



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ
ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΠΕΙΡΑΙΑ
«ΤΖΑΝΕΙΟ»



ΤΟΜΟΣ 17 - ΤΕΥΧΟΣ 3 -ΙΟΥΛΙΟΣ 2012 - print- ISSN 1791-1362
www.tzaneio.gr / epistimonika.xronika.htm - e- ISSN 2241-1666

Από τη Σύνταξη

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Εν μέσω του θέρους, εκδίδουμε το τρίτο τεύχος των «ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΧΡΟΝΙΚΩΝ», χάρη στην ένθερμη συμπαράσταση και το ζήλο συναδέλφων από διάφορες ειδικότητες. Το τεύχος που κρατάτε στα χέρια σας είναι πλούσιο σε ύλη κι αρχικά εμπεριέχει ενδιαφέρουσες ανασκοπήσεις για την ασύρματη ενδοσκόπηση του πεπτικού με κάψουλα, την οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα και την καρδιαγγειακή νόσο στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Επίσης, η Σύνταξη του περιοδικού με χαρά δημοσιεύει άρθρο σύνταξης του Λέκτορα του ΑΠΘ κ. Παπαβραμίδα Θεοδόση, ο οποίος σχολιάζει την πειραματική εργασία για την ενδοκοιλιακή υπέρταση από το «Αρεταίειο» Νοσοκομείο που δημοσιεύουμε σ' αυτό το τεύχος.

Στα πρωτότυπα άρθρα περιλαμβάνονται: α) η πειραματική εργασία από τη Β' Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών που μελετάει τις μεταβολές των αερίων αίματος και της οξεοβασικής ισορροπίας στο σύνδρομο αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης, β) η προοπτική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη των επιθεμάτων μελιού στην επούλωση του έλκους του νευροπαθητικού διαβητικού ποδιού από την πλέον έμπειρη, έγκυρη κι αναγνωρισμένη ομάδα του Διαβητολογικού Κέντρου του Νοσοκομείου μας, γ) η αναδρομική κλινική μελέτη του Τμήματος Υπερήχων για το ρόλο της υπερηχογραφίας με σκιαγραφικό μέσο στη διάγνωση θρόμβων των σπλαγχνικών αγγείων σε ασθενείς με ενδοκοιλιακή κακοήθεια και δ) η ανοσοϊστοχημική μελέτη των επιθηλιακών δεικτών σε στρωματικούς όγκους του γαστρεντερικού από το Παθολογοανατομικό εργαστήριο του Νοσοκομείου μας.

Στα ενδιαφέροντα περιστατικά περιλαμβάνονται αναφορές στη θηλωματώδη κυστίτιδα, το εκκόλπωμα της τραχείας και τον καρκίνο του ορθού από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου.

Ο αναγνώστης δεν πρέπει να παραλείψει να διαβάσει τις Νεώτερες κατευθυντήριες οδηγίες για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II καθώς και την Ιστορική αναφορά στον Βασίλειο Κ. Κατράκη, πρώην Διευθυντή του Αναισθησιολογικού Τμήματος του Τζανείου.

Σας ευχόμαστε καλό διάβασμα...

Δρ. Αθανάσιος Δ. Μαρίνης
Διευθυντής Σύνταξης

Δρ. Ανδρέας Μελιδώνης
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ
ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΠΕΙΡΑΙΑ «ΤΖΑΝΕΙΟ»

Ζαννή & Αφεντούλη 1

18536 – ΠΕΙΡΑΙΑΣ

Τηλ. 210 4592 639 - 579

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ:

Αθανάσιος Μαρίνης Επιμελητής Χειρουργός, ΓΝΠ «Τζάνειο»

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κ. Φακιολάς	Διευθυντής Καρδιολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Ο. Ζαρκωτού	Επιμελήτρια Βιοπαθολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Β. Μάμαλη	Επιμελήτρια Βιοπαθολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Γ. Αγιομαμίτης	Επιμελητής Χειρουργός, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Ε. Χελιώτη	Επιμελήτρια Νεφρολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Κ. Σταματίου	Επιμελητής Ουρολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Κ. Τζιρογιάννης	Παθολόγος, Εξειδικευόμενος, Διαβητολογικό Ιατρείο, ΓΝΠ «Τζάνειο»

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Α. Μελιδώνης	Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Σ. Φούσας	Διευθυντής Ιατρικής Υπηρεσίας, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Α. Πρεκατές	Διευθυντής Παθολογικού Τομέα, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Σ. Ρίζος	Διευθυντής Χειρουργικού Τομέα, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Α. Θέμελης - Διγαλάκη	Διευθύντρια Εργαστηριακού Τομέα, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Δ. Βώρος	Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Αρεταίειο»
Δ. Αλεξόπουλος	Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών
Γ. Μπαλτόπουλος	Καθηγητής Νοσηλευτικής ΜΕΘ, Πανεπιστήμιο Αθηνών
Κ. Φρατζίδης	Καθηγητής Χειρουργικής, Σικάγο, ΗΠΑ
Γ. Κωστοπαναγιώτου	Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Αττικόν»
Φ. Τρυποσκιάδης	Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Γ. Δημητριάδης	Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Αττικόν»
Β. Σμυρνιώτης	Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Αττικόν»
Σ. Νανάς	Καθηγητής ΜΕΘ ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός»
Κ. Μαλαγάρη	Αναπλ. Καθηγήτρια Ακτινολογίας ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Αττικόν»
Α. Ψυρογιάννης	Αναπλ. Καθηγητής Παθολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών
Π. Χαλβατσιώτης	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Αττικόν»
Θ. Παπαβραμίδης	Λέκτορας Χειρουργικής ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης
Α. Στεφανίδης	Επιμελητής Καρδιολόγος, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας

