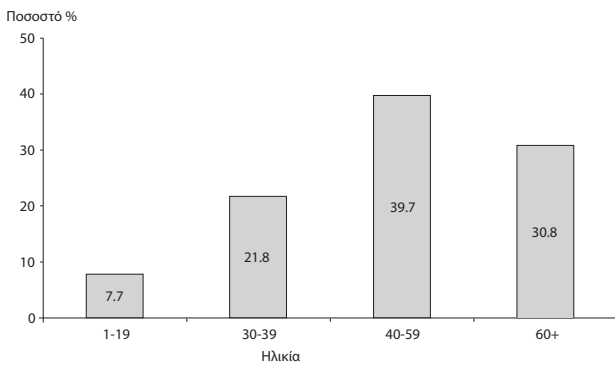
Τέλος, υποτροπή εμφάνισαν 14 ασθενείς (17.7%), ποσοστό ελαφρά υψηλότερο από αυτό της διεθνούς βιβλιογραφίας (7-10%) (8,9).

Στην Ελλάδα, η επίπτωση της βρουκέλλωσης στον άνθρωπο παρουσιάζει πτωτική πορεία, η οποία όμως δεν είναι όσο σταθερή και αποτελεσματική εμφανίζεται σε άλλες μεσογειακές χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

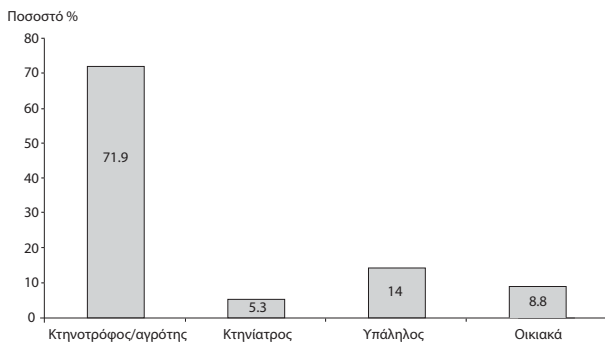
Στη Νοτιοδυτική Ελλάδα, προβλήματα υποδομής δυσχεραίνουν την αναγνώριση και δήλωση της νόσου, με αποτέλεσμα να παραμένει σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας που συχνά υποεκτιμάται, παρά τα μέτρα ελέγχου, ενημέρωσης του κοινού και εμβολιασμού των ζώων.



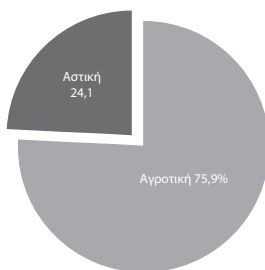
Εικόνα 1.



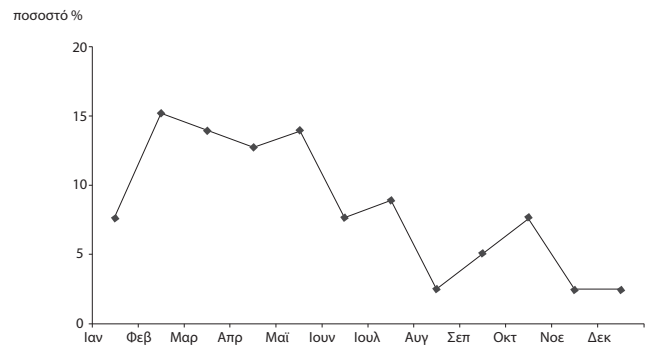
Εικόνα 2.



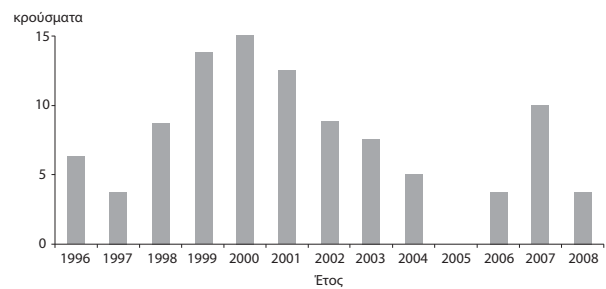
Εικόνα 3: Κατανομή κρουσμάτων ανά επάγγελμα.



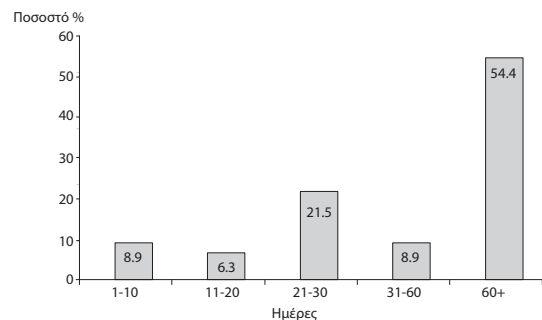
Εικόνα 4: Ποσοστιαία κατανομή κρουσμάτων ανά κατοικία.



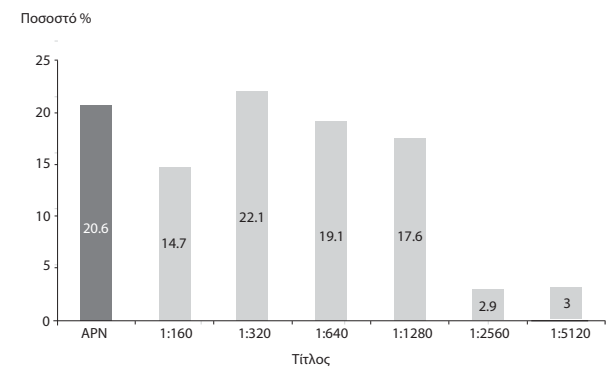
Εικόνα 5: Μηνιαία κατανομή κρουσμάτων.



Εικόνα 6: Κρούσματα ανά έτος.



Εικόνα 7: Διάρκεια συμπτωμάτων.



Εικόνα 8: Τίτλος οροαντίδρασης Wright.



**Εικόνα 9:** Ποσοστό υποτροπής.

## SUMMARY

### *EPIDEMIOLOGY OF HUMAN BRUCELLOSIS IN SOUTHWESTERN GREECE*

*Christos Bikas, Eytychia Polyzogopoulou, Charalambos Gogos*

Department of Medicine, General hospital of Pyrgos, Greece

Department of infectious diseases, University hospital, Rion, Patras, Greece

**Introduction:** Brucellosis is a zoonosis with a worldwide distribution, which is still endemic in Mediterranean countries as well as in Greece.

**Material and Methods:** We studied retrospectively 79 patients with confirmed brucellosis, during the period 1996-2008. The collected data were from Internal Medicine Department database and from Infectious Diseases Outpatient database. The diagnosis was defined as relevant clinical symptoms with at least one of the following criteria:

- 1) Wright test >1:160
- 2) positive blood culture
- 3) positive epidemiological history
- 4) curative criteria/response

**Results:** Fifty-six (70.9%) were men and 23 (29.1%) women. The higher age group was 40-59 years old. In 77% of the cases, there was professional occupation with animals. Sixty (75.9%) are living at rural regions and 19 (24.1%) at urban areas. The majority of the cases observed from February to May (15.2-13.9%), during the animals parturition period. Serum agglutination test (Wright) was positive in 79.9% of the cases. From the 15 hospitalized patients, positive blood cultures were in 13 (86.7%). *B. Melitensis* was isolated in 50.0%, *B. Abortus* in 28.6% and *B. suis* in 7%. Relapse was observed in 14 (17.7%).

**Conclusion:** Brucellosis remains a considerable public health problem in Southwestern Greece and hence there is a need of a surveillance program and implementation of animal vaccination programs in the area.

**Keywords:** *Zoonosis, brucellosis, public health*

**Correspondence:** *Eytychia Polyzogopoulou, Department of Infectious Diseases, University Hospital of Rion, Patras, Greece Tel: +30 2610 999740, Fax: +30 2610 999740 E-mail: polyzogopoulou@pat.forthnet.gr*

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. KEEL – Hellenic Center for Infectious Diseases– Epidemiological data. <http://www.keel.org.gr/>
2. Hadjichristodoulou, C; Soteriades, E; Goutsianna, G. Surveillance of brucellosis in a rural area of Greece: Application of the Computerized Mapping Programme. *Eur J Epidemiol.* 1999;15:277–283.
3. World Health Organization. Fact Sheet N173, July 1997. World Health Organization, Geneva, Switzerland
4. Avdikou I, Maipa V, Alamanos Y. Epidemiology of human brucellosis in a defined area of Northwestern Greece. *Epidemiol Infect.* 2005 ;133:905-10.
5. Minas M, Minas A, Gourgulianis K, Stournara A. Epidemiological and clinical aspects of human brucellosis in Central Greece. *Jpn J Infect Dis.* 2007 ;60:362-6.
6. Jelastopulu E, Bikas C, Petropoulos C, Leotsinidis M. Incidence of human brucellosis in a rural area in Western Greece after the implementation of a vaccination programme against animal brucellosis. *BMC Public Health.* 2008;8:241.
7. Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1991; 13:359–372
8. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Corredoira J, Miravittles MR. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1992 ;117:25-30.
9. Ariza J, Corredoira J, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Pujol M, Gudiol F. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis.* 1995 ;20:1241-1249



## Αντιστοιχία γλυκοζηλιωμένης αιμοσφαιρίνης και τιμής σακχάρου αίματος

Σε σταθεροποιημένους διαβητικούς κάθε εκατοστό γλυκοζηλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA<sub>1c</sub>), πάνω από την φυσιολογική τιμή (5%) αντιστοιχεί με περίπου 29mg/DL αύξηση της μέσης τιμής του σακχάρου του αίματος.

Σε μια διεθνή μελέτη<sup>1</sup> οι ερευνητές μελέτησαν την σχέση μεταξύ τιμής σακχάρου και HbA<sub>1c</sub> σε 507 ασθενείς εκ των οποίων το 86% είχε σταθεροποιημένο διαβήτη και το 14% δεν είχαν διαβήτη και κατέληξαν σε μια γραμμική σχέση όπως φαίνεται στον πιο κάτω πίνακα:

HbA <sub>1c</sub> (%)	Μέση τιμή σακχάρου (mg/dL)
5	97
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

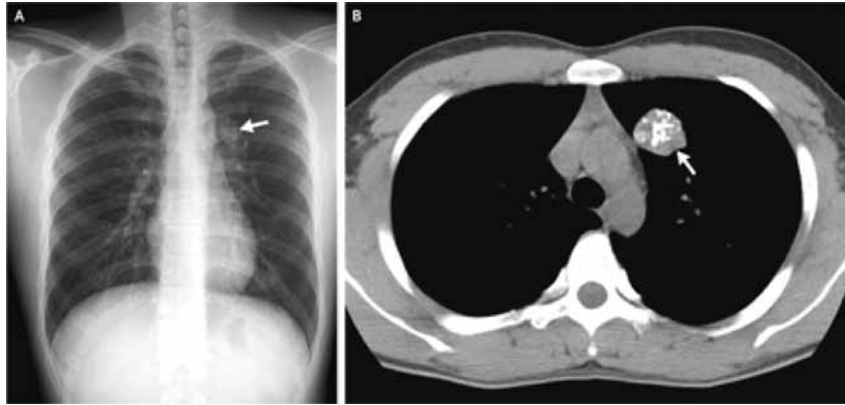
Οι ερευνητές προτείνουν ότι τα μικροβιολογικά εργαστήρια θα πρέπει να αναγράφουν αυτή την σχέση προς διευκόλυνση της επικοινωνίας των ασθενών με τους θεράποντες ιατρούς των.

Παρατηρώντας όμως τον ως άνω πίνακα βλέπουμε μια μεταβλητότητα της σχέσης αυτής π.χ. για HbA<sub>1c</sub> 7%, η μέση τιμή του σακχάρου μπορεί να κυμανθεί από 126 μέχρι 183 mg/dL κ.ο.κ.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31:1473-1778

## Απάντηση στο Quiz



Η ακτινογραφία θώρακος (A) δείχνει μία ασυμπτωματική μάζα στον αριστερό άνω λοβό και αφορά νεαρό που προσήλθε για κατάταξη στο στρατό. Ο νεαρός δεν κάπνιζε και δεν είχε συμπτώματα από τους πνεύμονες. Η αξονική τομογραφία (B) δείχνει καλά περιγεγραμμένη μάζα 3 εκ. που περιέχει πολλές γραμμοειδείς, οζώδεις και ανώμαλες ασβεστοποιήσεις γνωστές σαν «popcorn» ασβεστοποιήσεις που συνηγορούν στην διάγνωση χονδρώδους αμαρτώματος (chondroid hamartoma). Η διαδερμική βιοψία έδειξε χόνδρο

και στρώμα μεσεγγυματικών ατρακτοκυττάρων (cartilage and spindle-cell mesenchymal stroma). Ο νεαρός δύο χρόνια μετά είναι καλά και η μάζα αμετάβλητη. Το αμάρτωμα του πνεύμονος είναι καλοήθης όγκος και πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν όταν παρουσιάζεται τυχαία ένας μονήρης πνευμονικός όζος. Ασβεστοποιήσεις τύπου popcorn μέσα σε καλά περιγεγραμμένο πνευμονικό όζο συνηγορούν στην διάγνωση χονδρώδους αμαρτώματος.

# Αυτόματη ρήξη μήτρας χωρίς ουλή κατά τον τοκετό. Περιγραφή περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Αλεξάνδρα Ζαχάκη  
Ιωάννης Θανασάς  
Τριαντάφυλλος Χαρταμπάς  
Μαρία Μπέζα  
Κωνσταντίνα Μπουρσιάνη  
Χαράλαμπος Δρίτσας  
Θεόδωρος Χαρίτος  
Αντώνιος Παρθένης  
Σοφία Τσαντήλα  
Αναστασία Φούκα  
Μαιευτική & Γυναικολογική κλινική,  
Γενικό Νοσοκομείο Λαμίας

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρουσίαση του περιστατικού αφορά σε αυτόματη ρήξη της μήτρας κατά τη διάρκεια του τοκετού σε γυναίκα χωρίς προηγούμενη επέμβαση ή συγγενή διαπλαστική ανωμαλία της μήτρας. Έγκυος τριτοτόκος ηλικίας 28 ετών με δύο φυσιολογικούς τοκετούς στο ιστορικό της διανύοντας την 40η εβδομάδα της εγκυμοσύνης προσέρχεται στο μαιευτήριο με σημεία έναρξης τοκετού. Κατά το στάδιο της εξώθησης η μη συνεργασία της επιτόκου και κυρίως η βαρεία εμβρυική δυσχέρεια κατέστησαν αναγκαία την εκτέλεση αναρροφητικής εμβρυουλκίας. Μετά την υστεροτομία δεν διαπιστώθηκαν ρήξεις στον τράχηλο ή τον κόλπο. Μια ώρα αργότερα η ασθενής σε κατάσταση shock οδηγείται στο χειρουργείο. Διεγχειρητικά διαπιστώνεται εκτεταμένο αιμάτωμα στο δεξιό παραμήτριο μετά από μεγάλη ρήξη του σύστοιχου πλάγιου κατώτερου τοιχώματος της μήτρας στο ύψος του ισθμού και εκτελείται ολική υστερεκτομία άνευ των εξαρτημάτων. Την έβδομη μετεγχειρητική ημέρα η λεχωίδα με το νεογνό σε καλή γενική κατάσταση εξέρχονται από την κλινική. Στην παρούσα εργασία γίνεται παρουσίαση του περιστατικού και επιχειρείται με βάση τα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα η ανασκόπηση της σπάνιας αυτής μαιευτικής επιπλοκής, αναφορικά με την αιτιοπαθογένεια, τη διάγνωση, την αντιμετώπιση και την πρόγνωση.

*Λέξεις-κλειδιά: αυτόματη ρήξη μήτρας χωρίς ουλή, τοκετός, αιτιοπαθογένεια, διάγνωση, αντιμετώπιση, πρόγνωση.*

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Η περιγραφή της περίπτωσης αφορά σε έγκυο τριτοτόκο ηλικίας 28 ετών με δύο φυσιολογικούς τοκετούς στο ιστορικό της η οποία διανύοντας την 40<sup>η</sup> εβδομάδα της εγκυμοσύνης προσήλθε στο μαιευτήριο αναφέροντας σημεία έναρξης τοκετού. Στο ατομικό αναμνηστικό δεν αναφέρθηκαν προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις γυναικολογικές ή μη, ενώ η υγεία της μητέρας είναι καλή και μετά τον τελευταίο της τοκετό προ διετίας. Κατά την παρακολούθησή της στο τακτικό εξωτερικό ιατρείο η εγκυμοσύνη θεωρήθηκε ως χαμηλού κινδύνου: δεν διαπιστώθηκαν ινομυώματα ή συγγενείς διαπλαστικές ανωμαλίες της μήτρας στον υπερηχογραφικό έλεγχο του πρώτου τριμήνου, η ανάπτυξη του εμβρύου ήταν φυσιολογική, ο πλακούντας σε πρόσθια υψηλή θέση και η εξέλιξη της εγκυμοσύνης

### Αλληλογραφία:

Ιωάννης Κ. Θανασάς  
Επιμελητής Β΄ Μαιευτικής – Γυναικολογίας  
Συνοικισμός Αγίας Τριάδας 3  
42100 Τρίκαλα  
Τηλ.: 2431029103 / 6944766469  
E – Mail: thanasag@hotmail.com

Υποβλήθηκε: 9/10/08

Αναθεωρημένη έγινε δεκτή: 20/11/08

ήταν ομαλή χωρίς καμία παθολογία. Μετά την εισαγωγή της εγκύου στο μαιευτήριο κλινικά διαπιστώθηκε αυτόματη ρήξη των εμβρυικών υμένων – διαυγές αμνιακό υγρό, προχωρημένη διαστολή του τραχήλου (3 – 4 εκατοστά) και ικανοποιητικές διασταλτικές ωδίνες ανά 3 λεπτά. Μετά τη λήψη δείγματος αίματος για τον απαραίτητο εργαστηριακό έλεγχο τέθηκε ορός Ringer 1000 cc με σκοπό την ενυδάτωση της επιτόκου. Δεν κρίθηκε αναγκαία η χορήγηση ωδινοποιητικής αγωγής για την ενίσχυση των ωδινών της μήτρας. Η εξέλιξη του τοκετού ήταν ομαλή συνολικής διάρκειας 4 ωρών, χωρίς παράταση του σταδίου της εξώθησης ή δυστοκία των ώμων κατά την έξοδο του εμβρύου. Έναρξη χορήγησης ωκυτοκίνης έγινε με την ολοκλήρωση της διαστολής και την προβάλλουσα μοίρα του εμβρύου να βρίσκεται στο στενό (επίπεδο 0), οπότε και κρίθηκε αναγκαία η χρήση αναρροφητικής εμβρυουλκίας υποβοηθούμενη με χειρισμό Kristeller λόγω βαρειάς εμβρυικής δυσχέρειας και ταυτόχρονα αδυναμίας συνεργασίας της επιτόκου στην εξώθηση. Η ανάνηψη του νεογνού (ΣΒ = 3950 γραμμάρια) ήταν ευχερής. Η υστεροτοκία ήταν αυτόματη χωρίς τη βοήθεια χειρισμών. Με την επισκόπηση δεν διαπιστώθηκαν ρήξεις στον τράχηλο ή το κοιλικό τοίχωμα. Μετά τη συρραφή της περινεοτομίας η λεχωίδα παρέμεινε στο μαιευτήριο για παρακολούθηση.

Μια ώρα αργότερα διαπιστώθηκε μικρή κοιλική αιμορραγία και αιμοδυναμική αστάθεια (ΑΠ 70/30 mmHg, ταχυκαρδία, Ht 24.1%, Hb 7.7 mg). Ο πηκτικός μηχανισμός ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Η λεχωίδα σε κατάσταση shock οδηγήθηκε επειγόντως στο χειρουργείο και υποβλήθηκε σε ερευνητική λαπαροτομία με μέση κάθετη υπομφάλια τομή. Διεγχειρητικά διαπιστώθηκε εκτεταμένο αιμάτωμα στο δεξιό παραμήτριο με επέκταση στον προκυστικό χώρο μετά από μεγάλη ρήξη του σύστοιχου πλάγιου κατώτερου τοιχώματος της μήτρας στο ύψος του ισθμού και το επίπεδο των μητριάων αγγείων. Με ταυτόχρονη χορήγηση κολλοειδών διαλυμάτων σε μεγάλες ποσότητες και μετάγγιση με πέντε φιάλες ολικού αίματος και δύο πλάσματα εκτελέστηκε ολική υστερεκτομία άνευ των εξαρτημάτων. Μετά από νοσηλεία μιας ημέρας στη μονάδα εντατικής θεραπείας και την ομαλή ανάνηψή της, η λεχωίδα μεταφέρθηκε στην κλινική μας αιμοδυναμικά σταθερή χωρίς διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού. Εξήλθε με το νεογνό από την κλινική μας την έβδομη ημέρα νοσηλείας.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ρήξη της μήτρας αποτελεί μία από τις πλέον καταστροφικές επιπλοκές της εγκυμοσύνης και κυρίως του τοκετού με πολύ αυξημένα ποσοστά μητρικής και περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Με βάση τα τελευταία βιβλιογραφικά στοιχεία η μητρική και περιγεννητική θνησιμότητα υπολογίζεται στο 4.2% και 46%, αντίστοιχα.<sup>3,4</sup>

Παρόλο που ο παθογενετικός μηχανισμός διαφέρει από περίπτωση σε περίπτωση, ο κυριότερος προδιαθεσικός παράγοντας κινδύνου για ρήξη της μήτρας κατά την εγκυμοσύνη ή τον τοκετό είναι η προηγούμενη υστεροτομία. Η προηγηθείσα καισαρική τομή, οι διάφορες πλαστικές εγχειρήσεις στη μήτρα για την αποκατάσταση συγγενών διαπλαστικών ανωμαλιών (δίκερη μήτρα, διθάλαμη μήτρα), η εκπυρήνιση ινομώματος κυρίως όταν αυτή απαιτεί τη διάνοιξη της μητριάας κοιλότητας (μεγάλα τοιχωματικά και υποβλεννογόνια ινομώματα) αποτελούν τους κύριους αιτιολογικούς παράγοντες που ευθύνονται για τη σπάνια αυτή μαιευτική επιπλοκή. Επιπλέον, η δυσαναλογία, η αλόγιστη χρήση ωδινοποιητικής αγωγής, οι βίαιοι και άκαιροι μαιευτικοί χειρισμοί, ο επεμβατικός κοιλικός τοκετός (η αναρροφητική εμβρυουλκία και κυρίως οι μεταλλικοί εμβρυουλκοί) καθώς και η παρουσία πολλαπλών ινομωμάτων στη μήτρα, αλλά και οι επανειλημμένες τεχνητές εκτρώσεις οι οποίες ελαττώνουν την ανθεκτικότητα του μυομητρίου περιλαμβάνονται στους αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς της ρήξης της μήτρας κατά τον τοκετό<sup>5</sup> (πίνακας 1).