ΕΙΔΙΚΟΙ ΣΥΜΒΟΥΛΟΙ

Σ. Μαγιάτης	Χειρουργός, Διευθυντής ΕΣΥ
Π. Τσελιώτη	Επιμελήτρια Εντατικολόγος, ΜΕΘ, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Ι. Μοσχούρης	Επιμελητής Επεμβατικός Ακτινολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Ρ. Αβακιάν	Επιμελητής Ουρολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Α. Φωτεινός	Επιμελητής Ακτινολόγος Αξονικού, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Ν. Πατσουράκος	Επιμελητής Καρδιολόγος, ΓΝΠ «Τζάνειο»
Κ. Μπλούχος	Επιμελητής Χειρουργός, ΓΝΝ Δράμας

Εκδόσεις: MEDICAL GRAPHICS – Αγγελική Αμφιλοχίου
Διεύθυνση: Ζαννή 10-12, Πειραιάς 185 36, τηλ. 210 4510874, φάξ 210 4528025
e-mail: hronos@otenet.gr website: www.medicalgraphics.gr

Τα δημοσιευμένα άρθρα στο περιοδικό δεν εκφράζουν αναγκαστικά θέσεις του περιοδικού αλλά των υπευθύνων συγγραφέων τους

Περιεχόμενα

I. ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

- Ενδοκοιλιακή υπέρταση** 129
Θ. Παπαβραμίδης, Λέκτορας Χειρουργικής, ΑΠΘ

II. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

- Καρδιαγγειακή νόσος στη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια** 131
Σ. Αντωνόπουλος^{1,2}, Μ. Μυλωνοπούλου³, Μ. Αρβανίτης², Α. Σωτηρόπουλος², Ν. Ρούσος², Ν. Τεντολούρης⁴.
¹ Ιατρείο Υπερτάσεως και Προληπτικής Ιατρικής, Τζάνειο ΓΝΠ, ² Β' Παθολογικό τμήμα, Τζάνειο ΓΝΠ, ³ Μονάδα Τεχνητού Νεφρού NERHROLIFE, Γλυφάδα, ⁴ Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν Λαϊκό.
- Ενδοσκόπηση με ασύρματη κάψουλα** 136
Χ. Τζάθας, Σ. Χαραλαμπόπουλος.
Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Τζάνειο ΓΝΠ
- Οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα** 139
Δ. Ράλλης¹, Σ. Καλαϊτζάκη¹, Ε. Παπαγεωργίου¹, Σ. Φιλιππίδου², Σ. Κατσουλάκου¹.
¹ Νευρολογικό Τμήμα, Τζάνειο ΓΝΠ, ² Νευρολογικό Τμήμα, ΓΝ Νίκαιας

III. ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ

- Μεταβολές αερίων αίματος και οξεοβασικής ισορροπίας στο σύνδρομο αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης: πειραματική μελέτη σε χοίρους** 146
Α. Μαρίνης¹, Ε. Αργύρα², Α. Τσαρουχά², Γ. Πολυμενέας³, Δ. Βώρος³.
¹ Α' Χειρουργική Κλινική, Τζάνειο ΓΝΠ, ² Α' Ανασθησιολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο, ³ Β' Χειρουργική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο.
- Επιθέματα μελιού Manuka για τη θεραπεία ελκών του νευροπαθητικού διαβητικού ποδιού** 153
Α. Καμαράτος^{1,4}, Χ. Βέρρας^{1,2}, Κ. Τζιρογιάννης¹, Η. Κανέλλος¹, Ι. Μπακάλης^{1,4}, Α. Δημητριάδου^{1,3}, Σ. Ηρακλειανού^{1,5}, Α. Μελιδώνης^{1,3}.
¹ Διαβητολογικό Κέντρο, ² Γενική Ιατρική, ³ Α' Παθολογική Κλινική, ⁴ Β' Παθολογική Κλινική, ⁵ Γ' Παθολογική Κλινική, Τζάνειο ΓΝΠ
- Ανοσοϊστοχημική έκφραση επιθηλιακών δεικτών σε γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους (GIST). Μια σοβαρή διαγνωστική παγίδα.** 158
Α. Τσαβαρή¹, Κ. Κούλια¹, Δ. Μυωτέρη¹, Ε. Αρκουμάνη¹, Ε. Μούστου¹, Ε. Σκαφίδα¹, Κ. Μανωλουντάκη¹, Δ. Ζήσης², Θ. Βασιλακάκη¹.
¹ Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ² Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Τζάνειο ΓΝΠ
- Η συμβολή της υπερηχογραφίας με σκιαγραφικό μέσο στη διάγνωση νεοπλασματικών θρόμβων κύριων σπλαγχνικών αγγείων επί ενδοκοιλιακών κακοηθειών** 162
Ι. Μοσχούρης, Ε. Χαχάμης, Α. Πρωτόπαππας, Η. Γεωργακόπουλος, Γ. Νίκας, Θ. Χαρικόπουλος, Μ. Γιόμελος, Α. Παπανικολάου, Π. Τρουλάκη, Δ. Ματσαϊδώνης
Ακτινολογικό Εργαστήριο, Τζάνειο ΓΝΠ

IV. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

- Εκκόλπωμα τραχείας: μια σπάνια οντότητα. Περιγραφή περιπτώσεως** 168
Ζ. Αντωνίου, Α. Τζαννετάκη, Α. Χαλαζωνίτης.
Ακτινολογικό εργαστήριο, Π ΓΝ Αλεξάνδρα
- Αδενοκαρκίνωμα ορθού με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου: περιγραφή περιπτώσεως.** 170
Α. Ζήνη – Σερμπετζόγλου¹, Α. Μαρίνης², Ν. Τεπελένης¹, Μ. Βούλτσος², Β. Σαββαΐδου¹, Σ. Ρίζος².
¹ Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ² Α' Χειρουργική Κλινική, Τζάνειο ΓΝΠ
- Επίσχεση ούρων σε γυναίκα οφειλόμενη σε καλοήγη όγκο του κυστικού αυχένα: Μια σπάνια περίπτωση θηλωματώδους κυστίτιδας.** 173
Γ. Κ. Σταματίου, Μ. Ολυμπίτης.
Ουρολογική Κλινική, Τζάνειο ΓΝΠ

V. ΒΡΑΧΕΙΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ

- Κ. Τζιρογιάννης, Διαβητολογικό Ιατρείο, Τζάνειο ΓΝΠ 175

VI. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

- Κατευθυντήριες οδηγίες για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II: Η διαχρονική διαδρομή και οι ενδιαφέρουσες αλλαγές** 178
Δρ. Ανδρέας Μελιδώνης
Συντονιστής Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής & Διαβητολογικού Κέντρου, Τζάνειο ΓΝΠ - Πρόεδρος Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας

VII. ΣΥΝΕΔΡΙΑ

VIII. Από την Ιστορία του Νοσοκομείου μας.

- Βασίλειος Κ. Κατράκης 184
Σ. Μαγιάτης

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Τα *Επιστημονικά Χρονικά* δημοσιεύουν στην Ελληνική ή Αγγλική γλώσσα άρθρα των παρακάτω κατηγοριών:

- 1. Άρθρα Σύνταξης.** Σύντομα άρθρα, έκτασης 1000 λέξεων, μετά από πρόσκληση της Σύνταξης του περιοδικού, με στόχο το σχολιασμό ερευνητικών άρθρων που δημοσιεύονται στο αντίστοιχο τεύχος, από επιστήμονες που είναι αναγνωρισμένοι επί του συγκεκριμένου θέματος. Οι βιβλιογραφικές παραπομπές των Άρθρων Σύνταξης δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις δέκα.
- 2. Ανασκοπήσεις.** Ανασκοπήσεις με μέγιστο αριθμό τους 3 συγγραφείς κι έκτασης όχι μεγαλύτερη των 4000 λέξεων, ενώ η βιβλιογραφία να μην υπερβαίνει τις 80 παραπομπές.
- 3. Πρωτότυπες εργασίες.** Πρωτοδημοσιευόμενες κλινικές ή πειραματικές μελέτες, έκτασης 4000 λέξεων και με μέγιστο αριθμό τους 10 συγγραφείς, ενώ η βιβλιογραφία να μην υπερβαίνει τις 40 παραπομπές.
- 4. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις.** Νέες ή πολύ σπάνιες περιπτώσεις νοσημάτων, σπάνιες εκδηλώσεις νοσημάτων, εφαρμογή νέων διαγνωστικών κριτηρίων ή νέων θεραπευτικών μεθόδων με ελεγμένο αποτέλεσμα, έκτασης 1500-2000 λέξεων, με μέγιστο αριθμό τους 8 συγγραφείς, ενώ η βιβλιογραφία να μην υπερβαίνει τις 15 παραπομπές.
- 5. Κατευθυντήριες οδηγίες.** Παρουσίαση πρόσφατων κατευθυντήριων οδηγιών που έχουν πρόσφατα δημοσιευθεί κι αφορούν κλινικά ενδιαφέροντα θέματα. Η έκταση του κειμένου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 3000 λέξεις, με μέγιστο αριθμό τους 2 συγγραφείς, ενώ η βιβλιογραφία να μην υπερβαίνει τις 20 παραπομπές.
- 6. Βραχείες δημοσιεύσεις.** Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να ζητεί από τους συγγραφείς τον περιορισμό της έκτασης των υποβαλλόμενων εργασιών και να τις δημοσιεύει υπό μορφή βραχειών δημοσιεύσεων, όταν δεν δικαιολογείται η εκτεταμένη δημοσίευσή τους. Έκταση κειμένου έως 2000 λέξεις, ενώ οι παραπομπές να μην υπερβαίνουν τις 15 παραπομπές.
- 7. Κλινικά προβλήματα (Quiz).** Ενθαρρύνεται η παρουσίαση, υπό μορφή κλινικού προβλήματος, ενδιαφερόντων και σπάνιων κλινικά περιστατικών, που έχουν ιδιαίτερο διαφοροδιαγνωστικό ενδιαφέρον ή αφορούν σε κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα με εκπαιδευτικό χαρακτήρα. Η έκταση του κειμένου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 800 λέξεις και η βιβλιογραφία τις 5 παραπομπές.
- 8. Στρογγυλά τραπέζια.** Αφορά στη δημοσίευση άρθρων για ένα συγκεκριμένο θέμα κι αφορά ένα ολόκληρο τεύχος. Γίνεται μετά από πρόσκληση και με το συντονισμό της Συντακτικής επιτροπής τουλάχιστον 6 μήνες πριν την αναμενόμενη δημοσίευση.
- 9. Γράμματα προς τη Σύνταξη.** Αφορούν πρόδρομα αποτελέσματα ερευνητικών εργασιών, παρατηρήσεις ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων, κρίσεις για το Περιοδικό κ.λπ. Η έκτασή τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 500 λέξεις και μπορούν να συνοδεύονται από 5 το πολύ βιβλιογραφικές παραπομπές. Εφόσον αφορούν σε κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, η Σύνταξη φροντίζει να δημοσιεύεται παράλληλα και η απάντηση των συγγραφέων τους.
- 10. Βραχείες βιβλιογραφικές ενημερώσεις.** Γίνονται δεκτές σύντομες αναφορές των 350 περίπου λέξεων σε 4-6 ενδιαφέροντα άρθρα που δημοσιεύονται στα πλέον έγκριτα διεθνή περιοδικά κι αφορούν σε ενδιαφέροντα κλινικά θέματα.