Τα κλινικά σημεία και ευρήματα δεν είναι ειδικά. Η ρήξη της μήτρας κατά τον τοκετό εμφανίζει μία ποικιλία συμπτωμάτων η οποία εξαρτάται τόσο από το είδος της ρήξης και τον παθογενετικό μηχανισμό, όσο και από τον χρόνο εγκατάστασής της κατά τη διάρκεια του τοκετού. Χαρακτηριστικό είναι το σχήμα δίκην κλεψύδρας και η διαχωριστική αύλακα (δακτύλιος του Bandl) που εμφανίζονται στην εγκύμονα μήτρα ως παθολογικά σημεία επικείμενης ρήξης λόγω δυσαναλογίας. Επίσης, ενδιαφέρουσα είναι η περίπτωση της συγκαλυμμένης ρήξης της μήτρας που αφορά το κατώτερο τμήμα του σώματός της αντίστοιχα με το παραμήτριο (δική μας περίπτωση), όπου η διάγνωση ανάλογα με τη βαρύτητα του τραύματος μπορεί να καθυστερήσει από μερικές ώρες έως και τις πρώτες ημέρες της λοχείας. Παρόλα αυτά όμως, τα κλασικά ευρήματα σε αυτόματη ρήξη της μήτρας κατά τον το-



κετό είναι η βαρεία εμβρυική δυσχέρεια, η διακοπή των ωδινών της μήτρας, η ευαισθησία και ο προοδευτικά αυξανόμενος υπερηβικός πόνος, η παλινδρόμηση της προβάλλουσας μούρας του εμβρύου, η κοιλιακή αιμορραγία άλλοτε άλλης έκτασης, και ενίοτε η μακροσκοπική αιματοουρία (πίνακας 2), συμπτώματα τα οποία συνήθως ακολουθούνται από σημεία ολιγαϊμικής καταπληξίας (δική μας περίπτωση). Η εμφάνιση μιας παρατεταμένης, επίμονης και βαρείας εμβρυικής βραδυκαρδίας ακολουθούμενη από την διακοπή των ωδινών της μήτρας αποτελεί τον πιο σταθερό και πολύτιμο πρώιμο δείκτη στην τεκμηρίωση της ορθής διάγνωσης της ρήξης της μήτρας κατά τον τοκετό. Η διαφορική διάγνωση συνήθως δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες δυσκολίες. Εύκολα μπορούν να διαφοροδιαγνωσθούν παθολογικές καταστάσεις, όπως ο προδρομικός πλακούντας, η πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα και οι κακώσεις του τραχήλου και του κόλπου.<sup>6</sup>

Δυστυχώς όμως, στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση είναι δύσκολη πριν την έξοδο του εμβρύου με αποτέλεσμα να χάνεται πολύτιμος χρόνος μέχρι την έναρξη της θεραπείας.<sup>7</sup> Ο χρόνος που θα περάσει από τη ρήξη της μήτρας μέχρι την εκτέλεση επείγουσας καισαρικής τομής έχει πολύ μεγάλη σημασία. Υπολογίζεται ότι ο διαθέσιμος χρόνος επέμβασης μετά τη ρήξη της μήτρας προκειμένου να αποφευχθεί η νεογνική θνησιμότητα κυμαίνεται από 10 έως 37 λεπτά.<sup>8</sup> Μετά την έξοδο του εμβρύου και την ταυτόχρονη χορήγηση υγρών και παραγόντων αίματος, η μαιευτική ολική ή υφολική υστερεκτομία αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τις περισσότερες περιπτώσεις πλήρους ρήξης της μήτρας. Αντίθετα, η διόρθωση της ρήξης με απλή συρραφή του τραύματος έχει θέση μόνο όταν οι τοπικές συνθήκες το επιτρέπουν και η ασθενής επιθυμεί μελλοντικές κηύσεις. Έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία επιτυχείς κηύσεις μετά από διόρθωση του τραύματος της ρήξης, αλλά με πολύ υψηλά ποσοστά υποτροπής.<sup>9</sup> Σε περιπτώσεις ρήξης άθικτης μήτρας κατά τον τοκετό (δική μας περίπτωση), όπου η βλάβη εντοπίζεται συνήθως στο πλάγιο κατώτερο τμήμα της και στο επίπεδο των μητριαίων αγγείων η αιμορραγία είναι μεγάλη. Σε αυτές τις περιπτώσεις προκειμένου να αποφευχθεί ο διεγχειρητικός κίνδυνος κάκωσης του ουροποιητικού συστήματος πολλοί ερευνητές συνιστούν αρχικά απολίνωση της σύστοιχης υπογάστριας αρτηρίας για την εξασφάλιση ικανοποιητικής αιμόστασης στο εγχειρητικό πεδίο και σε δεύτερο χρόνο εκτέλεση υστερεκτο-

μίας ή απλής συρραφής του τραύματος της ρήξης.<sup>10</sup>

Ο τραυματισμός της ουροδόχου κύστης και των ουρητήρων αποτελούν τις συχνότερες διεγχειρητικές επιπλοκές που αφορούν τη μητέρα. Συνήθως συμβαίνει απολίνωση του ουρητήρα στην προσπάθεια να ελέγξουμε το αιμάτωμα στο παραμήτριο.<sup>11</sup> Επίσης, η ουρολοίμωξη, το πυελικό απόστημα, η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη εμφανίζονται με μεγάλη συχνότητα και εκθέτουν τη λεχαιδα σε μεγάλο κίνδυνο.<sup>12</sup> Όσον αφορά το έμβρυο η πρόγνωση είναι χειρότερη. Το ποσοστό της περιγεννητικής θνησιμότητας (όπως ήδη προαναφέρθηκε) παραμένει αρκετά υψηλό και φτάνει το 46%. Πολλά από τα νεογνά που θα επιζήσουν είναι δυνατό να εμφανίσουν προβλήματα προωρότητας και από παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος.<sup>13,14</sup>

Συμπερασματικά, παρά τη μεγάλη πρόοδο της σύγχρονης μαιευτικής φροντίδας και περίθαλψης η ρήξη της μήτρας που συνήθως είναι ιατρογενούς προέλευσης εξακολουθεί να αποτελεί μία από τις πλέον καταστροφικές μαιευτικές επιπλοκές.<sup>15</sup> Οφείλεται κυρίως στην πλημμελή παρακολούθηση των διαφόρων παραμέτρων του τοκετού, στην άσκοπη και αλόγιστη χορήγηση ωδινοποιητικής αγωγής και στην εκτέλεση διαφόρων μαιευτικών επεμβάσεων χωρίς τη σχολαστική τήρηση των προϋποθέσεων και ενδείξεων για την εφαρμογή τους. Αντίθετα, οι φόβοι για την επισκληρίδιο αναισθησία ότι θα μπορούσε να αποκρύψει τον πόνο, και κατά συνέπεια την έγκαιρη διάγνωση της ρήξης της μήτρας κατά την εξέλιξη του τοκετού μέχρι σήμερα δεν έχουν επιβεβαιωθεί.<sup>16</sup>

**Πίνακας 1.** Προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για τη ρήξη της μήτρας κατά την εγκυμοσύνη και τον τοκετό.

- 
- προηγηθείσα επέμβαση στη μήτρα  
προηγηθείσα καισαρική τομή  
μητροπλαστική  
εκπυρήνιση ινομυώματος  
επανειλημμένες τεχνητές εκτρώσεις
  - τραύμα της μήτρας  
τροχαία ατυχήματα  
διάτρηση της μήτρας
  - δυσαναλογία  
μακροσωμία του εμβρύου  
εμβρυικές ανωμαλίες  
ανωμαλίες της μήτρας
  - αλόγιστη χρήση ωκυτοκίνης
  - χρήση προσταγλανδινών
  - βίαιοι μαιευτικοί χειρισμοί
  - επεμβατικός κολπικός τοκετός
  - πολύδυμη εγκυμοσύνη
  - πολυτοκία
  - πολυάμνιο
  - ινομυωματώδης μήτρα
  - χοριοκαρκίνωμα
- 

**Πίνακας 2.** Διαγνωστικά κριτήρια για τη ρήξη της μήτρας κατά τον τοκετό. Η παρατεταμένη, επίμονη και βαρεία εμβρυική βραδυκαρδία ακολουθούμενη από την διακοπή των ωδινών της μήτρας αποτελεί τον πιο σταθερό και πολύτιμο πρώιμο δείκτη στην τεκμηρίωση της ορθής διάγνωσης.

- 
- βαρεία εμβρυική δυσχέρεια
  - διακοπή ωδινών της μήτρας
  - υπερηβική ευαισθησία
  - υπερηβικός πόνος
  - παλινδρόμηση προβάλλουσας μοίρας του εμβρύου
  - κολπική αιμορραγία άλλοτε άλλης έκτασης
  - αιματουρία, ενίοτε
  - σημεία ολιγαμικού shock
- 

## SUMMARY

### ***SPONTANEOUS RUPTURE OF UNSCARRED UTERUS DURING LABOR. CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE***

***Alexandra Zahaki, Ioannis Thanasas, Triantafillos Hartampas, Maria Mpeza, Haralampos Dritsas, Konstantina Boursiani, Theodoros Haritos, Antonios Parthenius, Sofia Tsantila, Anastasia Fouka.***

*Department of Obstetrics & Gynecology of General Hospital in Lamia*

We present the clinical case study of spontaneous rupture of a woman's unscarred uterus or congenital uterine anomalies that occurred during labor. A 3 – gravid, 28 – year – old woman, with two previous vaginal births, is admitted to our clinic during the 40<sup>th</sup> week of pregnancy. Being in labor, she is brought to the maternity ward. Due to lack of the patient's cooperation and fetal distress, A vacuum pump is used for the extrusion of the fetus. After the removal of the placenta, no rupture is observed either in the cervix or the vagina. An hour later, the patient is brought to the to OR with sings of hypovolemic shock. During the intervention, a huge right parametrial hematoma is revealed, due to an enormous abruption of the lower lateral segment of the uterus. Total hysterectomy is performed. After being hospitalized for 7 days, the patient with the infant are dismissed. On this particular case study, we attempt to elaborate on this rare incident and its complications, according to the most recent bib-

liographical data, regarding the pathogenesis, the importance of early diagnosis, prompt treatment and prognosis of uterine rupture.

**Keywords:** *spontaneous rupture of unscarred uterus, labour, pathogenesis, diagnosis, treatment, prognosis.*

**Correspondence:** *Ioannis Thanassas,  
Synoikismos Agias Triadas 3, 42100 Trikala, Thessalia, Greece  
Tel.: +302431029103 / +306944766469, E-Mail: thanasasg@hotmail.com*

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Zwart JJ, Richters JM, Ory F, de Vries JI, Bloemenkamp KW, van Roosmalen J. Severe maternal morbidity during pregnancy, delivery and puerperium in the Netherlands: a nationwide population – based study of 371.000 pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 2008; 115: 842 – 850.
- Gerard G Nahum, Krystle Quynh Pham. Uterine Rupture in Pregnancy. Emedicine article Last Updated: Jan 15, 2008 <http://www.emedicine.com/med/topic3746.htm>.
- Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2581 – 2589.
- Bujold E, Gauthier RJ. Neonatal morbidity associated with uterine rupture: what are the risk factors? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 311 – 314.
- Toppenberg KS, Block WA Jr. Uterine rupture: what family physicians need to know? *Am Fam Physician* 2002; 66: 823 – 828.
- Καρπάθιος Σ.Ε. Η ρήξη της μήτρας κατά τον τοκετό. Βασική Μαιευτική και Περιγεννητική Ιατρική, τόμος Β, 2<sup>η</sup> έκδοση Εκδόσεις ΒΗΤΑ 1999: 766 – 771.
- Sakr R, Berkane N, Berranger E, Dubernard G, Darai E, Uzan S. Unscarred uterine rupture. Case report and literature review. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007; 34: 190 – 192.
- Yap OW, Kim ES, Laros RK Jr. Maternal and neonatal outcomes after uterine rupture in labor. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1576 – 1581.
- Current Obstetrics and Gynecology Diagnosis and Treatment. DeCherney AH and Nathan L 10<sup>th</sup> Edition. Lang Medical Books. 2007. Pp 339 – 340.
- Μαμόπουλος ΜΑ, Ρούσσος ΔΧ. Ρήξη μήτρας. Σύγχρονη Διάγνωση και Θεραπεία στη Μαιευτική και Γυναικολογία. 9<sup>η</sup> έκδοση, Ιατρικές και Επιστημονικές Εκδόσεις Σιώκης 2005: 441 – 443.
- Leung AS, Leung EK, Paul RH. Uterine rupture after previous cesarean delivery: maternal and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 945 – 950.
- Θανασάς Ι, Κούκουρα Ο, Κουμαντάκης Γ, Σηφάκης Στ. Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη στην εγκυμοσύνη και τη λοχεία. *Θέματα Μαιευτικής – Γυναικολογίας* 2008; τ – 1: 35 – 53.
- Kieser KE, Baskett TF. A 10 – Year Population – Based Study of Uterine. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 749 – 753.
- Menihan CA. Uterine rupture in women attempting a vaginal birth following prior cesarean birth. *J Perinatol* 1998; 18: 440 – 443.
- Fatfouta I, Villeroy de Galhau S, Dietsch J, Eicher E, Perin D. Spontaneous uterine rupture of an unscarred uterus during labor. Case report and review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008; 37: 200 – 203.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaginal birth after previous cesarean delivery. ACOG practices bulletin no 54. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2004.

# Συστροφή παραωθηκικής κύστης. Ένα σπάνιο αίτιο οξείας κοιλίας στη γυναικολογία

Ιωάννης Θανάσας  
Αλεξάνδρα Ζαχάκη  
Μαρία Μπέζα  
Μαρία Μπουρσιάνη  
Χαράλαμπος Δρίτσας  
Σοφία Τσαντήλα  
Σταύρος Κραββαρίτης  
Αναστασία Φούκα

Μαιευτική & Γυναικολογική κλινική,  
Γενικό Νοσοκομείο Λαμίας

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι παραωθηκικές ή παρασαλπγγικές κύστεις είναι σπάνια νεοπλάσματα των σαλπίνγων, χαμηλής δυννητικής κακοήθειας και καλής πρόγνωσης. Η παρουσίαση του περιστατικού αφορά σε άτοκο ασθενή αναπαραγωγικής ηλικίας η οποία μεταφέρεται στο εξωτερικό ιατρείο της κλινικής μας με συμπτωματολογία οξείας κοιλίας. Κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο διαπιστώνεται η παρουσία κυστικού σχηματισμού με καλοήθεις χαρακτήρες στην ανατομική θέση της αριστερής ωοθήκης. Η μη βελτίωση της κατάστασης της ασθενούς μετά από την χορήγηση αντιβιοτικών και αναλγητικών φαρμάκων οδήγησε στην απόφαση για την εκτέλεση ερευνητικής λαπαροτομίας με πιθανότερη διάγνωση τη συστραφείσα κύστη ωοθήκης. Διεγχειρητικά διαπιστώνεται συστρόφη ευμεγέθους ορώδους παρασαλπγγικής κύστης με δευτερογενή μεμονωμένη συστρόφη της σύστοιχης σάλπιγγας χωρίς τη συμμετοχή της ομόπλευρης ωοθήκης και εκτελείται αριστερή σαλπγγεκτομία. Μετεγχειρητικά, ο ποσοτικός προσδιορισμός του Ca 125 και των άλλων βιολογικών δεικτών είναι εντός των φυσιολογικών ορίων. Την 4η ημέρα νοσηλείας και μετά από ομαλή μετεγχειρητική πορεία η ασθενής εξέρχεται από την κλινική. Στην παρούσα εργασία μετά την παρουσίαση του περιστατικού επιχειρείται με βάση τα πρόσφατα βιβλιογραφικά στοιχεία η σύντομη ανασκόπηση των παρασαλπγγικών κύστεων, αναφορικά με την αιτιοπαθογένεια, τη διάγνωση και την αντιμετώπισή τους.

*Λέξεις-κλειδιά: συστρόφη παραωθηκικής κύστης, οξεία κοιλία, αιτιοπαθογένεια, διάγνωση, αντιμετώπιση.*

### Αλληλογραφία:

Ιωάννης Κ. Θανάσας  
Επιμελητής Β' Μαιευτικής – Γυναικολογίας  
Συνοικισμός Αγίας Τριάδας 3  
42100 Τρίκαλα  
Τηλ.: 2431029103 / 6944766469  
E – Mail: thanasag@hotmail.com

Υποβλήθηκε: 8/10/08

Αναθεωρημένη έγινε δεκτή: 29/11/08

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα νεοπλάσματα των σαλπίνγων είναι σπάνια. Διακρίνονται στους καλοήθεις όγκους και τον καρκίνο των σαλπίνγων ο οποίος είναι ο πιο σπάνιος γυναικολογικός καρκίνος<sup>1</sup> (πίνακας 1). Οι παρασαλπγγικές ή παραωθηκικές κύστεις υπολογίζεται ότι αφορούν περίπου στο 10% των εξαρτηματικών όγκων και εμφανίζονται συνηθέστερα ανάμεσα στην 3η με 4η δεκαετία της ζωής.<sup>2</sup> Η αιτιοπαθογένειά τους δεν έχει απόλυτα διευκρινισθεί και πιθανολογείται ότι είναι εμβρυολογικής προέλευσης. Η διάγνωση είναι δύσκολη και συνήθως αποτελούν τυχαίο χειρουργικό εύρημα

χωρίς ιδιαίτερη κλινική σημασία. Σε σπάνιες περιπτώσεις η συστροφή τους μπορεί να προκαλέσει οξύ χειρουργικό επεισόδιο.

Στο παρόν άρθρο μετά την περιγραφή του περιστατικού επιχειρείται μια σύντομη ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, αναφορικά κυρίως με την αιτιοπαθογένεια, τη διάγνωση και την αντιμετώπιση των παρασαλπγγικών κύστεων.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Η περιγραφή της περίπτωσης αφορά σε νεαρή άτοκο ασθενή ηλικίας 19 ετών η οποία παραπέμφθηκε από το τμήμα επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου μας στο εξωτερικό ιατρείο της κλινικής μας με συμπτωματολογία οξείας κοιλίας. Από μια ώρα περίπου αναφέρει αιφνίδια έναρξη έντονου κοιλιακού άλγους εντοπιζόμενο κυρίως στον αριστερό λαγόνιο βόθρο με επέκταση στην κάτω κοιλία και συνοδευόμενο από πολλαπλούς εμέτους. Η ασθενής ήταν απύρετη, αιμοδυναμικά σταθερή. Το ατομικό και κληρονομικό ιστορικό ήταν χωρίς παθολογική σημασία. Αναφέρθηκε έναρξη σεξουαλικής ζωής προ τριετίας χωρίς επεισόδια κολπίτιδων ή πυελικών φλεγμονών. Δεν αναφέρθηκε άλλη γνωστή προηγούμενη πάθηση του γεννητικού συστήματος, ενώ από την ίδια διαβεβαιώθηκε ότι η σημερινή αποτελεί την πρώτη της επίσκεψη στο γυναικολόγο. Κατά την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε διάχυτος κοιλιακός πόνος με σύσπαση και έντονο το σημείο της αναπηδώσας ευαισθησίας στην κάτω κοιλία και ιδιαίτερα στον αριστερό λαγόνιο βόθρο. Η αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση ήταν δυσχερής λόγω μη συνεργασίας της ασθενούς. Με το διακολπικό υπερηχογράφημα διαπιστώθηκε η παρουσία στην ανατομική θέση της αριστερής ωοθήκης λεπτοτοιχωματικού κυστικού σχηματισμού μεγίστης διαμέτρου περίπου 7 εκατοστά με σαφή ομαλά όρια και διαυγές περιεχόμενο χωρίς την παρουσία συμπαγών στοιχείων. Από τον επείγον εργαστηριακό έλεγχο: Ht 37.3%, Hb 12.4 gr/dl, PLT  $215 \times 10^3$ /ml, WBC  $17.1 \times 10^3$ /ml, NEUT 84%, TKE 67, CRP +++++/++++. Το test κύησης ήταν αρνητικό. Ο βιοχημικός έλεγχος και η γενική εξέταση των ούρων ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Η άμεση χορήγηση αντιβιοτικών και αναλγητικών φαρμάκων δεν βελτίωσαν την κλινική εικόνα. Λίγο αργότερα η ασθενής με πιθανή προεγχειρητική διάγνωση «συστραφείσα κύστη ωοθήκης» οδηγήθηκε στο χει-

ρουργείο. Διεγχειρητικά διαπιστώθηκε συστροφή ευμεγέθους ορώδους παρασαλπγγικής κύστης αριστερά με δευτερογενή μεμονωμένη συστροφή της σύστοιχης σάλπιγγας χωρίς τη συμμετοχή της ομόπλευρης ωοθήκης (εικόνα 1) και υποβλήθηκε σε σαλπγγεκτομία. Ο ποσοτικός προσδιορισμός του Ca 125 και των άλλων βιολογικών δεικτών την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Μετά από ομαλή μετεγχειρητική πορεία την 4<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας η ασθενής εξήλθε από την κλινική μας με αγωγή και οδηγία για επανεξέταση στο τακτικό εξωτερικό ιατρείο.

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αν και στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις ανάπτυξης όγκων οριακής κακοήθειας ή διηθητικά αδενοκαρκινώματα στο εσωτερικό του τοιχώματος των παρασαλπγγικών κύστεων, αυτές κατά κανόνα αποτελούν σπάνια ασυμπτωματικά νεοπλασμάτα των σαλπίγγων, χαμηλής δυνητικής κακοήθειας και καλής πρόγνωσης.<sup>3</sup> Η συστροφή παρασαλπγγικής κύστης συνοδευόμενη από δευτερογενή μεμονωμένη συστροφή της σύστοιχης σάλπιγγας (δική μας περίπτωση) είναι μια σπάνια νοσολογική οντότητα η οποία συνήθως αφορά σε ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας,<sup>4</sup> και σπανιότερα στον παιδιατρικό πληθυσμό.<sup>5</sup>

Οι παραωοθηκικές ή παρασαλπγγικές κύστες, αν και δεν έχουν μελετηθεί αρκετά και δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητή η αιτιοπαθογένεια και η παθοφυσιολογία τους πιθανολογείται ότι είναι εμβρυολογικής προέλευσης και αντιπροσωπεύουν υπολείμματα του παραμεσονεφρικού ή μεσονεφρικού πόρου.<sup>6</sup> Επιπλέον, έχει καλά τεκμηριωθεί η συσχέτιση προγεννητικής έκθεσης σε διεθυστιλβεστρόλη (DES) με ανωμαλίες στη δομή προέλευσης των πόρων του Muller. Με παλαιότερη πειραματική μελέτη σε μοντέλο ποντικού ο Haney και οι συνεργάτες του εκθέτοντας τα πειραματόζωα σε DES in utero και αναλύοντας τα αποτελέσματα των ερευνών τους διαπίστωσαν επίμονα μεσονεφρικά υπολείμματα στα ενήλικα θήλεα ποντίκια.<sup>7</sup> Οι παραωοθηκικές κύστες αν και συνήθως δεν προκαλούν συμπτώματα σε σπάνιες περιπτώσεις μιμούμενες τις ωοθηκικές είναι δυνατό να υποστούν εσωτερική αιμορραγία από ρήξη ή να συστραφούν (δική μας περίπτωση). Η μεμονωμένη συστροφή των σαλπίγγων χωρίς την μονόπλευρη ωοθηκική συμμετοχή μπορεί να σχετίζεται και με άλλες παθολογικές καταστάσεις, όπως με υδρόσαλπγγα, αιματοσαλπγγα, πυε-



λική συμφόρηση, προηγούμενη σαλπγγική επέμβαση και άλλες εξαρτηματικές αλλαγές ή ακόμη μπορεί να συμβεί και σε μια κατά τα άλλα φυσιολογική σάλπιγγα ή και σπανιότερα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.<sup>8,9</sup>

Η προεγχειρητική διάγνωση είναι δύσκολη. Οι παρασαλπγγικές κύστες συνήθως είναι ασυμπτωματικές και αποτελούν τυχαίο χειρουργικό εύρημα χωρίς ιδιαίτερη κλινική σημασία. Σε σπάνιες περιπτώσεις (δική μας περίπτωση) η συστροφή τους μπορεί να προκαλέσει οξύ χειρουργικό επεισόδιο και να δημιουργήσει διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα από άλλες παθολογικές καταστάσεις που προκoλούν εξαρτηματικό πόνο.<sup>10</sup> Η βοήθεια που προσφέρει στην διάγνωση η αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση είναι μικρή, διότι δεν μπορεί να διαχωρίσει τις παραωθηθικές από τις αληθινά ωθηθικές κύστες. Μεγαλύτερη βοήθεια είναι δυνατόν να προσφέρουν οι σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι, όπως το υπερηχογράφημα και η μαγνητική τομογραφία. Με παλαιότερη μελέτη ο Kim και οι συνεργάτες του υποστήριζαν ότι οι περισσότεροι ασθενείς με παραωθηθικές κύστες έχουν μια διαχωρισμένη φυσιολογική ομόπλευρη ωθήκη η οποία εύκολα μπορεί να ανιχνευτεί με τη χρήση της διακοιλιακής υπερηχογραφίας.<sup>11</sup> Μεταγενέστερα, ο Barloon και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα των ερευνών τους κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι παρασαλπγγικές κύστες είναι δύσκολο να διαγνωσθούν προεγχειρητικά τόσο με το διακοιλιακό, όσο και με το διακολπικό υπερηχογράφημα. Η στενή εγγύτητα μιας παραωθηθικής κύστης στην ωθήκη δεν μπορεί να διαφοροποιηθεί αξιόπιστα από μια ωθηθική κυστική μάζα.<sup>12</sup> Πρόσφατα, ο Savelli και οι συνεργάτες του αναλύοντας αναδρομικά τα αποτελέσματα της μελέτης τους που περιελάμβανε 50 ασθενείς ηλικίας 14 έως 68 ετών με χειρουργικά αποδεδειγμένη παραωθηθική κύστη διαπίστωσαν ότι όλες οι κύστες είχαν σωστά διαγνωσθεί ως παραωθηθικές προεγχειρητικά με τη χρήση της διακολπικής υπερηχογραφίας (B – mode and Power – Doppler IVS). Επιπλέον, έδειξαν ότι οι παραωθηθικές κύστες μπορούν να επιδείξουν ένα ευρύ φάσμα υπερηχογραφικών χαρακτηριστικών με τις μονόχωρες απλές κύστες (δική μας περίπτωση) να αποτελούν την πλειονότητα των περιπτώσεων (66%). Στο 4% των περιπτώσεων οι κύστες ήταν πολύχωρες και στο υπόλοιπο 30% χαρακτηρίζονταν από την παρουσία θηλοειδών προσεκβολών από το κυστικό τοίχωμα που συνηγορούν για όγκο οριακής κακοήθειας.<sup>13</sup> Σε αντί-