Ό,τι δημοσιεύεται στα *Επιστημονικά Χρονικά* δεν μπορεί να αναδημοσιευθεί χωρίς γραπτή άδεια του Διευθυντή Σύνταξης.

Υποβολή Εργασιών

Κατά την παραλαβή τους, οι υποβαλλόμενες εργασίες χαρακτηρίζονται με αριθμό που κοινοποιείται στους συγγραφείς και ο οποίος πρέπει να χρησιμοποιείται στο εξής σε κάθε επικοινωνία με το Περιοδικό.

Κάθε υποβαλλόμενη εργασία συνοδεύεται από το ειδικό **συνοδευτικό έντυπο** (που υποβάλλεται ηλεκτρονικά από τον ιστότοπο του περιοδικού στο www.tzaneio.gr/epistomonika.xronika.htm), προκειμένου να τεθεί υπό αξιολόγηση για δημοσίευση.

Μετά την αποδοχή για δημοσίευση τα πνευματικά δικαιώματα της εργασίας μεταφέρονται στο περιοδικό.

Ηλεκτρονική Υποβολή Εργασιών

Για διευκόλυνση της διαδικασίας κρίσεως συνιστάται η ηλεκτρονική υποβολή των εργασιών. Οι εργασίες υποβάλλονται με e-mail στη παρακάτω διεύθυνση:

epistimonika.xronika@tzaneio.gr.

Το κείμενο και οι πίνακες της εργασίας θα πρέπει να στέλνονται υπό μορφή *.doc (MS office for Windows).

Οδηγίες Σύνταξης

Οι υποβαλλόμενες εργασίες πρέπει να δακτυλογραφούνται στη δημοτική με μονοτονικό σύστημα, με γραμματοσειρά Arial, μονό διάστιχο και κανονικά περιθώρια, ακολουθώντας την παρακάτω δομή:

- 1. Σελίδα τίτλου.** Περιλαμβάνει: **α.** Τον τίτλο του άρθρου, που πρέπει να μην είναι μεγαλύτερος από 15 λέξεις. Δεν επιτρέπονται συντμήσεις λέξεων ή φράσεων στον τίτλο. Αντίθετα, επιτρέπεται η χρήση διεθνώς παραδεκτών συμβολισμών, **β.** Τα ονόματα, η ιδιότητα και οι ακαδημαϊκοί τίτλοι των συγγραφέων (αρχικό μικρού ονόματος

και επώνυμο), γ. Το όνομα του τμήματος ή του εργαστηρίου, από το οποίο προέρχεται η εργασία, δ. Την διεύθυνση, το τηλέφωνο και η διεύθυνση e-mail του υπεύθυνου για την αλληλογραφία με το Περιοδικό συγγραφέα και ε. Τον τίτλο, τους συγγραφείς και το κέντρο προέλευσης στα Αγγλικά.

2. **Περίληψη.** Οι ανασκοπήσεις και οι πρωτότυπες εργασίες, συνοδεύονται από ελληνική και αγγλική περίληψη έκτασης 250-400 λέξεων. Οι βραχείες δημοσιεύσεις και τα ενδιαφέροντα περιστατικά συνοδεύονται από περίληψη 200 λέξεων. Ειδικότερα, οι περιλήψεις των πρωτότυπων εργασιών χωρίζονται σε τέσσερις παραγράφους, καθεμιά από τις οποίες φέρει κατά σειρά την ακόλουθη επικεφαλίδα: ΣΚΟΠΟΣ, ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ, ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ, ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ. Συντμήσεις λέξεων ή φράσεων επιτρέπονται, αρκεί να αναφέρονται, σε παρένθεση, δίπλα στην πρώτη εμφάνιση των αντίστοιχων λέξεων ή φράσεων στην περίληψη. Επίσης, μετά την περίληψη πρέπει να συμπεριλαμβάνονται 2-5 λέξεις ευρετηρίου από το Index medicus & το Mesh.

3. **Κυρίως κείμενο.** Οι πρωτότυπες εργασίες διακρίνονται στα εξής υποκεφάλαια: (α) Εισαγωγή, (β) Υλικό και μέθοδος, (γ) Αποτελέσματα και (δ) Συζήτηση. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις χωρίζονται στα τμήματα: (α) Εισαγωγή, (β) Περιγραφή περιπτώσεων και (γ) Σχόλιο. Οι βραχείες δημοσιεύσεις χωρίζονται στα τμήματα: (α) Εισαγωγή, (β) Υλικό και μέθοδος και (γ) Αποτελέσματα και συζήτηση. Συντμήσεις λέξεων ή φράσεων επιτρέπονται, αρκεί να αναφέρονται, σε παρένθεση, δίπλα στην πρώτη εμφάνιση των αντίστοιχων λέξεων ή φράσεων στο κείμενο. Η επεξήγηση αυτή των συντμήσεων στο κείμενο είναι υποχρεωτική, ακόμη και όταν η ίδια επεξήγηση έχει γίνει στην περίληψη.