θεση με τον υπερηχογραφικό έλεγχο τα απεικονιστικά ευρήματα του μαγνητικού συντονισμού (MRI) στις παραωθηθικές κύστες μέχρι σήμερα δεν έχουν ανακοινωθεί. Η δυνατότητα απεικόνισης φυσιολογικής ομόπλευρης ωθήκης διαχωρισμένη από την εξαρτηματική κύστη ίσως αποτελέσει μελλοντικά ένα σημαντικό απεικονιστικό εύρημα στην διάγνωση των παρασαλπγγικών κύστεων.<sup>14</sup>

Η διάγνωση των παραωθηθικών κύστεων τίθεται εύκολα στο χειρουργείο. Διεγχειρητικά είναι εμφανής η μη συμμετοχή της ομόπλευρης ωθήκης στη νεοπλασία και η χαρακτηριστική διαγραφή της σύστοιχης σάλπιγγας στην εξωτερική επιφάνεια του τοιχώματος της κύστης (δική μας περίπτωση – εικόνα 1). Η άμεση διάγνωση και η έγκαιρη χειρουργική παρέμβαση (λαπαροσκόπηση, λαπαροτομία) είναι πρωταρχικής σημασίας στη διάσωση των σαλπγγων και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μείωσης της γονιμότητας μετά τη συστροφή εξαρτήματος σε νέα κορίτσια.<sup>15</sup> Παρόλο που η λαπαροσκόπηση παρέχει εκτός από την επιβεβαίωση της διάγνωσης και ασφαλή χειρουργική θεραπεία ακόμη και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης,<sup>16</sup> πολλοί προτείνουν ανοικτή λαπαροτομία και αφαίρεση του συστραφέντος εξαρτήματος. Πρόσφατα, ο Ogburn και οι συνεργάτες του στην αναδρομική μελέτη τους που περιελάμβανε 68 περιπτώσεις συστροφής εξαρτήματος για μια περίοδο πάνω από 11 χρόνια διαπίστωσαν ότι παρόλο που τα στοιχεία ενισχύουν την συντηρητική λαπαροσκοπική αντιμετώπιση με ωθηθική διατήρηση, οι περισσότερες ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με ανοικτή λαπαροτομία και αφαίρεση του επηρεασμένου εξαρτήματος.<sup>17</sup> Άλλοι, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για περιπτώσεις νεαρών κοριτσιών προτείνουν την άμεση ανάταξη της συστραφείσας σάλπιγγας με αφαίρεση ή μη της κύστης και μετεγχειρητική παρακολούθηση της λειτουργικότητας του επηρεασμένου εξαρτήματος.<sup>18</sup> Αντίθετα, η υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη αναρρόφηση του κυστικού περιεχομένου δε φαίνεται να είναι αποτελεσματική λόγω του υψηλού ποσοστού υποτροπών,<sup>19</sup> αλλά και του σοβαρού κινδύνου μετεγχειρητικής διασποράς καρκινικών κυττάρων σε περίπτωση κακοήθειας.<sup>20</sup>

Συμπερασματικά, παρόλο που η δευτερογενής μεμονωμένη συστροφή σάλπιγγας με παραωθηθική κύστη είναι εξαιρετικά σπάνια, ωστόσο θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση της οξείας κοιλίας σε γυναίκες κυρίως αναπαραγωγικής ηλικίας.

Η έγκαιρη χειρουργική παρέμβαση μειώνει αναμφισβήτητα τη νοσηρότητα και θνησιμότητα και ενδεχομένως επιτρέπει και τη διατήρηση της συστραφείσας σάλπιγγας ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο μείωσης της γονιμότητας αυτών των γυναικών.

### Πίνακας 1. Νεοπλάσματα των σαλπίγγων.

#### I. ΚΑΛΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

##### α. Κυστικοί όγκοι

- κύστεις Morgani
- παρασαλπιγγικές κύστεις
- κύστη του Walthard

##### β. Επιθηλιακοί όγκοι

- αδενώματα
- πολύποδες

##### γ. Αδενωματοειδείς όγκοι

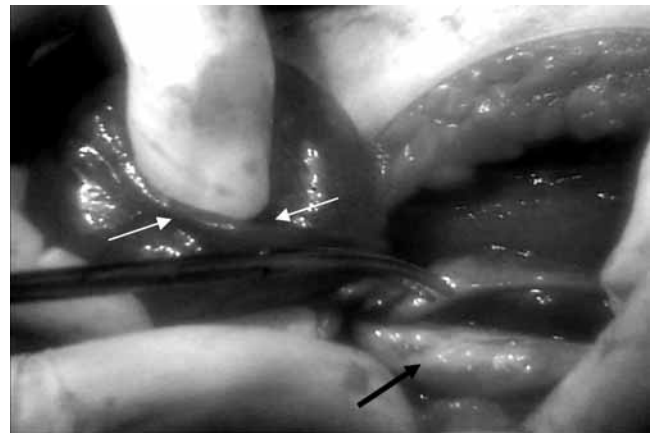
- καλόηθες μεσοθηλίωμα

##### δ. Άλλοι καλοήθεις σαλπιγγικοί και παρασαλπιγγικοί όγκοι

- ινομώματα
- τερατώματα
- όγκοι από τον πόρο του Wolff

#### II. ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

##### Καρκίνωμα των σαλπίγγων



**Εικόνα 1.** Συστραφείσα παρασαλπιγγική κύστη με δευτερογενή μεμονωμένη συστροφή της σύστοιχης σάλπιγγας (δική μας περίπτωση). Είναι εμφανής η αιμορραγική διήθηση και η ισχαιμική νέκρωση της σάλπιγγας στη βάση της, η μη συμμετοχή στην εξεργασία της ομόπλευρης ωοθήκης (μαύρο βέλος), καθώς και η χαρακτηριστική διαγραφή της σύστοιχης σάλπιγγας στην εξωτερική επιφάνεια του τοιχώματος της κύστης (άσπρα βέλη).

#### SUMMARY

#### **TORSION PARAOVARIAN CYST. A RARE CAUSE OF ACUTE ABDOMEN IN GYNAECOLOGY**

*Ioannis Thanasas, Alexandra Zahaki, Maria Mpeza, Maria Boursiani, Haralampos Dritsas, Sofia Tsantila, Stavros Kravvaritis, Anastasia Fouka*

*Department of Obstetrics & Gynecology of General Hospital in Lamia*

The paratubal or paraovarian cysts are rare neoplasms of the salpinx, of low malignancy and good prognosis. This presentation concerns a nulliparous patient of reproductive age which is admitted to our outpatient department with sings of acute abdomen. During ultrasonography, a cyst mass with benign characteristics was revealed in the anatomical position of the left ovary. After the administration of antibiotics and antalgics the general condition of the patient was not improving, which led to the decision for exploratory laparotomy with the most possible diagnosis being the presence of an ovarian cyst. The operation revealed a twisting of a large serum – filled paraovarian cyst with a secondary single twisting of the salpinx, without the participation of the homolateral ovary. A salpingectomy is being performed. Postoperatively, the quantitative measurements of a Ca 125 and the other biological markers are within normal range. After 4 days of hospitalization and in good postoperative condition,

the patient is dismissed. In this article, after the case presentation, a brief review of the paraovarian cysts is attempted, according to the recent bibliographical data, regarding their pathogenesis, diagnosis and treatment.

**Keywords :** *Torsion paraovarian cyst, acute abdomen, pathogenesis, diagnosis, treatment*

**Correspondence:** *Ioannis Thanassas,*

*Synoikismos Agias Triadas 3, 42100 Trikala, Thessalia, Greece*

*Tel.: +302431029103 / +306944766469, E-Mail: thanasasg@hotmail.com*

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127: 73 – 79.
2. Macarthur M, Mahomed AA. Laparoscopy in the diagnosis and management of a complicated paraovarian cyst. *Surg Endosc* 2003; 17: 1676 – 1677.
3. Λώλης ΔΕ. Καλοήθεις και κακοήθεις όγκοι των σαλπίγγων. *Γυναικολογία και Μαιευτική*, τόμος Α, 2<sup>η</sup> έκδοση Εκδόσεις Παρισιάνου 2004: 391 – 397.
4. Puri M, Jain K, Negi R. Torsion of para – ovarian cyst: a cause of acute abdomen. *Indian J Med Sci* 2003; 57: 361 – 362.
5. Abad P, Obradors J, Ortuno P, Ametller E, Jimenez E. Torsion of paraovarian cyst in pediatrics. *Cir Pediatr* 2005; 18: 46 – 48.
6. Vlahakis – Miliaras E, Miliaras D, Koutsonis S, Miliaras S, Spyridakis I, Papadopoulos MS. Paratubal cysts in young females as an incidental finding in laparotomies performed for right lower quadrant abdominal pain. *Inter J Pediatr Surgery* 1998; 13: 141 – 142.
7. Haney AF, Newbold RR, Fetter BF, McLachlan JA. Paraovarian cysts associated with prenatal diethylstilbestrol exposure. Comparison of the human with a mouse model. *Am J Pathol* 1986; 124: 405 – 411.
8. Antoniou N, Varras M, Akrivis C, Kitsiou E, Stefanaki S, Salamalekis E. Isolated torsion of the fallopian tube: a case report and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31: 235 – 238.
9. Phupong V, Intharasakda P. Twisted fallopian tube in pregnancy: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth* 2001; 1: 5.
10. Chauhan S, Blacker C. Paratubal cyst: a case report. *WV Med J* 2005; 101: 176.
11. Kim JS, Woo SK, Suh SJ, Morettin LB. Sonographic diagnosis of paraovarian cysts: value detecting a separate ipsilateral ovary. *Am J Roentgen* 1995; 164: 1441 – 1444.
12. Barloon TJ, Brown BP, Abu – Yousef MM, Warnock NG. Paraovarian and paratubal cysts: preoperative diagnosis using transabdominal and transvaginal sonography. *J Clin Ultrasound* 1996; 24: 117 – 122.
13. Savelli L, Ghi T, De Iaco P, Ceccaroni M, Venturoli S, Cacciatore B. Paraovarian/paratubal cysts: comparison of transvaginal sonographic and pathological findings to establish diagnostic criteria. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 330 – 334.
14. Kishimoto K, Ito K, Awaya H, Matsunaga N, Outwater EK, Siegelman ES. Paraovarian cyst: MR imaging features. *Abdom Imaging* 2002; 27: 685 – 689.
15. Emonts M, Doornewaard H, Admiraal JC. Adnexal torsion in very young girls: diagnostic pitfalls. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116: 207 – 210.
16. Bouguizane S, Bibi H, Farhat Y, Dhifallah S, Darraji F, Hidar S, Lassoued L, Chaieb A, Khairi H. Adnexal torsion: a report of 135 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003; 32: 535 – 540.
17. Ogburn T, Wurzel J, Espey E, Espey D. Adnexal torsion: experience at a single university center. *J Reprod Med* 2005; 50: 591 – 594.
18. Shukunami K, Nishijima K, Orisaka M, Kotsuji F. Recanalization of a fallopian tube after detorsion of twisted adnexa: report of a case with follow – up by repeat hysterosalpingography. *J Reprod Med* 2004; 49: 756 – 758.
19. Petrovic N, Arko D, Lovrec VG, Takac I. Ultrasound guided aspiration in pathological adnexal processes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 104: 52 – 57.
20. Fujii T, Kozuma S, Kikuchi A, Hanada N, Salamaki K, Yasugi T, Yamada M, Taketani Y. Paraovarian cystadenoma: sonographic features associated with magnetic resonance and histopathologic findings. *J Clin Ultrasound* 2004; 32: 149 – 153.

# Μυστικά και παγίδες κατά τη διάγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων

Από τη σκοπιά της πρωτοβάθμιας ιατρικής φροντίδας

## Καρόγιαννης Κωνσταντίνος

Καρδιολόγος  
Δρ Πανεπιστημίου Αθηνών

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφονται τα προβλήματα στη διάγνωση και στη διαφορική διάγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ), που παρουσιάζονται συχνά με άτυπη κλινική και ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα, γεγονός που ερμηνεύεται με την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου. Παρέχονται επίσης ορισμένες διαγνωστικές «κλειδές» προς διευκόλυνση του έργου του γιατρού της πρωτοβάθμιας φροντίδας, ώστε να μην καθυστερήσει η διάγνωση και να έχει ο ασθενής τη μεγαλύτερη δυνατή ωφέλεια από την έγκαιρη εφαρμογή των σύγχρονων θεραπειών επαναγγείωσης.

*Λέξεις κλειδιά: ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, διαφορική διάγνωση, επαναγγείωση.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) εξακολουθεί, ως γνωστόν, να αποτελεί πραγματική μάστιγα για τις ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες κοινωνίες, ενώ η έλλειψη αισιοδοξίας για τον μελλοντικό επιπολασμό της νόσου δεν είναι αβάσιμη, λόγω του γηράσκοντος πληθυσμού και της ενσκήπτουσας επιδημίας του μεταβολικού συνδρόμου<sup>1</sup>.

Τα καλά νέα είναι η σημαντική μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από τη ΣΝ. Αυτό οφείλεται αφενός στα σύγχρονα φάρμακα (στατίνες, a-MEA, b-blockers), που χορηγούνται για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της νόσου, αφετέρου στις σύγχρονες επαναστατικές μεθόδους επαναγγείωσης (θρομβόλυση και αγγειοπλαστική), οι οποίες προορίζονται κατ'εξοχήν για την αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ). Σε αυτά περιλαμβάνονται: η ασταθής στηθάγχη (UA)\*, το έμφραγμα με ανύψωση του ST (STEMI)\*\* και το έμφραγμα χωρίς ανύψωση του ST (NSTEMI)\*\*\*. Για να αξιοποιηθούν όμως οι θεραπείες επαναγγείωσης προς όφελος του τεράστιου αριθμού των ασθενών με ΟΣΣ, είναι ανάγκη να αναπτυχθούν οργανωμένα καρδιολογικά κέντρα με επαρκή χωροταξική κατανομή, κατάλληλο προσωπικό και παράλληλα να

### Αλληλογραφία:

Καρόγιαννης Κωνσταντίνος  
Αγίου Ανδρέου 6, 26223 Πάτρα  
Τηλ: 2610 224864, Fax: 2610 224864  
e-mail: KKaroyannis@gmail.com

\* UA:unstable angina, \*\* STEMI:ST-elevation myocardial infarction,

\*\*\* NSTEMI:non-ST-elevation myocardial infarction



εξασφαλιστεί η ταχεία διακομιδή των ασθενών στο Νοσοκομείο, με δυνατότητα μάλιστα παροχής ουσιαστικής βοήθειας εντός του ασθενοφόρου.

Τα παραπάνω ασφαλώς εμπίπτουν στην αρμοδιότητα της πολιτείας (υγειονομική πολιτική). Όμως, ένα μεγάλο μέρος της ευθύνης αναλογεί στο γιατρό και ιδιαίτερα της πρωτοβάθμιας φροντίδας, που πρέπει χωρίς καθυστέρηση να θέσει τη διάγνωση του ΟΣΣ. Η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης είναι προφανής, αν ληφθεί υπόψη, ότι μέσα σε 2 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων ο ασθενής πρέπει να έχει περάσει το κατώφλι της Μονάδας Εμφραγμάτων (θρομβόλυση) ή προτιμότερο του αιμοδυναμικού εργαστηρίου (αγγειοπλαστική) για να έχει τα καλύτερα αποτελέσματα<sup>1</sup>.

Όταν παρουσιάζεται ένας ασθενής με πόνο στο στήθος και επηρεασμένα τα ζωτικά σημεία, ο γιατρός πρέπει να προβεί σε άμεση λήψη ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Η σαφής ανάσπαση του διαστήματος ST σε δύο ή περισσότερες διαδοχικές απαγωγές σε συνδυασμό με τον πόνο οφείλονται κατά κανόνα σε οξύ διατοίχωματικό έμφραγμα του μυοκαρδίου (STEMI). Αφού εξασφαλιστεί ανοιχτή φλεβική οδός, χορηγηθεί ασπιρίνη (500mg), οξυγόνο, αν χρειασθεί, και αναλγησία ο ασθενής διακομίζεται επείγοντως στο Νοσοκομείο. Είναι ο κλασικός υποψήφιος για πρωτογενή αγγειοπλαστική.

Όμως η εικόνα δεν είναι πάντοτε τυπική και ο γιατρός πρέπει να λάβει υπόψη του μια σειρά παθολογικών καταστάσεων καρδιολογικών (μη στεφανιαίων) και μη καρδιολογικών, που παρουσιάζονται με ανάλογη κλινική εικόνα και ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) ισχαιμικού τύπου. Οι καταστάσεις αυτές, που μπορεί να είναι επείγουσες αλλά και μη επείγουσες, καθώς και τα βασικά στοιχεία που τις διαφοροποιούν από τα ΟΣΣ περιγράφονται κατωτέρω.

## ΕΠΕΙΓΟΥΣΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

### Οξεία περικαρδίτις (ΟΠ)

Το μεγαλύτερο ποσοστό της ΟΠ είναι ιογενούς ή ιδιοπαθούς αιτιολογίας. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς προσέρχονται με πόνο στο στήθος, που ακτινοβολεί στη ράχη, στον αυχένα και στους ώμους. Σε αντίθεση με το ΟΣΣ, ο πόνος επιτείνεται κατά την εισπνοή και ανακουφίζεται, όταν ο ασθενής ανεγείρεται και κάμπει τον κορμό προς τα εμπρός. Σε ποσοστό 25-40% εμφανίζεται δύσπνοια, στο 17% πυρετός και στο 85% διαπιστώνεται τριβή σε κάποιο σημείο του θώρακος. Σπανιότερα, όταν υπάρχει συμπίεση από συλλογή

μεγάλης ποσότητας υγρού στην κοιλότητα του περικαρδίου, παρατηρείται διάταση των σφαγίτιδων, ταχυκαρδία και υπόταση. Το κλασικό ΗΚΓ εμφανίζει, στην αρχική τουλάχιστον φάση, διάχυτες ανασπάσεις του ST με το κοίλο προς τα άνω χωρίς κατοπτρικές μεταβολές του ST (π.χ. σημειώνεται ανάσπαση του ST τόσο στην απαγωγή I όσο και στην III). Χαρακτηριστική είναι η πτώση του διαστήματος PR στο 50% των περιπτώσεων<sup>2</sup>. Δεν υπάρχουν κύματα Q εκτός αν συνυπάρχει μυοκαρδίτις (μυοπερικαρδίτις). Οι περιπτώσεις αυτές, όταν μάλιστα οι ανυψώσεις του ST αφορούν ορισμένη ανατομική περιοχή της καρδιάς, μπορεί να οδηγήσουν σε εσφαλμένη διάγνωση STEMI.

Το υπερηχοκαρδιογράφημα, που κατά κανόνα είναι διαθέσιμο στους καρδιολόγους της πρωτοβάθμιας φροντίδας και η ακτινογραφία θώρακος (Κέντρα Υγείας) βοηθούν διαγνωστικά. Επίσης πρέπει να εξετάζεται το προφίλ του στεφανιαίου κινδύνου του ασθενούς, όταν τίθεται θέμα διαφορικής διάγνωσης μεταξύ ΟΠ και ΟΣΣ. Τούτο αναμένεται χαμηλότερο σε περιπτώσεις οξείας περικαρδίτιδας.

### Πνευμονική εμβολή (ΠΕ)

Η επίσημη πνευμονική εμβολή (μαζική και υπομαζική) προκαλεί βαριά κλινική εικόνα, που κυριαρχείται από έντονη και οξείως εμφανιζόμενη δύσπνοια και πόνο στο στήθος πλευριτικού τύπου στο πλείστο των περιπτώσεων. Λιγότερο συχνά παρατηρείται βήχας και σπανιότερα αιμόπτυση, σταθερά δε ταχυκαρδία και υπόταση.

Η εικόνα του ΗΚΓ/τος δεν είναι συνήθως τυπική. Επικρατούν μη ειδικές διαταραχές του ST, ανεστραμμένα T και μεταβολές συμβατές με strain της δεξιάς κοιλίας. Ο τύπος του ΗΚΓ/τος με πνευμονικά P,S1S2S3 και S1Q3T3, χαμηλά δυναμικά και ωρολογιακή στροφή του ÂQRS, θεωρείται ειδικός για την ΠΕ με μικρή όμως ευαισθησία. Ειδικότερα τα ανεστραμμένα T στις απαγωγές III και V1 διαφοροποιούν την ΠΕ από το ΟΣΣ, όπου παρουσιάζονται σε ποσοστό 1%, ενώ στην πρώτη σε ποσοστό 88% των περιπτώσεων<sup>3</sup>. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες η διαπίστωση ανεστραμμένων T στις προκάρδιες απαγωγές (V1-V4) είναι το πιο συχνό εύρημα στη μαζική ΠΕ<sup>4</sup>.

Όταν λοιπόν ο ασθενής παρουσιάζεται με βαριά κλινική εικόνα κυριαρχούμενη από δύσπνοια, θωρακικό άλγος, ταχυκαρδία και υπόταση, ενώ τα ευρήματα από την εξέταση των πνευμόνων είναι πτωχά και τα ΗΚΓ/κά ευρήματα μη ειδικά, η διαγνωστική σκέψη



πρέπει να προσανατολίζεται στην ΠΕ. Πολύ περισσότερο αν το ΗΚΓ εμφανίζει εικόνα κατώτερου εμφράγματος από τις κλασικές απαγωγές και προσθιοδιαφραγματικού εμφράγματος από τις προκάρδιες. Η διάγνωση ενισχύεται αν υπάρχει στο ιστορικό παρατεταμένη κατάκλιση, χειρουργική επέμβαση, πολύωρο αεροπορικό ταξίδι σε περιορισμένη θέση, κυρίως δε αν διαπιστωθεί θρομβοφλεβίτις των κάτω άκρων από τη φυσική εξέταση. Η μέτρηση του οξυγόνου (pulse oxymetry), οι υπέρηχοι (διάταση της δεξιάς κοιλίας) και η ακτινογραφία θώρακος (ατελεκτασία, πνευμονική διήθηση) μπορούν να συνεισφέρουν στη διάγνωση.

Επί σοβαρής υποψίας ΠΕ συνιστάται άμεση χορήγηση ενδοφλέβιας ηπαρίνης (80IU/kg σωμα.β.) υπό μορφήν βόλου και στη συνέχεια συνεχής έγχυση με ρυθμό 18IU/kg/hr ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους υποδορίως εφ'άπαξ (Fondaparinux 5-10mg). Χορηγείται παράλληλα οξυγόνο και ο ασθενής διακομίζεται στο Νοσοκομείο.

#### Διαχωρισμός θωρακικής αορτής (ΔΘΑ)

Ο διαχωρισμός της θωρακικής αορτής οφείλεται σε ανάπτυξη ενδοτοιχωματικού αιματώματος κατόπιν ρήξεως του έσω χιτώνα αυτής. Εμφανίζεται με αιφνίδιο και σφοδρό πόνο στο στήθος με την ύψιστη ένταση κατά την έναρξή του και μπορεί να επεκτείνεται κατά μήκος της αορτής. Ο πόνος στο στήθος είναι το πιο συχνό σύμπτωμα (90%) κατά την εξέταση του ασθενούς. Ποσοστό 49% παρουσιάζει υπέρταση, 28% διαστολικό φύσημα αορτής και 31% έλλειψη σφύξεων (ενίοτε διαλείπουσα) ή διαφορά αρτηριακής πίεσης στα κάτω άκρα. Τέλος σε 17% εμφανίζονται εστιακές νευρολογικές διαταραχές. Επίσης, είναι δυνατή η ανεύρεση παραπληγίας οφειλόμενης στη διακοπή της αιμάτωσης του νωτιαίου μυελού (επέκταση του διαχωρισμού περιφερικά)<sup>5</sup>. Το ΗΚΓ άλλοτε είναι φυσιολογικό, άλλοτε παρουσιάζει μη ειδικές αλλοιώσεις, σπάνια δε εικόνα STEMI (διαχωρισμός στεφανιαίων αρτηριών). Τα τελευταία χρόνια αυξάνουν οι ενδείξεις ότι ισχαιμικές αλλοιώσεις αποδιδόμενες σε NSTEMI μπορεί να είναι συνήθεις στο διαχωρισμό της θωρακικής αορτής<sup>6</sup>. Άραγε, πρέπει να υπάρχει υψηλή υποψία σε περιπτώσεις με κλινικά και ΗΚΓ/κά ευρήματα NSTEMI και να αναζητούνται πρόσθετα σημεία διαχωρισμού της αορτής, όπως απουσία σφύξεων, διαστολικό φύσημα αορτής, νευρολογικά σημεία κ.λπ. Η ακτινογραφία θώρακος και οι υπέρηχοι μπορεί να συμβάλλουν στη διάγνωση του ΔΘΑ. Ο αποκλεισμός του ΔΘΑ έχει μεγάλη

πρακτική σημασία, γιατί τα χορηγούμενα από την αρχή αντιαμοπεταλιακά και αντιθρομβωτικά φάρμακα στα ΟΣΣ μπορεί να αποβούν μοιραία στο διαχωρισμό της αορτής (επιδείνωση αιμορραγίας).

#### Σύνδρομο Tako-Tsubo

Η καινοφανής αυτή οντότητα συνίσταται σε παροδική διάταση της περιοχής της κορυφής της αριστερής κοιλίας (διατατική μυοκαρδιοπάθεια) με αντισταθμιστική υπερσυσπαστικότητα των βασικών τμημάτων αυτής.

Εμφανίζεται συνήθως σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας με πόνο στο στήθος και ΗΚΓ/κές αλλοιώσεις οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (STEMI)<sup>19</sup>. Σε μερικές συνήθως εβδομάδες η κατάσταση αποκαθίσταται.

Η στεφανιογραφία στην οξεία φάση δεν αποκαλύπτει αξιόλογη παθολογία των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών και η νόσος έχει αποδοθεί σε προηγηθέν έντονο σωματικό ή ψυχικό stress (θυμίζει την μυοκαρδιοπάθεια εκ κατεχολαμινών). Οποσδήποτε, η ακριβής αιτιολογία παραμένει αδιευκρίνιστη<sup>7</sup>. Ενδιαφέρουσα είναι η βασίμως υποστηριζόμενη άποψη ορισμένων ερευνητών<sup>8</sup>, ότι πρόκειται για μια παραλλαγή ΟΣΣ, όπου ο αναπτυσσόμενος θρόμβος στον πρόσθιο κατιόντα (που αρδεύει την περιοχή της κορυφής της αριστερής κοιλίας) λύεται αυτόματα πριν επέλθει νέκρωση του μυοκαρδίου, καταλείποντας μόνο μια παροδική καταπληξία (stunned myocardium), η οποία αποκαθίσταται βαθμιαία, εξού και η καλή πρόγνωση. Η αντιμετώπιση από τον γιατρό δεν διαφέρει εκείνης του ΟΣΣ. Στο Νοσοκομείο εναπόκειται η περαιτέρω διερεύνηση (στεφανιογραφία, ενδοστεφανιαίοι υπέρηχοι κ.λπ.).

#### Αυτόματος πνευμοθώρακας (ΑΠ)

Ο αυτόματος πνευμοθώρακας παρουσιάζεται με πόνο στο στήθος και δύσπνοια. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι το κάπνισμα, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ο προηγούμενος πνευμοθώρακας και οι απότομες μεταβολές στη βαρομετρική πίεση.

Στον πνευμοθώρακα υπό τάση η αναπνευστική δυσχέρεια είναι έντονη και τα ζωτικά σημεία ασταθή. Η παρεμπόδιση της φλεβικής επιστροφής, λόγω αύξησης της ενδοπλευρικής πίεσης, οδηγεί σε πτώση της καρδιακής παροχής και shock. Πρέπει να εισαχθεί επείγοντως καθετήρας στην κοιλότητα του υπεζωκότα για αποσυμπίεση και να χορηγηθεί οξυγόνο.

Η φυσική εξέταση του θώρακα αποκαλύπτει τυμπανικό ήχο κατά την επίκρουση και αναπνευστική σιγή

κατά την ακρόαση. Το ΗΚΓ δεν εμφανίζει συνήθως διαγνωστικές αλλοιώσεις, ενώ η ακτινογραφία του θώρακος σε όρθια θέση επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Συνιστάται η άμεση διακομιδή στο Νοσοκομείο.

### Αυτόματη ρήξη οισοφάγου

Η αυτόματη ρήξη του οισοφάγου είναι μια σπάνια αλλά συχνά θανατηφόρα αιτία πόνου στο στήθος. Η κλασική κλινική εικόνα συνίσταται σε εμέτους, ισχυρό πόνο στο στήθος και στο επιγάστριο, δύσπνοια, υποδόριο εμφύσημα και ραγδαία κυκλοφορική κατάρρευση (shock). Στο πλείστο των ασθενών η ακτινογραφία θώρακος εμφανίζει πνευμομεσοθωράκιο και υδροπνευμοθώρακα. Όπως και στο διαχωρισμό της θωρακικής αορτης, η εσφαλμένη διάγνωση ΟΣΣ και χορήγηση θρομβολυτικών προκαλεί ταχεία κλινική επιδείνωση.

### Υπαραχνοειδής αιμορραγία (ΥΑ)

Η υπαραχνοειδής αιμορραγία προέρχεται συνήθως από ρήξη συγγενούς αρτηριακού ανευρύσματος του εγκεφάλου και είσοδο αίματος εντός του υπαραχνοειδούς χώρου. Η κλινική εικόνα της ΥΑ διαφέρει από εκείνη των ΟΣΣ. Αρχίζει κατά κανόνα με αιφνίδια και ισχυρή κεφαλαλγία (όπως από κτύπημα της κεφαλής με βαρύ αντικείμενο), ζάλη, λιποθυμία ή απώλεια συνειδήσεως ενώ αργότερα μπορεί να εμφανιστούν και σημεία μηνιγγιτισμού. Ενίοτε όμως το ΗΚΓ εμφανίζει ανάσπαση του ST ή αναστροφή του T και τα ευρήματα αυτά σε συνδυασμό με προηγηθείσα συγκοπτική κρίση μπορεί να παρασύρουν σε διάγνωση ΟΣΣ. Και εδώ η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών και αντιθρομβωτικών φαρμάκων είναι εξαιρετικά επικίνδυνη.

### Πνευμονία

Η πνευμονία, που παρουσιάζεται συχνά με πόνο στο θώρακα σπάνια συγγέεται με το ΟΣΣ αν και σε μερικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα, μπορεί να διαπιστωθούν υποθερμία, ΗΚΓ/κές διαταραχές και αιμοδυναμική αστάθεια. Συνήθως όμως η παρουσία συμπτωμάτων λοίμωξης και παθολογικών ακροαστικών ευρημάτων, όπου δε είναι εφικτό και η ακτινογραφία θώρακος, θέτουν τη διάγνωση της πνευμονίας χωρίς ιδιαίτερη δυσκολία.

Η **οξεία χολοκυστίτις** και η **οξεία παγκρεατίτις** εμφανίζονται ενίοτε με ΗΚΓ/κές αλλοιώσεις ισχαιμικού τύπου, των οποίων ο μηχανισμός πρόκλησης παραμένει αδιευκρίνιστος<sup>9</sup>.

Τέλος, ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται, όταν εμφανιστεί

ασθενής με αναφυλακτικά φαινόμενα οποιασδήποτε αιτιολογίας και πόνο ή δυσφορία στο στήθος. Η πρόκληση ΟΣΣ συνεπεία αλλεργικής αγγειίτιδας των στεφανιαίων αρτηριών (**σύνδρομο Kounis**)<sup>21</sup> είναι δυνατή.

**Η διάγνωση του ΟΣΣ**, όπως γίνεται φανερό, δεν είναι πάντοτε εύκολη υπόθεση και πρέπει να περάσει από μια σειρά παθολογικών καταστάσεων με παρόμοια κλινική εικόνα και ΗΚΓ, οι οποίες και να αποκλεισθούν. Η δυσκολία γίνεται μεγαλύτερη αν ληφθεί υπόψη η κλινική και ΗΚΓ/κή ποικιλομορφία των ΟΣΣ. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για την ασταθή στηθάγχη και το NSTEMI. Πράγματι, υπάρχει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων συχνά άτυπων και ενίοτε παραπλανητικών, που δημιουργεί αμφιβολίες και αβεβαιότητα στο γιατρό που υποδέχεται κατά πρώτον τον ασθενή. Για να γίνει κατανοητή αυτή η ποικιλομορφία του ΟΣΣ, πρέπει να ληφθούν υπόψη τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενούς, όπως είναι: το φύλο, η ηλικία, η ανατομία του αποφραχθέντος αγγείου, το μέγεθος της ισχαιμικής βλάβης, η προϋπάρχουσα ενδεχομένως στεφανιαία νόσος και τυχόν συννοσήσεις. Επίσης και ιδιαίτερα, πρέπει να ληφθεί υπόψη η χρονική φάση της παθοφυσιολογικής εξέλιξης του ΟΣΣ, γιατί, αξίζει να τονισθεί ότι, δεν πρόκειται για στιγμιαίο συμβάν αλλά για διαδικασία που μπορεί να διαρκεί επί ώρες έως και ημέρες και μάλιστα με πιθανά μεσοδιαστήματα κλινικής ηρεμίας. Όπως είναι γνωστό, το ΟΣΣ αρχίζει με τη ρήξη μιας (ή και περισσότερων) ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας, που χαρακτηρίζεται από λεπτό ινώδες περίβλημα, νεκρωτικό πυρήνα (ένδειξη φλεγμονής, που συνοδεύεται από αύξηση της hsCRP στο αίμα και επινέμεται σε ένα βαθμό όλο το στεφανιαίο αγγειακό δίκτυο) και έκκεντρη θέση, χωρίς να προκαλεί απαραίτητα σημαντική απόφραξη του αυλού του αγγείου (έκκεντρη ανάπτυξη με θετική αναδιαμόρφωση του αγγείου)<sup>1,10</sup>. Με τη ρήξη εκρέει υλικό που προσφέρει ισχυρό υπόστρωμα για την ανάπτυξη θρόμβου. Ο θρόμβος μπορεί να απόφραξει μερικώς ή πλήρως τον αυλό του αγγείου.

Σε πολλές περιπτώσεις λύεται αυτόματα συνεπικουρούσης ενδεχομένως και της δράσης των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, που χορηγεί ο γιατρός ή έχει λάβει μόνος του ο ενημερωμένος ασθενής. Η λύση του θρόμβου (debris) μπορεί να προκαλέσει εμβολές σε μικρότερους περιφερικούς κλάδους. Ο δε επισυμβαίνων σε ορισμένες περιπτώσεις σπασμός αυξάνει την ισχαιμική βλάβη. Η παραπάνω παθοφυσιολογική διαδικασία δικαιολογεί τις διακυμάνσεις των κλινικών

εκδηλώσεων και την ασταθή εικόνα του ΟΣΣ.

Κατωτέρω περιγράφονται τα επί μέρους συμπτώματα και σημεία με τα οποία παρουσιάζεται το ΟΣΣ στις ποκίλες κλινικές του εκφάνσεις.

### Συμπτώματα

Ο **πόνος στο στήθος** που συνοδεύεται συχνά από εφίδρωση, ενώ αποτελεί το κυρίαρχο σύμπτωμα του ΟΣΣ, απουσιάζει σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών το οποίο ορισμένοι ερευνητές ανεβάζουν στο 1/3<sup>11</sup> και άλλοι σε υψηλότερο ποσοστό των περιπτώσεων<sup>20</sup>. Καταρχήν, ο πόνος μπορεί να απουσιάζει και να επικρατούν άλλα συμπτώματα του ΟΣΣ. Συμβαίνει όμως να μη γίνεται αντιληπτός από τον ασθενή λόγω της ήπιας έντασής του, της αποκλειστικής του εντόπισης σε σημεία αντανάκλασης ή της συγκάλυψής του από άλλα θορυβώδη συμπτώματα (δύσπνοια, έντονες γαστρεντερικές διαταραχές, shock). Μπορεί ακόμα να συγχέεται με θωρακικά άλγη άλλης αιτιολογίας (ρευματικής ή ορθοπαιδικής), που τυχόν συνυπάρχουν. Μια άλλη τέλος κατηγορία χωρίς πόνο είναι των ασθενών εκείνων με μειωμένη αντιληπτική ικανότητα του πόνου (προχωρημένη ηλικία και επιπλέον υποάρδευση του εγκεφάλου από υπόταση συνεπεία του ΟΣΣ). Στο ίδιο αποτέλεσμα οδηγεί και η βλάβη των αισθητικών νεύρων (διαβητικοί) που άγουν κεντρικά τα ερεθίσματα του πόνου. Ο πόνος απουσιάζει συχνά στους ηλικιωμένους σε σχέση με τα νεότερα άτομα, ενώ επικρατεί αντ' αυτού η δύσπνοια. Οι γυναίκες επίσης είναι λιγότερο πιθανό να παρουσιάζουν αμιγή πόνο στο στήθος σε σχέση με τους άνδρες, αντίθετα παραπονούνται συχνά για δυσφορία στο στήθος ή πόνο/ενόχληση σε απώτερες περιοχές, όπως στη ράχη, στους ώμους και την άνω κοιλία<sup>11</sup>.

Η **δύσπνοια** στο ΟΣΣ απαντά συχνότερα στους ηλικιωμένους, γιατί το επιβαρυσμένο ήδη μυοκάρδιο οδηγείται ευκολότερα σε κάμψη, λόγω της ισχαιμικής βλάβης ή μέσω των αναπτυσσομένων υπερκοιλιακών ταχυαρρυθμιών.

Η **συγκοπτική κρίση** και η **απώλεια συνείδησης** συνοδεύονται σε ορισμένες περιπτώσεις από επιληπτοειδείς σπασμούς οφείλονται συνήθως σε πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό (σύνδρομο Adam's Stokes) και μπορεί να εκληφθούν ως αποτέλεσμα νευρολογικής πάθησης. Απαντούν πιο συχνά τους ηλικιωμένους ασθενείς, λόγω προϋπαρχουσών αλλοιώσεων στο σύστημα παραγωγής και αγωγής του ερεθίσματος. Στους ηλικιωμένους γενικά, η κλινική εικόνα παρουσιάζεται βαρύτερη και πιο συγκεκριμένη. Αυτό οφείλεται αφενός

στη μειονεκτικότητα του καρδιαγγειακού συστήματος και αφετέρου στη συχνή παρουσία συννοσησίων και στην αλληλοεπικάλυψη των συμπτωμάτων. **Ζάλη, αδυναμία, λιποθυμική τάση, αίσθημα παλμών, ναυτία, έμετοι, ταχύπνοια** είναι μια σειρά συμπτωμάτων που εμφανίζονται πιο συχνά στο γυναικείο φύλο.

Όταν επικρατούν τα **συμπτώματα από το πεπτικό** (επιγαστραλγία, ναυτία, έμετοι) μπορεί να αποδοθούν εσφαλμένα σε κρίση πεπτικού έλκους, κωλικό των χοληφόρων ή οξεία παγκρεατίτιδα. Αυτά απαντούν κατά προτίμηση στο κατώτερο έμφραγμα του μυοκαρδίου και μάλιστα πιο συχνά στις γυναίκες<sup>11</sup>.

Η **διαφοροποίηση των συμπτωμάτων ανάμεσα στα δύο φύλα** απασχολεί ιδιαίτερα τους ερευνητές τα τελευταία χρόνια. Φαίνεται ότι πέραν του διαφορετικού ορμονικού περιβάλλοντος, υπάρχουν και άλλες σημαντικές ανατομικές και φυσιολογικές διαφορές στις γυναίκες (μικρότερες στεφανιαίες αρτηρίες, βραχύτερος καρδιακός κύκλος, διαφορετική σύσταση του σώματος, διαφορετικός μεταβολισμός στο ήπαρ και τους νεφρούς, επικράτηση του σπασμού των στεφανιαίων αρτηριών στο ΟΣΣ) με αποτέλεσμα την διαφορετική κλινική εικόνα και τη διαφορετική πρόγνωση (δυσμενέστερη)<sup>12</sup>.

### Ευρήματα από τη φυσική εξέταση

Κατά την ακρόαση της καρδιάς παρατηρείται συνήθως φλεβοκομβική ταχυκαρδία αλλά και βραδυκαρδία (σύνδρομο βραδυκαρδίας-υπότασης στο κατώτερο έμφραγμα) και κάθε είδους αρρυθμία. Η αρτηριακή πίεση σημειώνει κατά κανόνα πτώση, **καλπαστικός ρυθμός** απαντά, όταν η βλάβη του μυοκαρδίου είναι σημαντική. **Ήχος τριβής** ανευρίσκεται σε ορισμένες περιπτώσεις, σπάνια από την αρχή, συνήθως τη 2η -3η ημέρα. Σαφής ήχος τριβής του περικαρδίου από την αρχή οδηγεί μάλλον προς τη διάγνωση της οξείας περικαρδίτιδας. Εάν διαπιστωθεί συστολικό φύσημα ανεπάρκειας στην κορυφή, πρόκειται πιθανότατα για ισχαιμική δυσλειτουργία θηλοειδούς μυός της μιτροειδούς. Ο συνδυασμός συστολικού φύσηματος ανεπάρκειας της μιτροειδούς με ταχυκαρδία ή ταχυαρρυθμία και δύσπνοια μπορεί να αποδοθεί εσφαλμένα σε χρόνια ανεπάρκεια της μιτροειδούς που οδήγησε σε καρδιακή ανεπάρκεια.

### Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Το STEMI χαρακτηρίζεται από ανάσπαση του ST τουλάχιστον 1mm σε δύο ή περισσότερες διαδοχικές απα-



γωγές με κατοπτρικές συνήθως μεταβολές (πτώση του ST στις απέναντι απαγωγές). Σε ασθενείς με κατώτερο STEMI μπορεί η ανάσπαση του ST να είναι μικρή και δυσδιάκριτη. Στο κατώτερο έμφραγμα πρέπει να λαμβάνονται και δεξιές απαγωγές V3R και V4R για διαπίστωση τυχόν εμφράγματος της δεξιάς κοιλίας. Έκδηλη πτώση του ST στις απαγωγές V1–V3 είναι χαρακτηριστική του (αληθώς) οπίσθιου εμφράγματος. Η διαπίστωση ανύψωσης του ST στις οπίσθιες απαγωγές V7R έως V9R επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Ασθενείς με ΟΣΣ και πρωτοεμφανιζόμενο αποκλεισμό του αριστερού σκέλους αντιμετωπίζονται όπως το STEMI.

Ασθενείς με NSTEMI μπορεί να παρουσιάσουν μικρή πτώση του ST, μεμονωμένες μεταβολές του T (αναστροφή) ή και καμία ουσιαστική αλλοίωση του ΗΚΓ. Η σημαντική πτώση του ST υποδηλώνει υψηλό κίνδυνο και στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται επιθετική ιατρική θεραπεία. Σήμερα όμως όλο και πιο συχνά επιλέγεται η αγγειοπλαστική (εντός 48-72ωρών) ιδιαίτερα στα περιστατικά με αστάθεια<sup>1</sup>.

Σε ένα μικρό ποσοστό το ΗΚΓ είναι φυσιολογικό. Μικρά σε έκταση εμφράγματα μπορεί να μην αποκαλύπτονται με τις συνήθεις 12 απαγωγές. Άλλοτε επί πολλαπλών εμφραγμάτων οι πρόσφατες αλλοιώσεις δυνατόν να εξουδετερώνονται από τις προϋπάρχουσες και να προκύπτει μια ασαφής εικόνα του ΗΚΓ/τος.

Επί παρουσίας αριστερού σκελικού αποκλεισμού (LBBB)\* δυσχερénεται η διάγνωση του ΟΣΣ. Η ανύψωση του ST $\geq$ 5mm επί παρουσίας αρνητικού συμπλέγματος QRS, η ανύψωση του ST $\geq$ 1 mm επί θετικού συμπλέγματος QRS και η πτώση του ST $\geq$ 1 mm στις απαγωγές V1, V2 ή V3 (κριτήρια του Sgarbossa) θεωρούνται ειδικά<sup>13</sup> αλλά έχουν μικρή ευαισθησία για τη διάγνωση του ΟΣΣ. Η ευαισθησία του ΗΚΓ/τος παρουσία LBBB αλλά και σε κάθε περίπτωση ΟΣΣ αυξάνει με τη λήψη διαδοχικών ΗΚΓ/των για τη σύλληψη τυχόν μεταβολών στις αποκλίσεις του ST. Η διάγνωση του ΟΣΣ, πέρα από την προηγούμενη διαδικασία της διαφορικής διάγνωσης, ενισχύεται από την εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο σε κάθε ασθενή. Άτομα μεγάλης ηλικίας με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου έχουν μεγάλη πιθανότητα να πάσχουν από ΟΣΣ ακόμα και όταν η κλινική εικόνα και το ΗΚΓ είναι άτυπα (θεωρία Bayes).

Ωστόσο, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι άτομα

που στο παρελθόν εθεωρούντο μειωμένου κινδύνου, όπως π.χ. οι γυναίκες κατά την αναπαραγωγική περίοδο<sup>14</sup>, και οι νεότερες ηλικίες γενικά δεν αποκλείονται από τη στεφανιαία νόσο. Το κάπνισμα, η καθιστική ζωή, το άγχος και το μεταβολικό σύνδρομο προδιαθέτουν σε πρόωμη στεφανιαία νόσο. Ακόμα και έφηβοι μπορεί να υποστούν ΟΣΣ από χρήση κοκαΐνης. Οι διάφοροι βιολογικοί δείκτες καρδιακής βλάβης και ιδιαίτερα οι **τροπονίνες**, που έχουν αναδειχθεί σε πρωτεύον διαγνωστικό στοιχείο του ΟΣΣ, δεν εξυπηρετούν στην οξεία φάση, λόγω καθυστερημένης εμφάνισής τους στο αίμα (>3ώρες).

Αντίθετα, το υπερηχοκαρδιογράφημα και η ακτινογραφία θώρακος βοηθούν στη διάγνωση. Εάν παρόλα αυτά παραμένουν κάποιες αμφιβολίες, είναι προτιμότερο το λάθος να γίνει προς την ασφαλή πλευρά και να σταλεί ο ασθενής στο Νοσοκομείο. Γιατί δεν υπάρχει πιο άδικη απώλεια ζωής από την περίπτωση του ασθενούς που προσέρχεται στο γιατρό αναφέροντας κάποιο άτυπο επεισόδιο από το στήθος ή το επιγάστριο (πόνος, έμετος) το οποίο πέρασε, και ήδη η κλινική εξέταση και το ΗΚΓ είναι αρνητικά. Ο γιατρός μη αξιολογώντας το αναμνηστικό καθησυχάζει τον ασθενή και ενδεχομένως του προγραμματίζει κάποιον έλεγχο σε ευθετότερο χρόνο, αλλά ο ασθενής αργότερα υποκύπτει σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

## ΜΗ ΕΠΕΙΓΟΥΣΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Εκτός από τις επείγουσες καταστάσεις που πρέπει να δρομολογηθούν χωρίς καθυστέρηση για θεραπεία, υπάρχει και μια σειρά μη επείγουσών καταστάσεων, όπου η κλινική εικόνα ή/και το ΗΚΓ έχουν ομοιότητες με το ΟΣΣ και μπορούν να αντιμετωπιστούν χωρίς την πίεση του χρόνου.