4. **Ευχαριστίες.** Απευθύνονται μόνο προς άτομα με ουσιαστική συμβολή στην πραγματοποίηση της έρευνας ή στη συγγραφή του άρθρου.

5. **Βιβλιογραφικές παραπομπές.** Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο αριθμούνται με αύξοντα αριθμό κατά τη σειρά εμφάνισής τους και τοποθετούνται μέσα σε αγκύλες. Με την ίδια σειρά και τον ίδιο αριθμό αναφέρονται και στο βιβλιογραφικό κατάλογο, ο οποίος περιέχει όλες τις παραπομπές του κειμένου. Σε περίπτωση αναφοράς ονομάτων συγγραφέων στο κείμενο, αναγράφεται μόνο το επώνυμό τους. Αν οι συγγραφείς είναι περισσότεροι των έξι, αναγράφονται οι 3 πρώτοι ακολουθούμενοι από τη συντομογραφία "et al", όταν πρόκειται για ξένους και από τη συντομογραφία "και συν", όταν είναι Έλληνες.

- Παραπομπές που αφορούν σε **περιοδικά** αναγράφονται με την εξής σειρά: Τα επώνυμα με το αρχικό γράμμα του ονόματος (χωρίς τελείες μεταξύ τους) των συγγραφέων, ο τίτλος του άρθρου, η επίσημη (Index Medicus) συντομογραφία του ονόματος του περιοδικού (χωρίς τελείες), το έτος έκδοσης, ο αριθμός τόμου (δεν αναγράφεται ο αριθμός τεύχους, αλλά μόνο ο αριθμός συμπληρώματος –supplement– αν πρόκειται για τέτοιο), η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης, όπως στο ακόλουθο παράδειγμα:

De Keulenaer BL, Regli A, Dabrowski W, *et al.* Does femoral venous pressure measurement correlate well with intrabladder pressure measurement? A multicenter observational trial. *Intensive Care Med.* 2011;37:1620-1627.

- Όταν πρόκειται για **βιβλίο**, αναφέρονται το όνομα του συγγραφέα και ο τίτλος, ο αριθμός της έκδοσης, ο εκδότης, ο τόπος έκδοσης, το έτος έκδοσης και οι σελίδες της αναφοράς, όπως στο παράδειγμα:

Nunn JF. *Applied physiology*. 2nd ed. McGraw Hill, New York, 1977:50–65.

- Αν πρόκειται για **κεφάλαιο βιβλίου**, αναφέρεται επιπροσθέτως, μετά τα ονόματα του επιμελητή ή των επιμελητών σύνταξης (editors), και ο τίτλος του βιβλίου.

Π.χ., Massy SG, Klein KL. Effects of bile duct ligation on renal function. In: Epstein M (ed) *The kidney in liver disease*. Elsevier, New York, 1978:58–82.

6. **Εικόνες.** Όλες οι φωτογραφίες, τα διαγράμματα, τα σχήματα κ.λπ. επισυνάπτονται ως ξεχωριστά αρχεία, αναφέρονται στα σημεία του κειμένου όπου αντιστοιχούν και αριθμούνται με συνεχόμενους αραβικούς αριθμούς. Αποστέλλονται ηλεκτρονικά υπό μορφή JPEG ή TIFF ή όταν υποβάλλονται ταχυδρομικά στο πίσω μέρος κάθε πρωτότυπης εικόνας αναγράφεται, σε αυτοκόλλητο, το όνομα του πρώτου συγγραφέα του άρθρου και ο αριθμός του και σημειώνεται το άνω μέρος της εικόνας με βέλος. Όλες οι εικόνες πρέπει να έχουν λεζάντες που να περιέχουν βραχύ τίτλο και τις απαραίτητες επεξηγήσεις. Οι λεζάντες των εικόνων γράφονται όλες μαζί σε ξεχωριστή σελίδα στο τέλος του υποβαλλόμενου κειμένου. Όταν πρόκειται για φωτογραφίες ασθενών, πρέπει να είναι τέτοιες, που να μην είναι δυνατή η αναγνώρισή τους. Στην αντίθετη περίπτωση, επιβάλλεται να συναποστέλλεται έγγραφη έγκριση του ασθενούς για δημοσίευση της φωτογραφίας.

7. **Πίνακες.** Ο αριθμός των πινάκων πρέπει να περιορίζεται στους απολύτως απαραίτητους. Τα αποτελέσματα της εργασίας που περιέχονται σε πίνακες δεν πρέπει να επαναλαμβάνονται στο κεφάλαιο των Αποτελεσμάτων ούτε να δίνονται σε εικόνες και το αντίθετο. Όλοι οι πίνακες αναφέρονται στα σημεία του κειμένου όπου αντιστοιχούν και αριθμούνται με συνεχόμενους αραβικούς αριθμούς. Οι πίνακες δακτυλογραφούνται σε διπλό διάστημα και σε ξεχωριστή σελίδα ο καθένας, μετά τις βιβλιογραφικές παραπομπές. Η έκταση κάθε πίνακα δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μία σελίδα. Όλοι οι πίνακες πρέπει να έχουν λεζάντες, οι οποίες γράφονται στο άνω μέρος της αντίστοιχης σελίδας. Χρησιμοποιούνται κάθετες γραμμές για το διαχωρισμό των στηλών, ενώ η χρήση των οριζόντιων γραμμών περιορίζεται στις απολύτως απαραίτητες. Κάθε στήλη φέρει σύντομη επεξηγηματική επικεφαλίδα. Η χρήση συντετμημένων λέξεων πρέπει να αποφεύγεται και οι τυχόν επεξηγήσεις να αναφέρονται με παραπομπές στο τέλος του πίνακα.

I. ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Ενδοκοιλιακή Υπέρταση

Θεοδόσης Σ. Παπαβραμίδης

Λέκτορας Χειρουργικής ΑΠΘ

Η «ενδοκοιλιακή πίεση» (ΕΠ), ιδιόρυθμος επισκέπτης των ιατρικών επιστημονικών εργασιών, από το 1863 μέχρι το 2001, αποτελούσε περισσότερο θεωρητική παρά πραγματική ιατρική οντότητα. Επί 140 περίπου χρόνια αρκετοί επιστημόνες ανέφεραν τον όρο «ενδοκοιλιακή πίεση», ή τα συνώνυμά της (π.χ ενδοπεριτοναϊκή πίεση) συνοδευόμενο από το επίθετο αυξημένη, χωρίς να υπάρχει μελέτη που να προσδιορίζει επακριβώς τη φυσιολογική της τιμή.

Ως ενδοκοιλιακή πίεση ορίζεται η πίεση που υπάρχει ανά πάσα στιγμή στην κοιλιακή κοιλότητα. Με βάση τις φυσικές ιδιότητες των ενδοκοιλιακών οργάνων, η πίεση αυτή υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι ίδια, είτε μετρηθεί ενδοπεριτοναϊκά, είτε οπισθοπεριτοναϊκά, είτε διά μέσου των κοίλων σπλάχνων. Στην πράξη, υπάρχουν διάφορες τεχνικές μέτρησης της ΕΠ, με κυριότερες τη διακυστική (μέσω της ουροδόχου κύστης), τη διαγαστρική (μέσω του στομάχου), τη διαγγειακή (μέσω της μηριαίας αρτηρίας) και την απευθείας μέτρηση κατόπιν παρακεντήσεως των κοιλιακών τοιχωμάτων [1]. Από τις παραπάνω τεχνικές, εκείνη που χρησιμοποιείται συχνότερα και είναι καλύτερα τεκμηριωμένη είναι η διακυστική [2,3]. Με τη χρήση της τεχνικής αυτής πρώτοι οι Sanchez και συν το 2001 μέτρησαν τη φυσιολογική ενδοκοιλιακή πίεση των ενηλίκων σε ηρεμία και βρήκαν ότι κυμαίνεται από -1 έως 6 mmHg, με μέση τιμή τα 1.8mmHg (εύρος 0.2 – 16.2mmHg) και συσχετίζεται θετικά με το δείκτη μάζας σώματος [4,5].

Το 1890 ο Heinrich [6] περιέγραψε, για πρώτη φορά, τα δυσμενή αποτελέσματα του συνδρόμου ενδοκοιλιακού διαμερίσματος σε πειραματόζωα. Στην αρχή του 20ου αιώνα ο Haven Emerson, με σειρά πειραμάτων και κλινικών ερευνών, περιέγραψε τις επιδράσεις της ενδοκοιλιακής πίεσης στα συστήματα και με το περίφημο άρθρο του “Intra-abdominal pressures” που δημοσιεύτηκε στο Archives of Internal Medicine το 1911 [7] έβαλε τις βάσεις για την έρευνα που ακολούθησε στον 20ο αιώνα. Η χειρουργική ενεπλάκη με την ενδοκοιλιακή πίεση το 1940 όταν ο Ogilvie περιέγραψε στο Lancet [8] την τεχνική της ανοιχτής κοιλιάς (λαπαροστομία) για την αντιμετώπιση πολεμικού τραύματος, υποστηρίζοντας ότι «η κοιλιά ήταν πολύ μικρή για να χωρέσουν όλα τα έντερα». Η έρευνα στα επόμενα χρόνια προχώρησε και το 1947 οι Bradely και Bradely [9] απέδειξαν την επίδραση της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης στους νεφρούς, ενώ το 1951 ο Baggot [10] περιέγραψε ουσιαστικά το «σύνδρομο του ενδοκοιλιακού διαμερίσματος», επιβεβαιώνοντας τον Ogilvie που δέκα χρόνια νωρίτερα, υποστήριξε το ότι «αν βάλει κάποιος τις εντερικές έλικες στην κοιλιά και την κλείσει υπό τάση, τότε ο ασθενής πιθανότατα θα πεθάνει». Η δεκαετία του '60 φιλοξένησε αρκετά άρθρα που περιγράφουν την «ανοιχτή κοιλιά» ως τη μόνη σοβαρή τεχνική για την αντιμετώπιση του συνδρόμου ενδοκοιλιακού διαμερίσματος, ενώ κατά τη δεκαετία του '70 αναγνωρίστηκε και μελετήθηκε η επίδραση του πνευμοπεριτοναΐου (οξεία αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης) στα όργανα και συστήματα. Το 1984 ορίζεται επιστημονικά από τους Kron, Harman και Nolan [11] το «σύνδρομο ενδοκοιλιακού διαμερίσματος», όρος που καθιερώθηκε το 1989 από τον Fietsam [12] και χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα.