Οι περιπτώσεις αυτές διακρίνονται σε καρδιολογικής μη ισχαιμικής και μη καρδιολογικής φύσεως. Στις καρδιολογικές παθήσεις μπορούν να συμπεριληφθούν κατά πρώτον: το σύνδρομο Brugada, το σύνδρομο πρώιμης επαναπόλωσης, το σύνδρομο Wolff-Parkinson-White (W.P.W.) και ο αμιγής αποκλεισμός του αριστερού σκέλους (L.B.B.B.), για να αναφέρουμε τις σπουδαιότερες εξ' αυτών. Στις ανωτέρω περιπτώσεις επικρατεί ΗΚΓ/κό φαινόμενο (απόκλιση του ST) χωρίς συμπτωματολογία (εκτός αν εμφανιστεί κάποια επιπλοκή) και χωρίς ουσιώδη παθολογικά ευρήματα από τη φυσική εξέταση.

### Σύνδρομο Brugada

Πρόκειται για κληρονομική καρδιοπάθεια που παρου-

\* Left Bundle Branch Block

σιάζεται ΗΚΓ/κός με εικόνα δεξιού σκελικού αποκλεισμού και χαρακτηριστική ανύψωση του ST στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές χωρίς διαπιστωμένη ανατομική βλάβη της καρδιάς. Παρουσιάζεται συνήθως σε νεαρούς ενήλικες (30-40ετών) και έχει την τάση να προκαλεί κοιλιακές ταχυαρρυθμίες και αιφνίδιο θάνατο. Το ST παρουσιάζει αυξομειώσεις κατά τη διάρκεια του χρόνου και μπορεί να αποκρύπτεται, αποκαλυπτόμενο κάτω από ορισμένες συνθήκες ή με τη χρήση φαρμάκων<sup>15,16</sup>, όπως π.χ. οι αποκλειστές διαύλων νατρίου (προκαϊνιμίδη). Είναι δυνατή η σύγχυση με το προσθιοδιαφραγματικό έμφραγμα, που επιπλέκεται με δεξιό σκελικό αποκλεισμό.

Η εμφάνιση του συνδρόμου σε νεότερες ηλικίες, η απουσία παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο, κυρίως όμως η απουσία κλινικής συνδρομής ΟΣΣ και το οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιων θανάτων απομακρύνει από τη διάγνωση ΟΣΣ.

#### **Σύνδρομο πρώιμης επαναπόλωσης (ΣΠΕ)**

Το αινιγματικό αυτό ΗΚΓ/κό φαινόμενο χαρακτηρίζεται από το προέχον κύμα j στο κατιόν σκέλος του συμπλέγματος QRS ακολουθούμενο από ανύψωση του διαστήματος ST και θετικά επάρματα T στις ίδιες απαγωγές. Οι μεταβολές αυτές εντοπίζονται στις μέσες και πλάγιες προκάρδιες απαγωγές. Αμοιβαίες μεταβολές του ST εμφανίζονται μόνο στην aVR. Οι μεταβολές του ST παρουσιάζουν κατά περιόδους διακυμάνσεις. Η συχνότητα του συνδρόμου ανέρχεται σε 1-2% του πληθυσμού και προτιμά νεαρούς ενήλικες με αύξηση του τόνου του πνευμονογαστρικού. Παρατηρείται επίσης στους αθλητές, στους χρήστες κοκαΐνης και στην αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια<sup>16</sup>.

Η μελέτη του συνδρόμου αναζωπυρώθηκε τα τελευταία χρόνια, λόγω της ομοιότητάς του με το αρρυθμιογόνο σύνδρομο Brugada. Αμφότερα τα σύνδρομα αντιδρούν με παρόμοιο τρόπο σε διάφορα φάρμακα και στις μεταβολές της καρδιακής συχνότητας.

Οι αποκλειστές των διαύλων νατρίου (που ως γνωστόν αποκαλύπτουν το σύνδρομο του Brugada) αυξάνουν την ανύψωση του ST στο ΣΠΕ. Η άσκηση και η ισοπροτερενόλη, που αυξάνουν την καρδιακή συχνότητα μειώνουν τις μεταβολές του ST. Η βραδυκαρδία και οι β-αποκλειστές αυξάνουν την ανύψωση του ST<sup>16</sup>. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα ΣΠΕ μεταξύ των ατόμων με ιστορικό ιδιοπαθούς κοιλιακής μαρμαρυγής<sup>17</sup>. Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η εδραιωμένη άποψη ότι πρόκειται για αθώο ΗΚΓ/κό φαινόμενο πρέ-

πει να αναθεωρηθεί. Η απουσία κλινικών εκδηλώσεων (πόνος στο στήθος κλπ), το χαμηλό προφίλ στεφανιαίου κινδύνου και η έλλειψη κατοπτρικών μεταβολών του ST διαφοροποιούν το ΣΠΕ από τα ΟΣΣ.

#### **Σύνδρομο Wolff-Parkinson-White (W.P.W.)**

Το σύνδρομο W.P.W. χαρακτηρίζεται ΗΚΓ/κός από βράχυνση του PR διαστήματος, διεύρυνση του συμπλέγματος QRS και την παρουσία κύματος δέλτα. Κλινικώς δε, από κρίσεις παροξυντικής υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας. Η παρουσία αρνητικών δέλτα κυμάτων σε ορισμένες απαγωγές είναι δυνατόν να δίνει την εικόνα εμφράγματος (Q). Η διαπίστωση της βασικής ανωμαλίας του ΗΚΓ/τος ερμηνεύει εύκολα όλα τα άλλα ευρήματα.

#### **Αριστερός σκελικός αποκλεισμός (αμιγής) (LBBB)**

Ο αριστερός σκελικός αποκλεισμός (LBBB) μπορεί να εμφανίζει κύματα QS στις προκάρδιες απαγωγές από την V1 έως την V4 με δευτεροπαθή ανύψωση του ST αντίστοιχα και να εκληφθεί ως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η κλινική εικόνα του ασθενούς (συνήθως φυσιολογική) και η σύγκριση με προηγούμενα ΗΚΓ/τα, όπου είναι δυνατή, θέτουν την ακριβή διάγνωση.

**Εκτός από τις προηγούμενες περιπτώσεις** υπάρχουν και ορισμένες καρδιοπάθειες, που πέρα από τα ΗΚΓ/κά ευρήματα ισχαιμικού τύπου, παρέχουν και ευδιάκριτα ευρήματα από τη φυσική εξέταση χωρίς απαραίτητα να είναι συμπτωματικές, εκτός αν παρουσιαστούν με κάποια επιπλοκή. Εδώ ανήκουν κυρίως η **στένωση της αορτής** και η **αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια**, όπου οι αλλοιώσεις του ΗΚΓ/τος αντιστοιχούν σε εκείνες της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (QS στις απαγωγές V1 και V2, υψηλά επάρματα T αντιστοίχως, πτώση του ST στις πλάγιες απαγωγές- το γνωστό strain της αριστερής κοιλίας). Η διάγνωση τίθεται από τα χαρακτηριστικά συστολικά φυσιόμενα και το υπερηχοκαρδιογράφημα.

Τέλος, η περίπτωση της **πρόπτωσης της μιτροειδούς** παρουσιάζεται συχνά με διαξιφιστικό άλγος στην κορυφή της καρδιάς, αίσθημα παλμών, αγχώδη δύσπνοια και εύκολη κόπωση. Το ΗΚΓ δεν παρουσιάζει ειδικές αλλοιώσεις. Αφορά συνήθως νεαρές γυναίκες και κατά την ακρόαση της καρδιάς αποκαλύπτεται χαρακτηριστικό μεσοσυστολικό κλικ και τελοσυστολικό φύσημα τύπου ανεπάρκειας. Το υπερηχοκαρδιογράφημα μαζί με την κλινική εικόνα εξασφαλίζουν την ορθή διάγνωση. Πρέπει πάντως να τονισθεί ότι, αν οι παραπάνω μη επείγουσες καρδιο-



λογικές κατάστάσεις εμφανιστούν με συμπτώματα (δύσπνοια, στηθάγχη, συγκοπτικές κρίσεις, ταχυαρρυθμίες) ή αναφερθούν πρόσφατα παρόμοια συμπτώματα πρέπει να αντιμετωπιστούν σαν επείγουσες.

Εκτός από τις καρδιακές, οι κυριότερες **μη επείγουσες εξωκαρδιακές παθήσεις** που μπορεί να έχουν κοινά σημεία με τα ΟΣΣ είναι οι ακόλουθες:

### Γαστρεντερικές παθήσεις

Πολλές παθήσεις του πεπτικού, όπως η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ), ο σπασμός του οισοφάγου, η κρίση πεπτικού έλκους, ο κωλικός των χοληφόρων μπορεί να παρουσιαστούν με πόνο στο θώρακα. Ως γνωστόν, οι αισθητικές ίνες από την καρδιά, τους πνεύμονες, την αορτή και τον οισοφάγο συνάπτονται στα ίδια οπίσθια θωρακικά γάγγλια του νωτιαίου μυελού και κατά συνέπεια πόνος αισθητός σε οποιοδήποτε σημείο από τη γνάθο έως το επιγάστριο μπορεί να προέρχεται από οποιοδήποτε από τα παραπάνω όργανα<sup>2</sup>. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται, όσον αφορά στη ΓΟΠ, αρκετά συχνή στον ενήλικα πληθυσμό, όπου μπορεί να συνυπάρχει και στεφανιαία νόσος. Η χορήγηση αντιόξινων για διαφορική διάγνωση δεν αποτελεί δόκιμη ιατρική τακτική, όπως και η χορήγηση νιτροδών υπογλωσσίως στο σπασμό του οισοφάγου, γιατί με αυτά λύεται ο σπασμός (υποχωρεί ο πόνος), όπως υποχωρεί και η στηθάγχη<sup>2</sup>. Όταν υπάρχουν αμφιβολίες, οι περιπτώσεις αυτές δεν πρέπει να κλείνουν αλλά να επακολουθεί λεπτομερέστερη έρευνα.

### Σύνδρομο θωρακικού τοιχώματος

Το σύνδρομο του θωρακικού τοιχώματος (πλευροχονδρίτις, κακώσεις, μυοσκελετικά άλγη, ριζίτιδες κλπ) δεν

παρουσιάζει συνήθως ιδιαίτερη δυσχέρεια στη διαφορική διάγνωση. Ο πόνος είναι κατά κανόνα οξύς, εντοπισμένος και επιτείνεται κατά την πίεση και τις κινήσεις. Επίσης διαρκεί αρκετά, ενώ το ΗΚΓ παραμένει σταθερά φυσιολογικό, πράγμα ασύμβατο με το ΟΣΣ.

### Κρίσεις πανικού

Οι κρίσεις πανικού τέλος είναι μια συχνή αιτία, που οδηγεί εκτάκτως τον ασθενή στο γιατρό με το φόβο καρδιακής πάθησης. Πράγματι πολλά από τα συμπτώματα του πανικού (δύσπνοια, εφίδρωση, αίσθημα παλμών, πόνος στο στήθος, φόβος επικείμενου θανάτου κ.λπ.) παρόμοια με τα ΟΣΣ. Η διάγνωση των αντιδράσεων πανικού δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες δυσκολίες, ωστόσο υπάρχουν κάποια σημεία άξια ιδιαίτερης μνείας, τα οποία πρέπει να επισημανθούν, όπως: η συνύπαρξη των δύο καταστάσεων (πανικός και ΟΣΣ)<sup>2</sup>, οι οποίες μάλιστα αλληλοεπιτείνονται. Και ακόμα η εκ των υστέρων εμφάνιση στεφανιαίας νόσου επί προϋπάρχοντος γνωστού προβλήματος πανικού. Είναι συνήθως άτομα που έχουν κατ'επανάληψη επισκεφτεί το γιατρό με τα ίδια συμπτώματα. Είναι ευνόητο να υπάρχει προκατάληψη και να έχει επέλθει κάποια κόπωση στο γιατρό, με αποτέλεσμα να του διαφύγει κάποιο καινούριο κρίσιμο στοιχείο (στεφανιαίας προέλευσης), που παρεισέφρυνε στα συμπτώματα του πανικού. Επιβάλλεται λοιπόν, τα άτομα με ψυχολογικά προβλήματα (άγχος, κρίσεις πανικού) να αντιμετωπίζονται κάθε φορά με υπομονή και αμείωτη προσοχή, σαν να ήταν η πρώτη φορά.

### Συμπέρασμα

Από τα παραπάνω συνάγεται ότι ο γιατρός της πρωτο-

## SUMMARY

### *Traps and clues in the diagnosis of acute coronary syndromes. The primary medical care view*

*Konstantinos Karoyannis, Attending Cardiologist*

In this review, we describe various diagnostic problems encountered in the every day practice in patients with acute coronary syndromes presenting with atypical clinical and electrocardiographic symptoms and signs. We present certain diagnostic clues which could enable the general practitioner to reach in time in a correct diagnosis which will help the patient to take advantage of the contemporary facilities of cardiac revascularization. **Ach Iatr 2009; 28**

**Key words:** Acute myocardial infarction, differential diagnosis, revascularization, Unstable angina

**Correspondence:** Karoyannis Konstantinos, 6 Agiou Andreou Street, Patras 26222, Greece, Tel: +30 2610 224864, Fax: +30 2610 224864, e-mail: KKaroyannis@gmail.com

βάθμιας φροντίδας (και όχι μόνο) πρέπει να εξαντλήσει όλη την αγχίνοια και την προσοχή του, γιατί η διάγνωση του ΟΣΣ δεν είναι πάντοτε εύκολη και η σύγχυση με άλλες καταστάσεις είναι δυνατή. Εξάλλου,

πρέπει να γίνουν όλα γρήγορα, γιατί στην «εποχή της επαναγγείωσης» που διανύουμε, ο χρόνος είναι εξαιρετικά πολύτιμος και η **απώλεια χρόνου σημαίνει απώλεια μυοκαρδίου.**

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Harvey D.White, Derek P.Chew. Acute myocardial infarction. Lancet 2008; 372: 572-584.
2. Ringrstrom E., Freedman J. Approach to Undifferentiated Chest Pain in the Emergency Department. Mount Sinai J Med 2006; 73: 499-505.
3. Massami Kosuge, Kazuo Kimura et al. Electrocardiographic Differentiation Between Acute Pulmonary Embolism and Acute Coronary Syndromes on the basis of Negative T waves. Am J. Cardiol. 2007; 99: 817-821.
4. Sanjay Sarin, Farhad Elmi, Luis Nassef. Inverted T waves on electrocardiogram: myocardial ischemia versus pulmonary embolism. J Electrocard 2005; 38: 361-363.
5. Klompas Michael. Does this Patient Have an Acute Thoracic Aortic Dissection? JAMA 2002; 287: 2262-2272.
6. Rapezzi Cl., Biagini El. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute Coronary Syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 277-278.
7. Pilgrim Th.Wyss. Th.Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning Syndrome: A systematic review. Cardiology 2008; 124: 283-292. 8. Juan Benezet-Mazuecos, Felip Navarro, Jeronimo Farre. Takotsubo syndrome: A Bayesian Approach to Interpreting its pathogenesis. Mayo Clin Proc 2006; 81: 732-735.
8. Juan Benezet-Mazuecos, Felip Navarro, Jeronimo Farre. Takotsubo syndrome: A Bayesian Approach to Interpreting its pathogenesis. Mayo Clin Proc 2006; 81: 732-735.
9. X.L.Gu, T.Svilaas, I.C.C. vander Horst, and F. Zijlstra. Conditions mimicking acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients referred for primary percutaneous coronary intervention. Neth Heart J. 2008; 16: 325-331.
10. LI Xin-ming, Huang cong-xin et al. Comparison of coronary plaque composition among patients with acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. Chinese Med. J. 2008; 121: 534-539.
11. Laurie Barclay, Desiree Lie. Acute Coronary Syndromes May be Misdiagnosed in Women. Arch. Intern Med.2007; 167: 2396, 2405-2413.
12. Robina Matyal. Newly Appreciated Pathophysiology of Ischemic Heart disease in Women Mandates Changes in Perioperative Management: A core Review. Anesthesia Analgesia 2008; 107: 37-50.
13. Klimczak Ar, Wranicz J. et al. Electrocardiographic diagnosis of acute Coronary Syndromes in patients with left bundle branch block or paced rythm. Cardiology J. 2007; 14: 207-213.
14. Amal Cumar Banerjee. Coronary artery Disease in Women. Indian Heart J. 2008; 60: 342-345.
15. Antzelevitch Ch., Brugada P. Brugada Syndrome: Report of the Second Consensus Conference. Circulation 2005; 111: 659-670.
16. Ihor Gussak, Samuel George et al. ECG Phenomena of the Early Ventricular Repolarization in the 21 Century. Indian Pacing and Electrophysiology J. 2008; 8: 149-157.
17. Haissaguerre M., Derval N., Sacher F. et al. Sudden Cardiac arrest Associated with Early Repolarization 2008; 358: 2016-2023.
18. Andrés Ricardo, Pérez Rieva, Augusto Hiroshi Uchida et al. Early Repolarization Variant: Epidemiological aspects, mechanism and differential diagnosis. Cardiology J 2008; 15: 4-16.
19. Guido Parodi, Stefano Del Pace et al.Incidence, Clinical findings and outcome of women with Left Ventricular Apical Ballooning Syndrome. Am J. Cardiol 2007; 99: 182-185.
20. Gupta M, Tabas J., Kohn M. Presenting complaint among patients with myocardial infarction who present to an urban, public hospital emergency department. Annals Emerg Med 2002; 40:180-186.
21. Kounis N.G. Kounis Syndrome. (Allergic angina and allergic myocardial infarction) A natural paradigm? Int. J. Cardiol 2006; 110: 7-17.

## Φοιτητικά και Άλλα

# Έλλειψη ευαισθησίας των κυττάρων-στόχων στα ανδρογόνα, μία από τις σημαντικότερες αιτίες άρρενος ψευδοερμαφροδιτισμού

Τρωίζος-Παπαβασιλείου Παύλος

Φοιτητής Ιατρικής Σχολής  
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πρόκειται για περιπτώσεις στις οποίες τα άτομα φέρουν φυσιολογικά διαφοροποιημένο γενετικό φύλο (46, XY), φυσιολογικά διαφοροποιημένο γοναδικό φύλο σε όρχεις, φυσιολογικά ή και αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης και παθολογικά ατελή διαφοροποίηση του ουρογεννητικού κόλπου αλλά και μεγάλου βαθμού διφυλομορφία κυρίως των έξω γεννητικών οργάνων. Μπορούμε να κατατάξουμε αυτές τις περιπτώσεις άρρενος ψευδοερμαφροδιτισμού σε τρεις επιμέρους κατηγορίες ανάλογα με το βαθμό της παρατηρούμενης έλλειψης ευαισθησίας και το παθοφυσιολογικό μηχανισμό, που οδηγεί στην εκδήλωση των εν λόγω κλινικών ευρημάτων. Έτσι μπορούμε να διακρίνουμε την πλήρη έλλειψη ευαισθησίας των κυττάρων-στόχων στα ανδρογόνα (σύνδρομο θηλεοποιητικών όρχεων), τη μερική έλλειψη ευαισθησίας των κυττάρων-στόχων στα ανδρογόνα τύπου 1 και τη μερική έλλειψη ευαισθησίας των κυττάρων στόχων στα ανδρογόνα τύπου 2 (σύνδρομο άρρενος ψευδοερμαφροδιτισμού τύπου 1 και 2 αντίστοιχα). Σύμφωνα με έρευνες πρόκειται για σύνδρομα που κληρονομούνται με φυλοσύνδετο τύπο κληρονομικότητας.

*Λέξεις – κλειδιά:* Σύνδρομο θηλεοποιητικών όρχεων, σύνδρομο άρρενος ψευδοερμαφροδιτισμού τύπου 1, σύνδρομο άρρενος ψευδοερμαφροδιτισμού τύπου 2.

## Πλήρης έλλειψη ευαισθησίας των κυττάρων-στόχων στα ανδρογόνα (σύνδρομο θηλεοποιητικών όρχεων)

Είναι μια από τις πιο γνωστές, αν όχι η πιο συχνά παρατηρούμενη μορφή άρρενος ψευδοερμαφροδιτισμού με πιθανότητα εμφάνισης κυμαινόμενη από 1:24.000 - 1:64.000 γεννήσεις άρρενων. Παρατηρήθηκε αρχικά από τον Wilkins και στη συνέχεια από τους French και συνεργάτες, ενώ ο μηχανισμός του συνδρόμου επιβεβαιώθηκε σε αμότερα ποντίκια και αρουραίους<sup>1</sup>. Στα τελευταία, το μεταλλαγμένο γονίδιο κληρονομείται με φυλοσύνδετο αυτοσωμικό τρόπο, ενώ έρευνες στον άνθρωπο έδειξαν ότι πρόκειται για φυλοσύνδετο οικογενές σύνδρομο.

## Αλληλογραφία:

Τρωίζος - Παπαβασιλείου Παύλος,  
Αττικής 18, 14122 Ηράκλειο Αττικής.  
Τηλ: 210-2826065, e-mail: iatriki2004@yahoo.gr

Υποβλήθηκε: 10/11/07

Αναθεωρημένη έγινε δεκτή: 10/10/08

### Παθοφυσιολογία

Τα κύτταρα στόχοι παρουσιάζουν παντελή έλλειψη ευαισθησίας στα ανδρογόνα η οποία οφείλεται σε έλλειψη του ενδοκυττάριου παράγοντα R με αποτέλεσμα να μην αναπτύσσονται και να μην διαφοροποιούνται. Ωστόσο τα κύτταρα Leydig παρουσιάζονται στον ορχικό ιστό φυσιολογικά ή και υπερπλαστικά παράγοντας κανονική ποσότητα τεστοστερόνης. Η έκκρισή της δεν περιορίζεται διότι παρουσιάζεται έλλειψη του παράγοντα R και στο υποθαλαμικό σύστημα, με αποτέλεσμα να υπάρχει υπερέκκριση της LH ως αποτέλεσμα της άρσης της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης. Η LH δρώντας επί των κυττάρων Leydig τα διεγείρει εντονότερα με συνέπεια αφενός την προαναφερθείσα υπερπλασία τους και αφετέρου την παραγωγή τεστοστερόνης στα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα του άρρενος.

Έτσι αν και παράγονται τέτοια ποσά τεστοστερόνης αυτή δεν μπορεί να ασκήσει την τοπική δράση της φυσιολογικά στους πόρους του Wolff κατά την εμβρυϊκή ζωή του ατόμου, με αποτέλεσμα να μην αναπτύσσονται τα έσω ανδρικά γεννητικά όργανα (επιδιδυμίδα, σπερματικός πόρος, σπερματική κύστη). Ταυτόχρονα το ίδιο συμβαίνει και με την DHT η οποία αν και είναι υπεύθυνη για την ανδρική διαμόρφωση του ουρογεννητικού κόλπου στο έμβρυο, παραμένει ανενεργή λόγω έλλειψης του παράγοντα R, με αποτέλεσμα ο ουρογεννητικός κόλπος να αποκτά μία τέλεια γυναικεία διαμόρφωση με το γεννητικό φύμα να διαφοροποιείται σε κλειτορίδα, την ουρογεννητική σχισμή στα 2 έξω τριτημόρια του κόλπου, στους παραουρηθρικούς και τους βαρθολίνειους αδένες, τα χειλοσχεϊκά ογκώματα σε μεγάλα χείλη του αιδοίου και την ουρηθρική πτυχή στα μικρά χείλη του αιδοίου.

Επιπρόσθετα τα ανδρογόνα τεστοστερόνη και DHT αδυνατούν να ασκήσουν την φυσιολογική διαβουβωνική κάθοδο των όρχεων λόγω έλλειψης του παράγοντα R, με αποτέλεσμα οι τελευταίοι να παραμένουν συνήθως στους βουβωνικούς πόρους και να παρουσιάζονται ως ψηλαφητά μορφώματα στις βουβωνικές χώρες (κήλες). Προεφηβικά οι όρχεις είναι δύσκολο να διαχωριστούν από τους φυσιολογικούς διότι φέρουν το φυσιολογικό μέγεθος ενώ μετά την ήβη αναγνωρίζονται μικρά σπερματικά σωληνάκια με λίγα σπερματογόνια και καθόλου σπερματοζώαρια.

Σύμφωνα με μελέτες του Kelch και των συνεργατών του αποδείχτηκε πως οι ανενεργείς τεστοστερόνη και DHT λόγω απουσίας του παράγοντα R αρωματο-

ποιούνται περιφερειακά μ' αποτέλεσμα να αυξάνουν την συγκέντρωση των οιστρογόνων του πλάσματος που έτσι και αλλιώς παράγει ο όρχις σε μικρές ποσότητες φυσιολογικά.