Από τότε έως σήμερα, πλήθος άρθρων έχουν γραφτεί πάνω στην επίδραση της οξείας αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης στα όργανα και συστήματα και αυτό οφείλεται στη μεγάλη ανάπτυξη της λαπαροσκοπικής χειρουργικής. Η μελέτη και κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών με το οποίους επιδρά η αύξηση της ΕΠ στα όργανα και συστήματα αποτελεί το πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση των παθολογικών καταστάσεων τις οποίες προκαλεί. Ειδικότερα, διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας αλλά και αερισμού έχουν διαπιστωθεί κατά την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης -τόσο κατά τη διάρκεια λαπαροσκοπικών επεμβάσεων όσο και πειραματικά [13]. Η πειραματική έρευνα των Μαρίνη και συν. εξετάζει τις πιθανές διαταραχές του αερισμού και της οξεοβασικής ισορροπίας που προκαλεί η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης σε επίπεδα που προσομοιάζουν τόσο στην ΕΚΥ όσο και στο ΣΚΔ, με την εμφύσηση αερίου He.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ravishankar N, Hunter J. Measurement of intra-abdominal pressure in intensive care units in the United Kingdom: a national postal questionnaire study *Br J Anaesthesia* 2005;94:763-6.
2. Iberti TJ, Lieber CE, Benjamin E. Determination of intra-abdominal pressure using a transurethral bladder catheter: clinical validation of the technique *Anesthesiology* 1989;70:47-50.
3. Fusco MA, Martins RS, Chang MC. Estimation of intra-abdominal pressure by bladder pressure measurements: validity and methodology *J Trauma* 2001;50:297-302.
4. Sanchez NC, Tenofsky PL, Dort JM, Shen LY, Helmer SD, Smith RS. What is normal intra-abdominal pressure? *Am Surg* 2001;67:243-8.
5. Sugrue M. Intra-abdominal pressure: time for clinical practice guidelines? *Intensive Care Medicine* 2002;28:389-91.
6. Schein M. Abdominal Compartment Syndrome <http://www.trauma.org/archive/history/acs.html>
7. Emerson H. Intra-abdominal pressures *Arch Intern Med* 1911;7:754-84.
8. Ogilvie WH. The late complications of abdominal war wounds. *Lancet* 1940;2:253-6.
9. Bradely SE, Bradely GP. The effect of increased intra-abdominal pressure on the renal function in man. *J Clin Invest* 1947;26:1010-5.
10. Baggot MG. Abdominal blow-out: a concept. *Current Research Anesthesia Analgesia* 1951;30:295-8.
11. Kron IL, Harman PK, Nolan SP. The measurement of intra-abdominal pressures a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg* 1984;199:28-30.
12. Fietsam R Jr, Villalba M, Glover JL, Clark K. Intra-abdominal compartment syndrome as a complication of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Am Surg* 1989;55:396-402.
13. Iwasaka H, Miyakawa H, Yamamoto H, et al. Respiratory mechanics and arterial blood gases during and after laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 1996;43:129-133.

II. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Καρδιαγγειακή νόσος στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Σ. Αντωνόπουλος^{1,2}, Μ. Μυλωνοπούλου³, Μ. Αρβανίτης², Α. Σωτηρόπουλος²,
Ν. Ρούσσοι², Ν. Τεντολούρης⁴

¹ Ιατρείο Υπερτάσεως και Προληπτικής Ιατρικής και ² Β' Παθολογικό τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο», ³ Μονάδα Τεχνητού Νεφρού Nephrolife, Γλυφάδα, ⁴ Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό».

(Επιστημονικά Χρονικά 2012;17(3): 131-135)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) υπάρχει υψηλή επίπτωση αθηροσκλήρωσης και αρτηριοσκλήρωσης με αποτέλεσμα ασθενείς με ΧΝΑ να θεωρούνται ομάδα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου για δευτεροπαθή επεισόδια καρδιαγγειακής νόσου. Οι θεραπευτικές συστάσεις, που στηρίζονται στη στρωματοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους το υψηλό επίπεδο κινδύνου ασθενών με ΧΝΑ. Η συχνότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με ΧΝΑ είναι σημαντικά αυξημένη, ενώ στους ασθενείς τελικού σταδίου ΧΝΑ τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν το κύριο αίτιο θανάτου.

Λέξεις ευρετηρίου: Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (ΧΝΑ), Καρδιαγγειακός κίνδυνος.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Το 1998 η Ομάδα Εργασίας του National Kidney Foundation [1] και το 2003 η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία [2] πρότειναν ότι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) πρέπει να θεωρούνται ως «ομάδα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου» για δευτεροπαθή επεισόδια καρδιαγγειακής νόσου και ότι οι βασιζόμενες στη στρωματοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου θεραπευτικές συστάσεις θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους το υψηλότερο επίπεδο κινδύνου ασθενών με ΧΝΑ.