Ωστόσο τα κύτταρα Sertoli έχουν ήδη εκκρίνει την αντί - Müller ορμόνη με αποτέλεσμα την δράση της πάνω στους πόρους του Müller έως την 9<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα και κατ' επέκταση τον εκφυλισμό τους. Γι' αυτό και δεν έχουν αναπτυχθεί τα παράγωγα τους (έσω θηλυκά γεννητικά όργανα) δηλ. οι σάλπιγγες, η μήτρα και το έσω τριτημόριο του κόλπου.

Νεότερες έρευνες μοριακής βιολογίας έχουν δείξει πως σε αυτή την περίπτωση το πρόβλημα μπορεί να μην εντοπίζεται μόνο στην ανεπάρκεια του παράγοντα R αλλά και στην ανικανότητα σύνδεσής του με την τεστοστερόνη και την DHT για την δημιουργία των συμπλόκων τεστοστερόνης-R και DHT-R, στην μεταφορά τους ενδοπυρηνικά ή τέλος και στην ανικανότητα πρόσδεσής τους στην ρυθμιστική περιοχή του γονιδίου το οποίου το μεταγραφικό προϊόν θα ασκήσει ανδρογόνο δράση. Σε έρευνες διαπιστώθηκε ότι υπάρχουν 2 ομάδες ασθενών που παρουσιάζουν το σύνδρομο: μία ομάδα που, όπως απέδειξαν και οι έρευνες στον Tfm/Y ποντικός, φέρει έλλειψη ή και ελαττωματικό παράγοντα R για την DHT, και μία που συμβαίνει φυσιολογική δημιουργία των κυτοσολικών συμπλόκων και πρόσδεσή τους στο γενετικό υλικό. Στην τελευταία περίπτωση πιστεύεται ότι υπάρχει μία διαταραχή σε επίπεδο μετά-μεταγραφικό.

Κατά την ήβη αναπτύσσονται κανονικά οι μαστοί με ανώριμες θηλές και άλω κιτρινωπού χρώματος, παρατηρείται γυναικεία κατανομή του σωματικού λίπους και μειωμένη τριχοφυΐα, μιας και η T μη δρώντας στα κύτταρα στόχους αρωματοποιείται στην περιφέρεια μετατρεπόμενη σε οιστρογόνα. Αυτό σε συνδυασμό με τα οιστρογόνα που παράγει ο όρχις σε μικρές ποσότητες αυξάνει την συγκέντρωσή τους και οδηγεί σε έναν τέλειο θηλυκό φαινότυπο.

Συνοψίζοντας λοιπόν ένας τέτοιος ασθενής θα παρουσιάζει κανονικό θηλυκό σωματικό φαινότυπο, θα έχει ανατραφεί ως θήλυ, θα είναι ως επί των πλείστων ψηλός και θα φέρει φυσιολογικό κόλπο ο οποίος όμως καταλήγει τυφλά λόγω ανυπαρξίας μήτρας (μη ψηλαφητή μήτρα). Δύο από τα πλέον σημαντικά διαφοροδιαγνωστικά σημεία είναι η ύπαρξη των όρχεων στους βουβωνικούς πόρους ή μέσα στην πυελική κοιλότητα και η μειωμένη ή και μηδαμινή τριχοφυΐα στο εφηβιαίο



και στην μασχάλη (έχει βρεθεί ότι στο 1/3 των ασθενών παρατηρείται παντελής έλλειψη τριχοφυΐας στα σημεία αυτά), ενώ η οστική ηλικία και το επίπεδο νοημοσύνης θα' ναι φυσιολογικά. Η ψυχοσεξουαλική ανάπτυξη θα' ναι αναμφισβήτητα θήλεος όσον αφορά στη συμπεριφορά, το παρουσιαστικό και το μητρικό ένστικτο (Εικόνα 1).

### Εργαστηριακά ευρήματα

Η LH του πλάσματος παρουσιάζεται αυξημένη, ενώ η συγκέντρωση της FSH φαίνεται να είναι στα φυσιολογικά επίπεδα ή οριακά αυξημένη. Μετά από γοναδεκτομή οι συγκεντρώσεις των FSH και LH αυξάνονται, ενώ οι συγκεντρώσεις των ανδρογόνων πέφτουν σε χαμηλά επίπεδα (δίκην υπογοναδισμού).

### Διάγνωση

Συνήθως οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν κλινικά την εικόνα της πρωτοπαθούς αμηνόρροιας (έχει διαπιστωθεί ότι είναι η 3η πλέον κοινή αιτία πρωτοπαθούς αμηνόρροιας σε φαινοτυπικά γυναίκες ασθενείς) και φυσικά τα υπόλοιπα προαναφερθέντα κλινικά σημεία καθώς και παρόμοια συμπτώματα πιθανόν στο οικογενειακό τους περιβάλλον. Η επιβεβαίωση μπορεί να γίνει με την ανεύρεση φυλετικής χρωματίνης τύπου άρρενος (αρνητικό στοματικό επίχρισμα ή θετικός φθορισμός χρ. Υ) και μίας έλλειψης του παράγοντα R. Στους ασθενείς που παρουσιάζουν τμηματικά «φυσιολογική» προσδεσιμότητα της DHT ενδοκυτταρικά ή ενδοπυρηνικά, η διάγνωση μπορεί να τεθεί με το να παρουσιάζουν μικρή ή και καθόλου κατακράτηση N<sub>2</sub> και P ως απάντηση στην χορήγηση T και DHT.

### Αντιμετώπιση – θεραπεία

Η θεραπεία του συνδρόμου έγκειται στην αφαίρεση των όρχεων προς αποφυγή κακοήθειας μετά την ήβη, για να ολοκληρωθεί η γυναικεία διαμόρφωση του σώματος, και στην απαιτούμενη ορμονική θεραπεία (η ανάπτυξη όγκων είναι η πλέον σημαντική επιπλοκή αυτής της παθολογικής κατάστασης όπως και οποιασδήποτε περίπτωσης κρυσορχιάς) ή προεφηβικά στην απαιτούμενη χορήγηση οιστρογόνων. Ο ασθενής θα πρέπει να μεγαλώνει φυσιολογικά ως θήλυ και εκτιμάται πως είναι προτιμότερο να μην μάθει το πραγματικό γενετικό του φύλο καθώς κάτι τέτοιο θα έχει βαρύτερες ψυχολογικές συνέπειες επί του ίδιου και της οικογένειάς του.

### Μερική έλλειψη ευαισθησίας των κυττάρων στόχων στα ανδρογόνα (σύνδρομο άρρενος ψευδοερμαφροδιτισμού τύπου 1)

Πρόκειται για φυλοσύνδετο οικογενές σύνδρομο, το οποίο έχει μελετηθεί από τον Reifstein, τον Wilson, τον Bowen, τον Madden και πρόσφατα από τον Amrhein και τους συνεργάτες του.

Περιγράφηκε ως σύνδρομο που παρουσιάζει ποικίλες μορφές διφυλομορφίας των έξω γεννητικών οργάνων, κυμαινόμενες από έναν απλό υποσπαδία έως τον τέλειο γυναικείο φαινότυπο με γυναικομαστία κατά την ήβη και εμφανίζεται περίπου με συχνότητα υποδεκαπλάσια της συχνότητας του προηγούμενου συνδρόμου.

### Παθοφυσιολογία

Διαφέρει από την προηγούμενη περίπτωση καθώς οφείλεται σε μειωμένη συγκέντρωση του ενδοκυττάρου υποδοχέα R των κυττάρων στόχων. Ωστόσο νεότερες έρευνες μοριακής βιολογίας έδειξαν πως υπήρξαν ασθενείς (περιγράφησαν από την ομάδα του Amrhein) που έφεραν τμηματικά φυσιολογικά προσδεσμένη DHT τόσο ενδοκυτταρικά όσο και ενδοπυρηνικά. Η σχέση λοιπόν μεταξύ της δέσμευσης της DHT και των φαινοτυπικών εκδηλώσεων της μη ευαισθησίας των κυττάρων στόχων στα ανδρογόνα δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί. Ακόμη και στους ασθενείς με μερική έλλειψη ή με χαμηλή συγγένεια του παράγοντα R προς την DHT δεν είναι ξεκάθαρο ακόμη αν το «φαινοτυπικό αποτέλεσμα» οφείλεται στην μερική έλλειψη του παράγοντα R, στην αδυναμία του να δράσει ως μεταγραφικός παράγοντας ή και στην παρουσία μίας μετά – μεταγραφικής επεξεργασίας του μετάγραφου μετά από έρευνες που έγιναν σε δερματικούς ινοβλάστες. Το σίγουρο είναι πως αυτή η ομάδα συνδρόμων με την κοινή ονομασία σύνδρομο άρρενος ψευδοερμαφροδιτισμού τύπου 1 παρουσιάζει γενετική ετερογένεια και ποικιλομορφία κλινικών εκδηλώσεων.

Συχνά συγχέεται με το σύνδρομο Reifstein ενώ δεν είναι λίγες οι φορές που οι ασθενείς φέρουν μικρό φαλλό και περινοσχαικό ή περινεϊκό υποσπαδία. Ωστόσο τα κύτταρα Sertoli έχουν ήδη εκκρίνει την αντί – Müller ορμόνη μέχρι την 9<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα και κατ' επέκταση έχουν φυσιολογικά εκφυλιστεί οι πόροι του Müller γι' αυτό και δεν ανιχνεύονται έσω θηλυκά γεννητικά όργανα. Οι πόροι του Wolff μπορούν να δώσουν παράγωγα (έσω ανδρικά γεννητικά όργανα) είτε πλήρη είτε υποπλαστικά ανάλογα με την έκταση και την φύση της ανωμαλίας.



Κατά την ήβη παρουσιάζεται αρρενοποίηση ποικίλου βαθμού κυμαινόμενη από μία απλή ανάπτυξη της κλειτορίδας έως βαριά κλειτοριδομεγαλία δίκην πέους (σε ασθενή με πλήρως θηλυκά διαφοροποιημένο ουρογεννητικό κόλπο) και υπερτρίχωση στο εφήβαιο. Η κρυπορχία είναι κοινή, οι όρχεις είναι συνήθως μικροί και η σπερματογένεση ατελής ενώ οι ασθενείς με ήπιες μορφές του συνδρόμου παρουσιάζουν συνήθως ήπια γυναικομαστία και αζωοσπερμία. Συχνά οι όρχεις που υπάρχουν μπορεί να εμφανίζονται και σ' αυτή την περίπτωση με την μορφή των βουβωνικών ψηλαφητών μορφωμάτων αλλά θα παρουσιάζουν μεγαλύτερη εξέλιξη της σπερματογενετικής σειράς.

### Εργαστηριακά ευρήματα

Οι συγκεντρώσεις της T και της LH του πλάσματος σε ασθενείς ανευρέθησαν φυσιολογικές και σε μερικές περιπτώσεις αυξημένες σε σχέση με τις αντίστοιχες των φυσιολογικών ανδρών ενώ τα οιστρογόνα εμφανίζονται αυξημένα.

### Διάγνωση

Η διάγνωση δεν μπορεί να έγκειται μόνο στα κλινικά προαναφερθέντα σημεία αλλά θα πρέπει να συνδυάζεται τόσο με τον εντοπισμό φυλετικής χρωματίνης τύπου άρρενος (αρνητικό στοματικό επίχρισμα ή θετικός φθορισμός χρ. Υ) όσο και με βιοχημικά ευρήματα (ανίχνευση παράγοντα R, μέτρηση επιπέδων T, ανδροστενδιόλης, οιστρονής και οιστραδιόλης, πριν και μετά την χορήγηση hCG καθώς και των FSH και LH)

### Αντιμετώπιση – θεραπεία

Η επιλογή του φύλου ανατροφής είναι συνισταμένη της ηλικίας διάγνωσης, του βαθμού της διφυλομορφίας των έξω γεννητικών οργάνων, της απάντησης του οργανισμού στην T καθώς και της χρηστικής ικανότητας των έξω γεννητικών οργάνων. Οι περισσότεροι ασθενείς αν η διάγνωση γίνει στην βρεφική ηλικία θα πρέπει να μεγαλώσουν ως θήλεα λόγω της επικείμενης γυναικομαστίας και του αυξημένου κινδύνου γοναδικού νεοπλάσματος. Αν η διάγνωση τεθεί σε μεγαλύτερη ηλικία θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη και το φύλο ανατροφής του ασθενούς. Σ' αυτή την περίπτωση ωστόσο, λόγω του γεγονότος ότι η ψυχολογική ανάπτυξη τις περισσότερες φορές είναι άρρενος, ο υποσπαδίας και η κρυπορχία πρέπει να διορθωθούν χειρουργικά ενώ πιστεύεται ότι η γυναικομαστία μπορεί να αντιμετωπιστεί επιτυχώς μόνο χειρουργικά.

### Μερική έλλειψη ευαισθησίας των κυττάρων στόχων στα ανδρογόνα (σύνδρομο άρρενος ψευδοεμφροδιτισμού τύπου 2)

Πρόκειται για αυτοσωμικά υπολειπόμενο χαρακτηριστικό που αρχικά περιγράφηκε το 1974 από τους Walsh, Imperato – McGinley και Peterson.

Οι προαναφερθέντες θεώρησαν υπεύθυνη την έλλειψη της 5 α αναγωγάσης ή της δραστηριότητάς της η οποία με αυτό τον τρόπο μειώνει ή και μηδένιζε την ποσότητα της DHT.

### Παθοφυσιολογία

Στις περισσότερες περιπτώσεις η 5 α αναγωγή είναι απύσασ, ενώ λιγότερες φορές το ένζυμο συντίθεται φυσιολογικά αλλά είναι δομικά ελαττωματικό άρα και δραστικά απόν. Το γονίδιο της 5 α αναγωγάσης δεν έχει κλωνοποιηθεί και θα πρέπει να υπογραμμιστεί η αξιοσημείωτη γενετική ετερογένεια που παρατηρείται.

Σ' αυτούς τους ασθενείς παρατηρείται μετατροπή της T σε DHT μικρότερη από 1%. Γι' αυτό το λόγο προκαλείται ατελής διαφοροποίηση του ουρογεννητικού κόλπου, καθώς εξαρτάται άμεσα από την δράση της DHT, η οποία μπορεί να φτάσει μέχρι την τέλεια γυναικεία διαμόρφωση. Ωστόσο οι πόροι του Wolff εξελίσσονται φυσιολογικά σε έσω ανδρικά γεννητικά όργανα υπό την επίδραση της T. Τα κύτταρα Sertoli έχουν ήδη εκκρίνει την αντί – Müller ορμόνη μέχρι την 9<sup>η</sup> εμβρυϊκή εβδομάδα και κατ' επέκταση οι πόροι του Müller έχουν φυσιολογικά εκφυλισθεί και γι αυτό δεν ανιχνεύονται έσω θηλυκά γεννητικά όργανα. Έξι ακόμη χαρακτηριστικά μαζί με τα προαναφερθέντα παρατηρούνται στην έλλειψη της 5 α αναγωγάσης:

1. βαριά μορφή περινοσχεϊκού υποσπαδία με κρυμμένα ακροποσθία και κοιλιακή αύλακα ουρήθρας.
2. τυφλά καταλήγων κόλπος ποικίλου μεγέθους, ο οποίος ανοίγει είτε μέσα στον ουρογεννητικό κόλπο ή πιο συχνά πάνω στην ουρήθρα αμέσως πίσω από το στόμιο της ουρήθρας.
3. τερματισμός των σπερματικών πόρων μέσα στον τυφλά καταλήγοντα κόλπο.
4. γυναικεία ιδιοσυγκρασία χωρίς ωστόσο ανάπτυξη μαστών (σημαντικό διαφοροδιαγνωστικό σημείο) αλλά με κανονική τρίχωση στην μασχάλη και στο εφήβαιο.
5. συγκέντρωση της T στα φυσιολογικά επίπεδα του άρρενος.
6. φυσιολογικά διαφοροποιημένοι όρχεις που εντοπι-

ζονται είτε μέσα στους βουβωνικούς πόρους είτε στα χειλοσχεϊκά ογκώματα.

Στους φυσιολογικούς ενήλικες άρρενες 10 % της εκκρινόμενης T απεκκρίνεται συζευγμένη με 5α και 5β C19 στεροειδή (π.χ. ανδροστερόνη). Ο Peterson και οι συνεργάτες του υπέδειξαν ότι ο λόγος 5β/5α σε 23 φυσιολογικούς άνδρες κυμαίνεται από 0.46 έως 1.5, ενώ σε 19 ασθενείς από 2.2 έως 6.3. Αυτή η ανωμαλία στον λόγο έγκειται στην έλλειψη της 5 α αναγωγάσης και πιο συγκεκριμένα στην έλλειψη της δράσης της όπως έδειξαν μελέτες σε ινοβλάστες. Οι ετεροζυγώτες παρουσίασαν ενδιάμεσες τιμές των λόγων, ενώ 5 φαινοτυπικά φυσιολογικές γυναίκες βρέθηκαν να 'ναι ομοζυγώτες από τον συγκεκριμένο λόγο.

Στην ήβη παρατηρείται μερική έως πλήρης αρρενοποίηση (τριχοφυΐα, κλειτοριδομεγαλία, ανάπτυξη του μυοσκελετικού συστήματος). Η έλλειψη γυναικομαστίας μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι ο οργανισμός του ασθενούς παράγει φυσιολογικές ποσότητες T και οιστρογόνων, οι συγκεντρώσεις των οποίων βρίσκονται στα φυσιολογικά επίπεδα του άρρενος. Το πιο εντυπωσιακό εύρημα στις αρχικά μελετημένες ομάδες ασθενών ήταν πως ο ψυχοσεξουαλικός προσανατολισμός ήταν ανδρικός μετά την ήβη αν και όλοι αυτοί είχαν μεγαλώσει σαν θήλεα, ενώ τριχοφυΐα στο πρόσωπο, ακμή και ανάπτυξη του προστάτη δεν παρατηρήθηκαν. Ωστόσο δεν είναι ξεκάθαρο γιατί η αρρενοποίηση κατά την εφηβεία φαίνεται να 'ναι πιο φυσιολογική από την αρρενοποίηση που λαμβάνει χώρα κατά την διαφοροποίηση του φύλου.

Ενδιαφέρονσα είναι η ερώτηση γιατί οι ασθενείς παρουσιάζουν ανάπτυξη του πέους κατά την εφηβεία παρά την ατελή αρρενοποίηση των έξω γεννητικών οργάνων. Ο Peterson και οι συνεργάτες του υπέθεσαν ότι οι αλλαγές που συμβαίνουν κατά την εφηβεία (αύξηση της μυϊκής μάζας, ανάπτυξη του φαλλού, αλλαγή της φωνής κ.α.) είναι εξαρτώμενες από την T, ενώ η τριχοφυΐα στο πρόσωπο, η ακμή και η ανάπτυξη του προστάτη εξαρτώνται από την DHT γι' αυτό και δεν παρατηρούνται.

Με αυτές της δραματικές διαφοροποιήσεις κατά την ήβη, λόγω της αύξησης της T, μπορεί οι ψευδοερμαφρόδιτοι να 'ναι γόνιμοι και να τεκνοποιούν (Εικόνα 2)

### Εργαστηριακά ευρήματα

Η μέση συγκέντρωση της T κυμαίνεται στα φυσιολογικά επίπεδα του άρρενος ή παρουσιάζεται λίγο αυξημένη ενώ η μέση συγκέντρωση της DHT παρουσιάζεται κατά πολύ ελαττωμένη σε σχέση με την αντίστοιχη του ενήλικα άνδρα. Μάλιστα ο ενδοκυττάριος λόγος T/DHT ποικίλει από 35 έως 84 σε σχέση με τους μάρτυρες στους οποίους ποικίλει από 8 έως 16. Η συγκέντρωση των LH και FSH του πλάσματος παρουσιάζονται αυξημένες οριακά ή στα φυσιολογικά επίπεδα του άρρενος.

### Διάγνωση

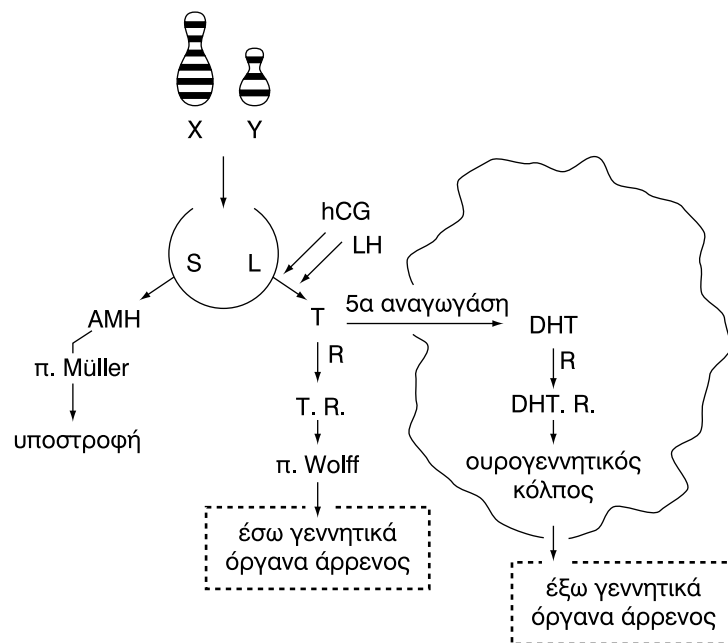
Η διάγνωση πρέπει να γίνεται με βάση τα προαναφερθέντα κλινικά σημεία αλλά και την ανεύρεση φυλετικής χρωματίνης τύπου άρρενος (αρνητικό στοματικό επίχρισμα, θετικός φθορισμό χρ. Υ), την μέτρηση του λόγου T/DHT (ο οποίος αν είναι υψηλός βάζει και την διάγνωση) πριν και μετά την χορήγηση hCG. Μετά μάλιστα την χορήγηση hCG ο λόγος κυμαίνεται από 75 έως 164, ενώ στα φυσιολογικά άρρενα από 3 έως 26. Ακόμη η μέτρηση του λόγου 5β/5α C19 στεροειδών μεταβολιτών της T στα ούρα προεφηβικά όσο και μετά την ήβη μπορεί να βοηθήσει στο να τεθεί η διάγνωση. Διαφοροποιήσεις των τιμών του λόγου μπορεί να ανιχνευτούν και στον υποθυρεοειδισμό, στην υπερλειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων και στην οξεία διαλείπουσα πορφυρία.

### Αντιμετώπιση - θεραπεία

Ορίζεται όπως και στις ανωτέρω περιπτώσεις.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alvarez – Nana F., Gonzalez – Ferrer S.: Diagnosis and management of patients with sex differentiation disorders: experience at the Unit of Medical Genetics of the University of Zulia, Maracaibo, Venezuela, Soto M. Invest Clin 1998; 39: 273 – 92



**SUMMARY**

***End – Organ Insensitivity to Androgenic Hormones, one of the most important causes of male pseudohermaphroditism***

In these incidents the affected patients have normal differentiated genetic sex (46, XY), normal differentiated gonads into testis, normal or increased plasma testosterone concentration, incomplete differentiation of urogenital sinus and in the most of cases ambiguous external genitalia. We can categorize the affected patients into 3 categories according to the grade of the observed insensitivity and the pathophysiological mechanism. So we can distinguish the complete end – organ insensitivity to androgenic hormones (syndrome of testicular feminization), the incomplete end – organ insensitivity to androgenic hormones type 1 and the incomplete end – organ insensitivity to androgenic hormones type 2 (syndrome of male pseudohermaphroditism type 1 and 2 respectively). According to medical researches these syndromes are inherited as X – linked recessive.

**Keywords:** *syndrome of testicular feminization, syndrome of male pseudohermaphroditism type 1, syndrome of male pseudohermaphroditism type 2*

**Correspondence:** *Troizos- Papaqvasiliou Pavlos, 18 Attikis Street, Iraklio Attikis, Greece. Tel: +30 210 2826065, iatriki2004@yahoo.gr*

## Αισιοδοξία, χιούμορ, γέλιο: οι φίλοι της υγείας

Σπύρος Παπουτσάκης

Τα παλιότερα χρόνια ακούγαμε πως: «ο τάδε έσκασε από το κακό του», υπονοώντας πως πέθανε ξαφνικά ( του ήλθε «κόλπος» ) πάνω σε μεγάλο θυμό, σε βρασμό ψυχής.

Κι ακόμη, «την τάδε την πήρε στον τάφο ο καϋμός του γιού της...» κ.ο.κ.

Έσπευδαν τότε οι πραγματιστές και οι κυνικοί, να αποφανθούν ότι, επρόκειτο για υπερβολές, για συμπτώσεις κ.λπ.

Σήμερα βέβαια γνωρίζουμε, στηριζόμενοι σε επιστημονικά κριτήρια, πως η μεγάλη και ξαφνική λύπη, ο οξύς πόνος ( βαρύ και εκτεταμένο έγκλημα π.χ. ) και άλλα έντονα στρεσογόνα ερεθίσματα, μπορούν να οδηγήσουν σε βαρέα ψυχικά σύνδρομα, γενικευμένες νόσους, ακόμη και στον θάνατο.

Ας διεξέλθωμε λοιπόν εν συντομία, στην παρούσα αναφορά, τα διάφορα συναισθήματα ( δυσάρεστα και ευχάριστα ) και την επίπτωση που συνεπάγονται στην καθόλου υγεία του ανθρώπου.

Ξεκινάμε με τους **ορισμούς**, πρώτα όσους αφορούν τα δυσάρεστα συναισθήματα, τους φανερούς αυτούς εχθρούς της ψυχικής μας κυρίως υγείας. Στη συνέχεια θα καταπιαστούμε με τα ευχάριστα συναισθήματα.

Όταν μιλάμε κατ αρχήν για **συναίσθημα**, εννοούμε την «ιδιαιτερη εκείνη ψυχική διάθεση, στην οποία περιέρχεται κανείς, όταν αντιμετωπίζει ποικίλες καταστάσεις (χαρά, λύπη, μίσος, οργή κ.λπ. ) οι οποίες οφείλονται είτε σε εξωτερικά ερεθίσματα, είτε σε λειτουργίες του οργανισμού».

Αρχίζωμε λοιπόν με το **στρες** ( διεθνής όρος, αγγλόφωνης προελεύσεως ) που αναφέρεται «στην μεταβολή του εσωτερικού ή του εξωτερικού περιβάλλοντος ενός οργανισμού από την επίδραση κάποιου ερεθίσματος, το οποίο και καλούμε στρεσογόνο».

Με πιο απλές λέξεις, το στρες υποδηλώνει το ξεπέρασμα των συνήθων «ορίων ζωής». Οτιδήποτε ανησυχεί κάποιον, τον αναστατώνει, τον κάνει να νοιώθει άβολα, αμήχανα, αυτό είναι στρες.

Το στρες διακρίνεται περαιτέρω στο οξύ ( περνά εύκολα με την κατάλληλη υποστήριξη ) και στο χρόνιο, πολύ πιο επικίνδυνο, που μπορεί, αν λιμνάσει, να φτάσει μέχρι τη κατάθλιψη.

Άγχος τώρα είναι «η συγκινησιακή εκείνη κατάσταση ( φόβος, αγω-

### Αλληλογραφία:

Dr. Σπύρος Παπουτσάκης  
Ιατρός – Χειρουργός  
Φιλοπόιμενος 33  
Πάτρα 26 221  
Τηλ.: 6937.11.33.30

νία, ανασφάλεια κ.λπ.) η οποία εκδηλώνεται ως εναγώνιος αναμονή επικείμενου κακού ή κινδύνου».

Το άγχος διακρίνεται και αυτό στο παροδικό και ήπιο (περίπου φυσιολογικό, όπως για παράδειγμα η περίοδος εξετάσεων για τους μαθητές) και σε επίμονο και ισχυρό. Το τελευταίο εμπίπτει βέβαια στα εδάφη της παθολογίας.

**Ως κατάθλιψη** τέλος ορίζουμε την «παθολογική κατάσταση, που εκδηλώνεται με αισθήματα βαθείας απογοητεύσεως και απαισιοδοξίας για τη ζωή, υποτίμηση της προσωπικής αξίας του πάσχοντος και μείωση των δραστηριοτήτων του».

Ας δώσουμε τώρα την ερμηνεία των όρων που αφορούν στα ευχάριστα, τα ψυχοφελή συναισθήματα. Κι αυτά βασικώς εκφράζονται με την αισιοδοξία, το χιούμορ και το γέλιο.

**Η αισιοδοξία** ερμηνεύεται με «την τάση να βλέπει κανείς την πιο ευνοϊκή πλευρά ή να προσδοκά και να ελπίζει σε ευνοϊκή, αίσια εξέλιξη των πραγμάτων».

Σε μία ψυχολογικής προεκτάσεως ερμηνεία της αισιοδοξίας (συνώνυμη με τον διεθνή όρο **οπτιμισμός**) η στάση αυτή ζωής βασίζεται στην πίστη για τη καλή εξέλιξη των πραγμάτων, ή πηγάζει από την τάση, να βλέπει κανείς τη θετική πάντοτε πλευρά των πραγμάτων (παράδειγμα το μισογεμάτο μπουκάλι για τον αισιόδοξο, θεωρείται μισοάδειο για τον απαισιοδόξο).

Το **χιούμορ** (διεθνοποιημένη σήμερα λέξη, λατινογενούς προελεύσεως) αποδίδεται ετυμολογικά με «την αντίληψη των πραγμάτων και της ζωής από την αστεία και κωμική πλευρά της, καθώς και την έκφραση αυτής της όψεως με έξυπνο και πνευματώδη τρόπο».

Το **γέλιο** τέλος (το μοναδικό αυτό χάρισμα του ανθρώπου ανάμεσα στα λοιπά έμβια όντα) συνιστά «μία ταυτόχρονη σύσπαση των μυών του προσώπου και ιδιαίτερα του γελαστήριου μυός, ξέχωρου ανατομικού γνωρίσματος του ανθρώπου, σε έκφραση ευχαριστήσεως, ευθυμίας, ειρωνίας, κοροϊδίας κ.λπ., καθώς και τις ηχηρές εκπνοές που το συνοδεύουν».

Το χιούμορ εν κατακλείδι είναι η κινητήρια δύναμη για το γέλιο. Το χιούμορ παριστά την αιτία και το γέλιο το αποτέλεσμα.

Ας εξετάσουμε τώρα τις επιπτώσεις των συναισθημάτων αυτών, δυσάρεστων και ευχαρίστων, στην εξέλιξη και την έκβαση ορισμένων παθήσεων του ανθρώπου. Κι ας αρχίσουμε με τα δυσάρεστα, σε μία αναφορά όσο γίνεται πιο σύντομη.

#### **Επιπτώσεις των δυσάρεστων συναισθημάτων**

**στις διάφορες νόσους:** Ως υπόδειγμα θα λάβουμε εν προκειμένω τη σχέση των συναισθημάτων αυτών με την καρδιακή λειτουργία.

Εδώ λοιπόν και αρκετά χρόνια, έχει αποδειχθεί η δυσμενής συσχέτιση του στρες (ιδίως του χρόνιου) με τις καρδιο-αγγειακές παθήσεις. Με τη συχνή του δε κατάληξη στο άγχος και τη κατάθλιψη, το στρες συμβάλλει σημαντικά, σύμφωνα πάντοτε με τεκμηριωμένες στατιστικές μελέτες, στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (έμφραγμα μυοκαρδίου κ.λπ.) της «μάστιγας του αιώνα», όπως εκτιμάται σήμερα.

Μαζί δε με τους λοιπούς παράγοντες στεφανιαίου κινδύνου (παχυσαρκία, διαβήτης, υπέρταση, υπερχοληστεριναιμία, το μεταβολικό καλούμενο σύνδρομο, αλλά και κάπνισμα, κατάχρηση αλκοόλ, έλλειψη φυσικής ασκήσεως) έχουν ανεβάσει τα καρδιο-αγγειακά νοσήματα πρώτα, ως αιτία θανάτου στις πολιτισμένες χώρες.

Η κατάθλιψη ιδιαίτερα, ενοχοποιείται σε μεγάλο βαθμό, για τις βλαβερές αυτές επιπτώσεις. Ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου συγκεκριμένα, διπλασιάζεται στους καταθλιπτικούς.

Εάν μάλιστα λάβουμε υπ όψιν το μεγάλο ποσοστό καταθλιπτικών (στην Ελλάδα το 7% με 11% των ηλικιωμένων, με τις γυναίκες να υπερέχουν των ανδρών σε αναλογία τριών προς δύο) τότε το πρόβλημα αποκτά κοινωνικές διαστάσεις αξιοπρόσεκτες.

**Επιπτώσεις των ευχαρίστων συναισθημάτων στις διάφορες νόσους:** Σε αντίθεση τώρα με τις δυσμενείς αυτές επιπτώσεις του συμπλέγματος στρες-άγχος-κατάθλιψη επί της υγείας του ανθρώπου, της καρδιακής λειτουργίας ιδιαίτερα, έρχεται πρώτη η **αισιοδοξία**, να φωτίσει αρκετά το σκοτεινό τούνελ της σύγχρονης ζωής.

Η αισιοδοξία θεωρείται γενικώς, κατά μίαν εύστοχη αναφορά, το «εμβόλιο» κατά της καρδιο-αγγειακής νόσου.

Στις ΗΠΑ συγκεκριμένα, κοινωνικο-ιατρικές μελέτες έδειξαν ότι, η αισιόδοξη στάση ζωής σχετίζεται με τη μείωση κατά 23% της ολικής θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο. Μειώνει επίσης, σε ποσοστό 41%, τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιο-αγγειακών επεισοδίων γενικότερα.

Η αισιοδοξία περαιτέρω προωθεί ευκολότερα την επίλυση καθημερινών προβλημάτων υγείας, που και αυτά με τη σειρά τους, αν αφεθούν ανεξέλεγκτα, μεγάλωνουν τον κίνδυνο οξείας καρδιοπάθειας.



Δεν είναι όμως η καρδιακή λειτουργία μόνο, που οφελείται από την αισιοδοξία, ως στάσεως ζωής. Εθελοντική έκθεση για παράδειγμα, που έγινε πριν λίγα χρόνια σε μόλυνση από ιό γρίπης, έδειξε ότι, τα κοινωνικά, ανοικτόκαρδα και αισιόδοξα άτομα ενόσησαν λιγότερο και ελαφρότερα από τα εσωστρεφή και μοναχικά.

Οι διαπιστώσεις αυτές προεκτείνονται και σε χρόνιες παθήσεις φθοράς, όπως ο καρκίνος. Ακόμη και στα ατυχήματα ( παράδειγμα η «ατυχηματίτις» αυτών που ρέπουν προς την απομόνωση, την εσωστρέφεια κ.λπ. ) αποδεικνύεται, εξ αντιθέτου, η ευεργετική επίδραση της αισιοδοξίας.

Τα θετικά συναισθήματα γενικότερα ( ενθουσιασμός, χαρά, αγάπη, ψυχική ευφορία, πνευματικό ενδιαφέρον κ.λπ. ) συμβάλλουν στη διατήρηση ομαλής της καρδιακής λειτουργίας. Εμπλουτίζοντας δε το εύρος των υγιών αντιδράσεων κατά του στρες, αποτελούν εν τέλει καθοριστικό παράγοντα ενισχύσεως των διαθεσίμων πηγών αντιστάσεως στις δυσκολίες της ζωής.

**Χιούμορ και γέλιο:** Το γέλιο παρουσιάζει για μελέτη βιολογικές, κοινωνικές, πολιτισμικές και ψυχολογικές παραμέτρους.

Από τις βιολογικές, ιδιαίτερη σημασία αποκτά η διαπίστωση ότι, το χιούμορ και το συνακόλουθο γέλιο οφελούν πολλά συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Αναφέρονται εδώ το καρδιο-αγγειακό πρωτίστως, αλλά και το μυο-σκελετικό, το αναπνευστικό, το ανοσοποιητικό και το πεπτικό.

Η ωφέλεια αυτή αποδίδεται στην έκκριση, κατά τη διάρκεια του γέλιου, ορισμένων ορμονών, των **ενδορφινών**, που κι αυτές με τη σειρά τους συμβάλλουν στην εμπειρία της ευχαριστήσεως και της ευφορίας.

Πέραν αυτών, με το γέλιο αντιμετωπίζονται πιο αποτελεσματικά το στρες, το άγχος και η πάντοτε καταδοκούσα κατάθλιψη. Το γέλιο τελικά διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επίτευξη μακροζωίας.

Το χιούμορ, με τη βελτίωση που προκαλεί στις σωματικές, νοητικές και ψυχικές λειτουργίες του ατόμου, ακολουθείται από τις εξής ευεργετικές συνέπειες:

Βελτιώνει την επικοινωνία μεταξύ των ανθρώπων – Βοηθεί στη δημιουργία εμπιστοσύνης – Καθησυχάζει και απαλύνει βίαια συναισθήματα, όπως το θυμό – Αυξάνει τη κοινωνικότητα – Ξεκουράζει και χαλαρώνει το πνεύμα.

**Το χιούμορ στον καρκινοπαθή:** Από τις αρχικές

διαπιστώσεις ότι, το χιούμορ βοηθεί στην ανακούφιση του καρκινικού πόνου και ότι διευκολύνει την επικοινωνία θεραπευτού-ασθενούς, καθιερώθηκε τα τελευταία χρόνια η χρησιμοποίησή του ως συμπληρώματος, στη θεραπευτική αγωγή χρόνιων παθήσεων, του καρκίνου ιδιαίτερα.

Γρήγορα μάλιστα παρατηρήθηκε πως, το χιούμορ μπορεί να μετριάσει τον φόβο, το άγχος, τον θυμό ή τη κατάθλιψη του καρκινοπαθούς.

Το γέλιο επίσης, βοηθεί κι αυτό στην εξεύρεση τρόπων αντιμετώπισεως των αλλαγών της ζωής που επιφέρει ο καρκίνος, τόσο στον ίδιο τον άρρωστο, όσο και στους συγγενείς του.

Στα σύγχρονα Νοσοκομεία των ΗΠΑ προωθείται τον τελευταίο καιρό και υλοποιείται η συμπληρωματική αυτή θεραπεία των ογκολογικών ασθενών, με τους **ιατρούς-κλόουν** (θεραπευτές γέλιου όπως έχει προταθεί να καλούνται) και η δημιουργία των **Clown Care Units** (Μονάδες Γελωτοθεραπείας, εφ' όσον ο κλόουν παραπέμπει στον γελωτοποιό, τον παλιάτσο).

Στη Γαλλία αποδίδουν παρόμοιες προσπάθειες με τον όρο: **Rire Medicine** ( γελαστή ιατρική ) στη δε γειτονική μας Ιταλία με το εύστοχο σύνθημα: **Ridere per vivere** ( γελάτε για να επιβιώσετε! )

Για να επανέλθω στις ΗΠΑ, εκεί οι θεραπευτές γέλιου, μέσω της «παιγνιοθεραπείας» καταφέρνουν να επαναφέρουν το χαμόγελο ελπίδας στα χείλη παιδιών, που πάσχουν από λευχαιμία ή καρκίνο. Διαπιστώθηκε ότι, οι μικροί αυτοί ασθενείς, χάρις στη συμβολή των θεραπευτών γέλιου, παίρνουν 20% λιγότερα παυσίπονα, συντομεύουν δε το χρόνο παραμονής τους στα Νοσοκομεία.

Το χιούμορ απαιτεί εν πολλοίς τέχνη, μπορεί επομένως να διδαχθεί, να καλλιεργηθεί. Αποκτά δε όλως ιδιαίτερη αξία, αν προστεθεί η διδασκαλία του στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα των νοσηλευτών και μάλιστα των ογκολογικών νοσηλευτών. Με συνέπεια, όχι μόνο να αλλάζει την «οπτική γωνία» των ασθενών και του περιβάλλοντός τους, αλλά και να βοηθεί σημαντικά στην αυτοβελτίωση και την αυτοπροστασία αυτών των ιδίων των θεραπευτών.

**Προσωπικά βιώματα:** Αναδιφώντας πριν λίγο καιρό τη διεθνή ιατρική βιβλιογραφία, σχετικά με την ευεργετική επίδραση της αισιοδοξίας, του χιούμορ και του γέλιου στις διάφορες νόσους του ανθρώπου, ανάκαλσα στη μνήμη μου παρόμοιες εμπειρίες, από τη 55χρονη κλινική μου πορεία στο στίβο της ιατρικής.

Κατέληξα δε στο συμπέρασμα ότι, οι διαπιστώσεις που μόλις εξέθεσα, έρχονται σε πλήρη συμφωνία με τις εντυπώσεις που είχα αποκομίσει εγώ προσωπικά, αλλά και οι εκατοντάδες ιατροί που συναναστράφηκα όλα αυτά τα χρόνια.

Δύο μόνο σχετικά παραδείγματα θα εκθέσω:

1. Το πεπτικό έλκος ( γαστρο-δωδεκαδακτυλικό έλκος στην παλιότερη ορολογία του ) μία συχνή, συχνότατη πάθηση των ενηλίκων, ιδίως των ανδρών, ταιπωρούσε σε μεγάλο βαθμό και για χρόνια τους ελκοπαθείς, πριν βέβαια ευρεθούν τα σημερινά πανίσχυρα αντι-ελκωτικά φάρμακα. Πολλούς δε από αυτούς αναγκαζόμαστε τελικά να χειρουργήσωμε (περιπτώσεις πυλωρικής στενώσεως, επανειλημμένων γαστρορραγιών κ.λπ. ).

Η διαφορά τώρα των αποτελεσμάτων της θεραπείας, είτε συντηρητικής, είτε χειρουργικής κατά μείζονα λόγο, ανάμεσα στους καλότροπους, πειθαρχικούς και αισιόδοξους ασθενείς, και εκείνους τους μεμψίμοι-

ρους, δύστροπους κ.λπ., ήταν καταφανής, με πολύ καλύτερη έκβαση στους πρώτους.

Ο χαρακτήρας άλλωστε του ελκοπαθούς, η προσωπικότητά του, ακόμη και τα χαρακτηριστικά του προσώπου του ( ισχνό πρόσωπο, λεπτά χείλη, προτεταμένα ζυγωματικά, το «ελκωτικό προσωπίο» όπως το γνωρίζαμε ) συνέβαλαν, σε κάποιο βαθμό, στη συχνότερη δημιουργία πεπτικού έλκους.

2. Οι χειρουργημένοι κακότροποι, μοναχικοί, εσωστρεφείς, δύσπιστοι κ.λπ. ασθενείς παρουσίαζαν και τις πιο πολλές μετεγχειρητικές επιπλοκές, όπως βραδύτερη επούλωση ή και επιμόλυνση της εγχειρητικής τομής, ανάπτυξη συνδρόμου Dumping, αναιμία, χρόνια κόπωση, απίσχνανση κ.λπ.

Συμπερασματικώς, καλή και ωφέλιμη προβάλλει η σύσταση, να υιοθετήσωμε μία θετική για τη ζωή στάση ( το think positively των Άγγλων ) και να ασπασθούμε την αντίληψη ότι, πραγματικά η αισιοδοξία, το χιούμορ και το γέλιο κάνουν καλό στην υγεία.

# Στον γιατρό Γιώργο Μπριστογιάννη



**Ανδρέας Μητρόπουλος**

Ρευματολόγος, Πάτρα

Όταν ο μεγάλος ζωγράφος της Αναγέννησης, Μιχαήλ Άγγελος, έφθασε στο τέλος της ζωής του, μάζεψε τους μαθητές του και τους φίλους του και τους είπε: Την ψυχή μου την παραδίδω στον Θεό, το σώμα μου στη Γη και σε σας και στους επερχόμενους αφήνω το έργο μου. Ένα έργο διαχρονικό και απαράμιλλο που αποτύπωνε την οδύνη όλης της Ανθρωπότητας, υλοποιώντας το σε ένα από τα μεγαλύτερα αριστουργήματα όλων των εποχών.

Ένα παγωμένο δειλινό του Φλεβάρη, λίγο μετά το λιόγερμα, ο Γιατρός Γιώργος Μπριστογιάννης, μετά από αξιοπρεπή και γενναία μάχη «τελείωσε τον αγώνα τον καλόν» και παρέδωσε την ψυχή του στα χέρια του Δημιουργού. Είναι πραγματικά αξιοθαύμαστο το σθένος που αντιμετώπισε την πολύμηνη ασθένειά του, η βαθεία του επίγνωση για τα επέκεινα, η καρτερία και το θάρρος, το κουράγιο και η γαλήνη που ακτινοβολούσε σε όλους εμάς γύρω του που, όχι λίγες φορές, λιποψυχούσαμε. Την επομένη η χοϊκή του υπόσταση, με έκδηλες τις χαρακίες και τις αυλακίες του πόνου «απελεύσατο εις χούν», παραδόθηκε και αναπαύθηκε στην αγκαλιά της μάνας Γης. Της γης της Ήλιδας που, από μικρός «αχρι θανάτου», δούλεψε και νότισε με τον ιδρώτα του. Αδιάψευστος μάρτυρας γι' αυτό, είναι το κτήμα του στα Κασέϊκα, που εναγώνια θα αναζητά τον ντορό της περπατησιάς του και μάταια θα περιμένει τον ίσκιο του και την φροντίδα του.

Στον επιβλητικό ιερό ναό του Αγίου Γεωργίου, στην κορυφή του τρούλου του οποίου κάποτε με ανέβασε, καμαρώνοντας για την μεγαλοπρέπειά του, εκεί στο πατρικό του σπίτι αντικριστά, σε μια σεμνή τελετή και εντυπωσιακή σύναξη, σαν μια έσχατη πράξη δημιουργίας, άφησε ανεξίτηλα τα αποτυπώματα του αθόρυβου αλλά παραγωγικού του έργου.

Ένα έργο σημαντικής ιατρικής διακονίας και προσφοράς, δημιουργίας πρότυπης οικογένειας, αδιάκοπης και ανιδιοτελούς συμμετοχής και συμβολής του στο κοινωνικό γίνεσθαι της τοπικής αλλά και ευρύτερης κοινωνίας της Ηλείας, η οποία ευγνώμονα το αναπόδωσε και περίτρανα το επιβεβαίωσε και το επικύρωσε, με την εύφημη μνεία και με την πάνδημη συμμετοχή της. Η μακροχρόνια οικογενειακή μας σχέση, η φιλία μας και ο αλληλοσεβασμός, μου δίνει την πεποίθηση ότι, ανατρέχοντας στην πλούσια νεοελληνική μας Γραμματεία, θα βρω μια λέξη για να συνοψίσω την προσωπικότητα και τον χαρακτήρα του, χωρίς την ελαχίστη υπερβολή και χωρίς να τραυματίσω την σεμνότητα και τη απλότητα που τον διέκρινε. Αγαπητέ μου Γιώργο ήσουν εξαιρετικά ΦΙΛΟΤΙΜΟΣ. Αυτό είμαι

σίγουρος ότι τα λέει όλα. Τίποτε λιγότερο και τίποτε περισσότερο. Γιατί όποιος φιλεί, την τιμήν, όποιος είναι φίλος με την τιμιότητα, εξ ορισμού είναι εχθρός και αντιμάχεται, αντιστρατεύεται και απεχθάνεται όλα τα αντίθετά της. Όποιος διαθέτει αυτή την πολύτιμη Αρετή ουδενός άλλου έχει χρείαν. Ήσουν φιλότιμος για όλα, σε όλα και για όλους. Τον φιλότιμο Γιώργο, που περίσσια διέθετες, και που για σένα ήταν αρχή και στάση ζωής, είναι βέβαιο ότι μπορεί, από μόνο του, να κρατά την ισορροπία και την αρμονία του Κόσμου μας, μπορεί να φέρει τους ανθρώπους τον ένα πιο κοντά στον άλλο, άρα έχει και την δύναμη να κάνει τον Κόσμο μας καλλίτερο. Αυτό ακριβώς είναι και το μεγάλο έλλειμμα των καιρών μας, γι' αυτό και η ανησυχία μας, μέρα με την ημέρα, μεγαλώνει.

Ακόμη και σε αυτόν τον θάνατο Γιώργο φέρθηκαν φιλότιμα. Αν και σε στόχευσε από νωρίς, αφήνοντας στην οικογένειά σου και σε όλους εμάς το πικρό παράπονο και το αμείλικτο ερώτημα, γιατί διάλεξε να σε πάρει επάνω στην ακμή της δημιουργίας σου, στην ώρα του θερισμού των κόπων σου, εσύ τον αντιμετώπισες με διακριτικότητα και θάρρος και χωρίς να τον φοβάσαι, προσήλθες αγόγγυστα στο προσκλητήριο του Δημιουργού. «Χωρίς να ζητιανεύεις τον καιρό, χωρίς των δειλών τα παρακάλια και τα παράπονα» όπως θα έλεγε ο στοχαστικός Καβάφης. Συμβιβάστηκες με την τραγική αλήθεια του πεπρωμένου σου και αφού, με μεγαλωσύνη ψυχής, επιμελήθηκες ο ίδιος το κενοτάφιο σου, αφού γνοιόστηκες για την επούλωση των πληγών και των ρωγμών του Αη Γιώργη από τον Εγκέλαδο, αφού φρόντισες και την τελευταία λεπτομέρεια και αφού έπιασες όλες τις υδρορροές από το πατρικό σου σπίτι, πέρασες στην αντίπερα όχθη, έφυγες γενναία και με το χαμόγελο στα χείλη, όπως πάντα στη ζωή σου πορεύθηκες. Έτσι, στον ίδιο ιερό χώρο, ακριβώς στο ίδιο σημείο που πριν, από 14 χρόνια, η μικρή σου Μαρία «ενεδύσατο Χριστόν» από την δική μου Μαρία, ήλθε η ώρα, έφθασε η έσχατη προθεσμία του τελευταίου ασπασμού και του ύστατου αποχαιρετισμού. Μόνο που το διαπεραστικό τότε κλάμα ζωής της μονακριβής σου κόρης αντικαταστάθηκε από το βουβό κλάμα ψυχής και ανείπωτης οδύνης σήμερα.

Μπροστά στο, χωρίς το φέγγος της ψυχής σου σκίνωμα, στην άκρη του ιερού γκρεμού της καρδιάς, ακροποδίζω τρέμοντας, γιατί ο θάνατος του κάθε ανθρώπου με λιγοστεύει, κι ακόμα περισσότερο αυτός ενός πραγματικού φίλου και μάλιστα αρκετά νεώτερου μου.

Αλλά «χρη των τελευταίωντων έκαστον τιμάν μη δακρύοις, μήτε οίκτοις, αλλά μνήμη αγαθή». Μόνο ότι

λησμονιέται πεθαίνει Γιώργο. Και το δικό σου διακριτικό πέρασμα ήταν και θα παραμείνει στη μνήμη μας σαν μέτρο αξιοπρέπειας και ευθύνης σαν ζωντανό παράδειγμα φιλοτιμίας και απλότητας, βιοπάλης και αυτοδημιουργίας.

«Περίπολοι της νικοτίνης οι κάνες των τσιγάρων, ρομφαίες του καιρού στραμμένες επάνω μας». Αυτά τα αλληγορικά αλλά και προφητικά λόγια του ποιητή Μιχ. Γκανά, που παρουσίασε η αγαπημένη σου Κατερίνα πριν μερικά χρόνια στο Πνευματικό Κέντρο, ήταν Γιώργο το τελευταίο, το προειδοποιητικό και κατεπείγον μήνυμα συναγερμού που μου ζήτησες και που, σαν γιατροί, έχουμε χρέος να μεταφέρουμε ιδιαίτερα στους νέους μας. Τώρα, που η ψυχή σου «τινάχθηκε εκείθε από το φράχτη, τώρα, στον πηγαϊμό σου εκεί «στα μακρινά και στα ψηλά» όπως θα έλεγε ο Παλαμάς, εμείς επιστρέφουμε στα τετριμμένα για να εκτίσουμε ότι για τον καθένα μας απομένει, με περισσότερη, πιθανόν, αυτογνωσία και μια διάθεση αυτοκριτικής, αναλογιζόμενοι μαζί με τον ποιητή της Αλεξάνδρας, «Τι γρήγορα που η σκοτεινή γραμμή μακραίνει, τι γρήγορα που τα σβηστά κεριά πληθαίνουν».

Αλλά η φιλοσοφημένη αντίδραση και παραδοχή του Αναξαγόρα που, όταν του αναγγέλθηκε ο θάνατος των παιδιών του, αυτός γαλήνια απάντησε: «Το γνώριζα ότι τους γέννησα θνητούς». Το αξίωμα που, από το λυκαυγές της ανθρώπινης αυτογνωσίας, θέλει την ζωή και τον θάνατο να συνυπάρχουν και να αλληλοπροσδιορίζονται σαν μια χωρίς εξαιρέσεις νομοτέλεια. Η επισήμανση και η υπόμνηση από τον Απόστολο των Εθνών ότι, δεν είμαστε αθάνατοι αφού «σύμφοιτοι γεγόμαμεν τω ομοιώματι του θανάτου», αλλά και τα προφητικά λόγια του Νομπελίστα ποιητή: «Όλα χάνονται -για όλα έρχεται η ώρα», μας ανακαλούν στην τάξη του δικού μας Σύμπαντος, μας προσγειώνουν στην πραγματικότητα, μας πραινούν τον πόνο, μας αμβλύνουν τη μοναξιά και μας δίνουν το κουράγιο με μερισμό ψυχής, να σου ευχηθούμε όλοι εμείς και από την Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος – Πελοποννήσου, της οποίας υπήρξες επίλεκτο μέλος, **μνήμη αγαθή** αγαπητέ μας Γιώργο.

Γιατί πρότυπα θάρρους και μνήμες φιλοτιμίας και ήθους είναι εξαιρετικά χρήσιμες και αναγκαίες σε μας και στους επερχόμενους για να φωτίζουν και να μας δείχνουν τον δρόμο.

# Κώστας Μόσχοβος

*Ένας πραγματικός άνθρωπος.*

*Ένας άξιος γιατρός που μας έφυγε ξαφνικά*

Ένοικος τώρα του παντοτινού, Κεκυρωμένος  
ΤΑΚΗΣ ΣΙΝΟΠΟΥΛΟΣ, *Νεκρόδειπνο*

## Νίκος Κούνης

Καρδιολόγος, Πάτρα

Ο Κώστας Μόσχοβος γιατρός χειρουργός έφυγε ξαφνικά από τη ζωή την 10η Δεκεμβρίου 2008.

Τελείωσε την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου της Αθήνας και ειδικεύθηκε στην χειρουργική και θωρακοχειρουργική σε νοσοκομεία της Ελλάδας, Αγγλίας και Γαλλίας. Μετά την επιστροφή του εργάστηκε σαν επιμελητής στην χειρουργική κλινική του νοσοκομείου “Άγιος Ανδρέας” της Πάτρας και αργότερα σαν διευθυντής της ίδιας κλινικής. Ο Κώστας ήταν ένας ευγενέστατος άνθρωπος, έξυπνος, διορατικός, άριστος κλινικός και σωστός δάσκαλος-εκπαιδευτής. Η έντονη προσωπικότητά του, η εργατικότητά του, η βαθειά γνώση των προβλημάτων της χειρουργικής και των Ελλήνων χειρουργών αλλά και των γιατρών γενικότερα., η “κοσμοπολίτικη” κουλτούρα του, η γλωσσομάθειά του (μιλούσε άπταιστα αγγλικά και γαλλικά και στην φοιτητική του καριέρα είχε χρηματίσει μέλος της επιτροπής των φοιτητικών ανταλλαγών) τον έκαναν αξιαγάπητο στους συναδέλφους του γιατρούς.

Τον γνώρισα στην Πάτρα, το 1970, στην διάρκεια της υπηρεσίας μου στην ύπαιθρο, και ήταν εκείνος που με ώθησε να μεταβώ για ειδικότητα και εκπαίδευση σε νοσοκομεία της Μεγάλης Βρετανίας όπου και εκείνος είχε θητεύσει. Φανατικός φίλαθλος και οπαδός του Παναθηναϊκού με παρώτρυνε και μαζί ακολουθήσαμε την πορεία αυτής της ομάδας, κατά το 1970-1971, στο Λίβερπουλ με την “Έβερτον, στο Βελιγράδι με τον Ερυθρό Αστέρα, αλλά και στον τελικό με το “Άγιαξ στο Γουέμπλεν.” Ήταν ο Κώστας με τον οποίο είχα σχεδόν καθημερινή επικοινωνία, συζητώντας τα προβλήματά μας στην ξενιτιά, εγώ από το Λίβερπουλ όπου ειδικευόμουν στην Καρδιολογία και εκείνος από το Παρίσι όπου ειδικευόταν στην καρδιοχειρουργική. Την δεκαετία του 80 ξανασμίξαμε στο Νοσοκομείο του “Αγίου Ανδρέα” στην Πάτρα τώρα στην χειρουργική κλινική εκείνος και στην πανεπιστημιακή παθολογική κλινική εγώ στις ατέλειωτες νυκτερινές εφημερίες συζητώντας πάλι τα ιατρικά μας προβλήματα.

Φίλος και μέλος της ΙΕΔΕΠ ο Κώστας ήταν ο τακτικός παρακολουθητής των συνεδρίων, ημερίδων και εκδηλώσεων της εταιρείας μας. Τα τελευταία χρόνια ο Κώστας είχε ιδρύσει τον Σύλλογο Μελέτης Εξωγήινων Φαινομένων στο νομό Αχαΐας και είχε προετοιμάσει στην Πάτρα την πρώτη ημερίδα με το θέμα αυτό.

Ο Κώστας Μόσχοβος ήταν παντρεμένος με την Ιωάννα Αλεξοπούλου-Μοσχόβου, διευθύντρια Αναισθησιολογίας του Νοσοκομείου “Άγιος Ανδρέας” και είχε τρία παιδιά τον Βασίλη, γιατρό, την Τιτίκα, επίσης γιατρό και τον Γιάννη, πολιτικό μηχανικό.

“Όσοι εργάστηκαν μαζί με τον Κώστα και τους είχε τιμήσει με την φιλία του θα τον θυμούνται συνεχώς και για πάντα.



Ο Κώστας Μόσχοβος, ο υπογράφων, ο καθηγητής ψυχιατρικής του Πανεπιστημίου του Λονδίνου Νίκανδρος Μπούρας, και η Τούλα Κούνη σε μια πολύ πρόσφατη φωτογραφία



# Δίκτυο ιατρών Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας με ειδικό ενδιαφέρον στα νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος (Hellenic Primary Care Respiratory Group - HePCRG)

**Δημήτρης Γιαννόπουλος<sup>1</sup>**  
**Ανδρέας Σκαρπέλος<sup>2</sup>**  
**Αργυρή Θέου<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Κέντρο Υγείας Βάρδας - Πρόεδρος  
<sup>2</sup> Σαντορίνη  
<sup>3</sup> Γ.Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

Το Δίκτυο ιατρών Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας (ΠΦΥ) με ενδιαφέρον στα νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος, Hellenic Primary Care Respiratory Group (HePCRG), αποτελεί περιφερειακό παράρτημα του Διεθνούς Δικτύου International Primary Care Respiratory Group, IPCRG ([www.ipcrg.org](http://www.ipcrg.org)), ένα παγκόσμιας εμβέλειας Δίκτυο ιατρών Γενικής Ιατρικής αλλά και ιατρών άλλων ειδικοτήτων που εργάζονται στην ΠΦΥ, με ειδικό ενδιαφέρον στην πρόληψη και αντιμετώπιση των νοσημάτων του αναπνευστικού συστήματος.

Το IPCRG, έδρα του οποίου είναι το Aberdeen της Σκωτίας, έχει αναπτύξει μια επικοινωνία με περισσότερες από 40 χώρες - μέλη από όλο τον κόσμο, όπως ο Καναδάς, η Αυστραλία, όλες σχεδόν οι ευρωπαϊκές χώρες, το Μπαγκλαντές, η Σρι Λάνκα, το Πακιστάν, το Αφγανιστάν, το Βιετνάμ κ.ά.

Η Ελλάδα έγινε τακτικό μέλος στις 28 Μαΐου 2008, κατόπιν ομόφωνης απόφασης των υπολοίπων χωρών - μελών, στην ετήσια Γενική Συνέλευση κατά την διάρκεια του διετούς παγκόσμιου Συνεδρίου του IPCRG στην Σεβίλλη της Ισπανίας όπου παρουσιάστηκε η πρόταση της χώρας μας, από τους συνυπογράφοντες το παρόν άρθρο κ. Δημήτρη Γιαννόπουλο και κ. Ανδρέα Αρβανίτη.

Σκοποί του Δικτύου είναι:

- η εκπαίδευση γιατρών ΠΦΥ σε θέματα νοσημάτων του αναπνευστικού συστήματος,
- η προώθηση της έρευνας και συναφών πανεπιστημιακών δραστηριοτήτων σε θέματα νοσημάτων του αναπνευστικού συστήματος που συναντώνται στην ΠΦΥ,
- η ενημέρωση και εκπαίδευση του κοινού σε θέματα νοσημάτων του αναπνευστικού συστήματος και
- η προσφορά βοήθειας σε ασθενείς που πάσχουν από νοσήματα του αναπνευστικού.

Εκπρόσωποι της χώρας μας στο Διεθνές Δίκτυο IPCRG είναι ο Αναπληρωτής Καθηγητής Κοινωνικής και Οικογενειακής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης κ. Λιονής Χρήστος και ο κ. Γιαννόπουλος Δημήτρης.

## Αλληλογραφία:

Γιαννόπουλος Δημήτρης,  
Κ.Υ. Βάρδας Ηλείας.  
Διεύθυνση: Συρμπάνι - Βάρδα Ηλείας, Τ.Κ. 27052  
Τηλ. εργασίας: 26233-60023, κινητό: 6977-641718,  
E-mail: [digianop@otenet.gr](mailto:digianop@otenet.gr)

Στόχος του Δικτύου είναι η άμεση, έγκυρη αλλά και συνεχής ενημέρωση των ιατρών ΠΦΥ σε θέματα που αφορούν στη διαχείριση των νοσημάτων του αναπνευστικού συστήματος.

Για την πληρέστερη και γρήγορη ενημέρωση των γιατρών ΠΦΥ έχουν ενεργοποιηθεί υποεπιτροπές (ΧΑΠ, Άσθματος, Αλλεργικής Ρινίτιδας, Διακοπής Καπνίσματος, Λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος κ.λπ.), από νέους συναδέλφους Γενικούς Ιατρούς, οι οποίες μετά από αναζήτηση της πληροφορίας στην πρόσφατη διεθνή και ελληνική βιβλιογραφία ενημερώνουν άμεσα την ηλεκτρονική διεύθυνση του Δικτύου ([www.hepcrg.gr](http://www.hepcrg.gr)), όπου μπορεί να έχει πρόσβαση οποιοσδήποτε γιατρός, χωρίς απαραίτητα να είναι μέλος.

Ήδη στην συγκεκριμένη ηλεκτρονική διεύθυνση είναι αναρτημένες, μεταφρασμένες στην ελληνική, οι τελευταίες Διεθνείς Κατευθυντήριες Οδηγίες του IPCRG για την διακοπή του καπνίσματος, οι Κατευ-

θυντήριες Οδηγίες για την διαχείριση της ΧΑΠ, της Αλλεργικής Ρινίτιδας κ.ά, καθώς και χρήσιμοι πρακτικοί συνοπτικοί οδηγοί διαχείρισης χρόνιων νοσημάτων, όπως η παρηγορητική φροντίδα ασθενών με ΧΑΠ κατά το τελικό στάδιο της νόσου, οδηγός διακοπής καπνίσματος κ.λπ.

Επίσης και οι ασθενείς μπορούν να αντλήσουν χρήσιμες πληροφορίες για τα πιο κοινά νοσήματα του αναπνευστικού.

Σημαντικό εργαλείο επικοινωνίας των γιατρών ΠΦΥ αποτελεί και η λειτουργία του Forum του Δικτύου, όπου δίνεται η δυνατότητα ανταλλαγής απόψεων και προβληματισμών μεταξύ των μελών.

Μέλη μπορούν να εγγραφούν όλοι οι γιατροί ΠΦΥ ενώ στο καταστατικό του Δικτύου προβλέπεται η εκπροσώπηση και των ειδικευομένων Γενικής Ιατρικής.

## *Το '21 και οι πρωταγωνιστές του.*

## *Τεκμήρια και κειμήλια από το Ιστορικό Αρχείο Α. & Κ. Σκιαθά*

### **Ανδρονίκη Π. Χρυσάφη**

Ιστορικός - Αρχαιολόγος, M.Sc.  
Επιμελήτρια της Έκθεσης

Μια εξαιρετική έκθεση ιστορικού περιεχομένου στο Μεσολόγγι. Οργανώνεται από το Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Μεσολογγίου και το Κέντρο Λόγου και Τέχνης «Διεξόδος». Ενταγμένη στις γιορτές εξόδου 2009, υποστηρίζεται από τον Δήμο της Ιεράς Πόλεως Μεσολογγίου. Πραγματοποιείται στο χώρο της «Διεξόδου», πατρογονικό σπίτι του Αθανασίου Ραζή-Κότσικα, του εικοσιοκτάχρονου εκλεγμένου αρχηγού της Φρουράς του Μεσολογγίου κατά την έξοδο. Περιλαμβάνει πάνω από 500 τεκμήρια και κειμήλια, αποκλειστικά από το Ιστορικό Αρχείο των Αντώνη και Κυριάκου Σκιαθά. Τη μουσειογραφική πρόταση έχει κάνει ο Αντώνης Δ. Σκιαθάς, ενώ η παραγωγή είναι του Γιάννη Σκ. Πικραμένου.

Η έκθεση έχει θέμα «Το '21 και οι πρωταγωνιστές του», εκτείνεται χρονικά από τις παραμονές της εθνικής Εξέγερσης (δεύτερο μισό 18ου αιώνα) έως και την έξωση του βασιλιά Όθωνα (Οκτώβριος 1862). Και αυτό γιατί οι συνθήκες, οι θεσμοί, οι μεγάλες προσωπικότητες και τα πνευματικά κινήματα της γηραιάς Ηπείρου στα τέλη του 18ου αιώνα δημιούργησαν το πλαίσιο εκείνο που οδήγησε στην Ελληνική Επανάσταση. Από την άλλη πλευρά, οι κάθε είδους «πρωταγωνιστές» τής ένοπλης εξέγερσης συνέχισαν να κυριαρχούν στον δημόσιο βίο τις πρώτες δεκαετίες του νεοσύστατου κράτους, να λαμβάνουν αξιώματα ή να παραγκωνίζονται από τις εμφύλιες διαμάχες, να οδηγούνται σε δολοφονίες, να ανακηρύσσονται πρωθυπουργοί ή να καταλήγουν πένητες, να παίρνουν μέρος σε εσωτερικές «συνωμοσίες» ή λαϊκές εξεγέρσεις, σε αντιπολιτευτικές στάσεις, να καταθέτουν τα «Απομνημονεύματά» τους από τον Αγώνα... Στις αρχές της δεκαετίας του 1860, μια νέα αστική τάξη αναδύεται στην Ελλάδα και προβάλλει τα δικά της θέλω και προσδοκίες στην κοινωνία και τον δημόσιο βίο της χώρας, δημιουργεί ένα νέο αντιδυναστικό κύμα που οδήγησε τον Οκτώβριο του 1862 στην εκθρόνιση του βασιλιά Όθωνα, κλείνοντας ουσιαστικά τον κύκλο της ένοπλης εξέγερσης του 1821.

Οι κεντρικές μορφές της Ελληνικής Επανάστασης δεν συγκροτούσαν μια κοινή ομάδα: (α) οι πρόκριτοι και οι κοτζαμπάσηδες –κυρίως της Πε-

### **Επικοινωνία:**

ΚΕΝΤΡΟ ΛΟΓΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ «ΔΙΕΞΟΔΟΣ»  
Αθανασίου Ραζή-Κότσικα 25, Μεσολόγγι  
Τηλ.: 26310.51260  
web: www.diexodos.com.gr

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΕΚΘΕΣΗΣ: 21 Μαρτίου έως 13 Ιουνίου 2009  
ΩΡΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ: Κάθε μέρα (Πλην Δευτέρας & Τρίτης),  
Πρωί 10.30 – 13.00, απόγευμα 18.30 – 21.00



λοποννήσου–, (β) οι οπλαρχηγοί (κλέφτες) της Πελοποννήσου και οι αρματολοί της Στερεάς Ελλάδας, (γ) οι πλούσιοι караβοκυραίοι νησιώτες, (δ) οι ετερόχθονες μορφωμένοι Φαναριώτες, (ε) οι υπόδουλοι ραγιάδες, ο στρατός των ανώνυμων αγωνιστών, και τέλος (ς) οι ξενόφερτοι Φιλέλληνες, δεν είχαν κοινές καταβολές ή παιδεία και δεν θα μπορούσαν να έχουν τις ίδιες επιδιώξεις και φιλοδοξίες από τον εθνικοαπελευθερωτικό Αγώνα. Τι θα μπορούσε να συνδέει τον πεφωτισμένο και φιλόδοξο πολιτικό Φαναριώτη με τον οπλαρχηγό της Πελοποννήσου ή τον πλούσιο κοσμοπολίτη νησιώτη έμπορο με τον αρματολό της Στερεάς Ελλάδας; Τι ήταν αυτό που συνέδεσε τους ετερόχθονες ομογενείς «καλαμαράδες» που ήλθαν από το εξωτερικό και ίσως έβλεπαν για πρώτη φορά αυτό που νόμιζαν για πατρίδα ή τους «φραγκοντυμένους» φιλέλληνες που κατέφτασαν στα επαναστατημένα εδάφη με τους ντόπιους

ραγιάδες; Το κοινό τους πάθος για την απελευθέρωση της Ελλάδας και ο αγώνας τους να αποκτήσει νόημα και υπόσταση η εθνική συνείδηση των Ελλήνων ήταν οι κοινότητες παρανομαστές, όπου εντάχθηκαν και οι προσωπικές επιδιώξεις και οι φιλοδοξίες των πρωταγωνιστών. Το σκηρικό (και) αυτής της Επανάστασης είναι ένα βαρυφορτωμένο μπαρόκ: το συνθέτουν ηρωικά και παράτολμα κατορθώματα απέναντι στον εχθρό, μεγάλες χειρονομίες αυταπάρνησης, ανιδιοτέλειας και αυτοθυσίας, υψηλοί ιδεολογικοί στόχοι, αλλά και εμφύλιοι πόλεμοι, εσωτερικές συκοφαντίες και άνανδρες δολοφονίες οπλαρχηγών, φυλακίσεις, δολιοφθορές, ανίερες συμμαχίες.

Στην έκθεση παρουσιάζονται οι περισσότεροι από τους κάθε είδους πρωταγωνιστές της Επανάστασης, μέσα από τα έγγραφα των οπλαρχηγών, τις αποφάσεις των σωμάτων, τις ανακοινώσεις των βασιλέων αλλά και τα σημειώματα των απλών ανθρώπων, τα βιβλία, τις εφημερίδες, τις γκραβούρες και τους πίνακες, την οπλική εξάρτηση, τις φορεσιές, τα αντικείμενα γραφής και τυπογραφίας, τα κοσμήματα, τα είδη οικιακής χρήσης, τα παράσημα. Η διακόσμηση των όπλων, οι σφραγίδες των εγγράφων, ο γραφικός χαρακτήρας και ο ιδρώτας των χεριών των πρωταγωνιστών, η δυναμική της γραφής, τα κρυμμένα νοήματα, η αγωνία και τα συναισθήματα των ημερών αποτυπωμένα στα διάφορα έγγραφα, η έκφραση των προσώπων στις γκραβούρες, τοποθετούν τα κομμάτια του παζλ στη θέση τους και μας απεικονίζουν μια ιστορική περίοδο διάρκειας 100 χρόνων περίπου. Τα διατάγματα και οι επιστολές του Καποδίστρια ή του βασιλιά Όθωνα και το διστακτικό δακτυλικό αποτύπωμα του αγράμματου ηλικιωμένου πατέρα που πλαισιώνεται από τη φράση «η βούλα του γερο-πατέρα», που διαπέρασαν παρέα τον χρόνο και έφτασαν μέχρι τα χέρια μας, παρουσιάζονται από κοινού, καθώς μας συγκινούν το ίδιο και θεωρούμε ότι μας περιγράφουν ισότιμα την εποχή τους.

Το υλικό προέρχεται από το Ιστορικό Αρχείο των αδελφών Αντώνη & Κυριάκου Σκιαθά, ένα πραγματικά πλούσιο και πολυσυλλεκτικό αρχείο πολλών χιλιάδων ιστορικών τεκμηρίων, κειμηλίων, αντικειμένων που έχουν αποκτηθεί στον ελλαδικό χώρο ή έχουν επαναπατριστεί από το εξωτερικό με ιδιαίτερη προσπάθεια, μεράκι, φροντίδα και κόπο από τους κατόχους του και καλύπτουν πάνω από διακόσια χρόνια της σύγχρονης ιστορίας του τόπου μας.