Η συχνότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι σημαντικά αυξημένη. Επιπλέον, στους ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΑ τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν το κύριο αίτιο θανάτου, με ποσοστό που αγγίζει το 55%. Σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία, φύλο και εθνικότητα), η καρδιαγγειακή θνητότητα υπολογίζεται ότι είναι 10 έως 30 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΑ που υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας με χρόνια αιμοκάθαρση ή με περιτοναϊκή κάθαρση [3]. Σήμερα είναι πλέον τεκμηριωμένο ότι και σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία η επίπτωση της καρδιαγγειακής θνητότητας είναι κατά 1,5 – 3 φορές μεγαλύτερη

συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό [4]. Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν καρδιαγγειακό νόσημα παρά να φθάσουν σε τελικό στάδιο ΧΝΑ. Το προσδόκιμο επιβίωσης ενός ασθενούς 25 ετών με ΧΝΑ σε αιμοκάθαρση είναι ίδιο με αυτό ατόμου 85 ετών χωρίς ΧΝΑ. Στις ΗΠΑ, η ετήσια θνητότητα ασθενών σε αιμοκάθαρση φθάνει το 20% ενώ στην Ευρώπη και στην Ιαπωνία το 15%. Σήμερα η ΧΝΑ θεωρείται ανεξάρτητος και σημαντικός παράγων κινδύνου αθηροσκλήρωσης. Παράλληλα η ύπαρξη νεφρικής βλάβης αποτελεί τον πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα όλων των καρδιαγγειακών επεισοδίων, όπως είναι τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, η ανάγκη για αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών και η αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Σε ασθενείς με ΧΝΑ η θνητότητα της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης φθάνει το 50% περίπου, ενώ οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται μεγαλύτερο χρόνο νοσηλείας, παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας και μηχανικής υποστήριξης [5].

ΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Στην ΧΝΑ είναι χρήσιμο να θεωρούμε 2 υπότυπους της αρτηριακής αγγειακής νόσου, δηλαδή την αθηροσκλήρωση και την

αρτηριοσκλήρωση. Η αθηροσκλήρωση είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από την παρουσία πλακών και αποφρακτικών βλαβών [6]. Στη ΧΝΑ υπάρχει υψηλή επίπτωση αθηροσκλήρωσης [7]. Οι αθηροσκληρωτικές βλάβες στην νεφρική ανεπάρκεια συχνά αποτιμωρούνται, σε αντιδιαστολή με τις ινοαθηρωματικές, και έχουν αυξημένο πάχος στο μέσο χιτώνα συγκριτικά με τις βλάβες που εμφανίζονται στο γενικό πληθυσμό. Η αθηροσκλήρωση περιλαμβάνει πάχυνση του μέσου και του έσω χιτώνα του τοιχώματος της καρωτίδας η οποία είναι ανιχνεύσιμη υπερηχογραφικά και των στεφανιαίων αρτηριών. Οι κλινικές εκδηλώσεις της αθηροσκλήρωσης περιλαμβάνουν την ισχαιμική καρδιακή νόσο (στεφανιαία νόσο), το έμφραγμα του μυοκαρδίου, τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο - ο οποίος είναι ιδιαίτερα συχνός στη ΧΝΑ - την αγγειακή εγκεφαλική νόσο, την περιφερική αγγειακή νόσο και την καρδιακή ανεπάρκεια.

Την τελευταία δεκαετία προκύπτουν όλο και περισσότερες ενδείξεις ότι η αγγειακή επασβέστωση είναι αποτέλεσμα όχι μόνο της παθητικής εναπόθεσης αλάτων φωσφορικού ασβεστίου σε αθηροσκληρωτικά αγγεία, αλλά και μιας ενεργού οστεοποιητικής διεργασίας που περιλαμβάνει τις αγγειακές δομές. Η διαδικασία αυτή αναχαιτίζεται από ορισμένες «προστατευτικές» πρωτεΐνες που εμποδίζουν την εναπόθεση αλάτων στο αγγειακό σύστημα. Τέτοιες ουσίες είναι η MGP (matrix γ -carboxyglutamic acid protein), η φετουΐνης-A και η οστεοποντίνη [8]. Η MGP είναι μια K-βιταμινοεξαρτώμενη πρωτεΐνη 10 kDa που παράγεται από τα λεία μυϊκά κύτταρα και τα χονδροκύτταρα. Η MGP ήταν ο πρώτος in vivo αναστολέας της επασβέστωσης που ανακαλύφθηκε. Σε μια μελέτη σε ποντίκια που δεν μπορούσαν να συνθέσουν MGP, εδείχθη ότι αυτά ανέπτυξαν ταχύτητα ολοκληρωτική επασβέστωση του μέσου χιτώνα της αορτής και πέθαναν από ρήξη της αορτής [9]. Στους ανθρώπους η MGP βρέθηκε στα οστά, στον ορό και σε αθηροσκληρωτικές πλάκες, με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις σε περιοχές που περιβάλλουν την επασβέστωση. Πιθανώς η MGP, τουλάχιστον στην αορτή, αποτελεί έναν μείζονα ανασταλτικό παράγοντα, ο οποίος αναχαιτίζει την υπέρμετρη επασβέστωση της αθηρωματικής πλάκας. Η αγγειακή επασβέστωση είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής θνησιμότητας στους χρόνιους νεφροπαθείς. Οι ασθενείς με ΧΝΑ έχουν 2-5 φορές περισσότερη επασβέστωση των στεφανιαίων αγγείων σε σύγκριση με στεφανιαίους ασθενείς αναλόγου ηλικίας αλλά χωρίς ΧΝΑ. Στους χρόνιους

νεφροπαθείς τελικού σταδίου η αγγειακή επασβέστωση δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως [10]. Αυτή θεωρείται πολυπαράγοντική και σχετίζεται τόσο με τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως είναι η ηλικία, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, το κάπνισμα και ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), όσο και με παράγοντες όπως είναι η υπερφωσφαταιμία, η υπερασβεστιαίμία, η διάρκεια της ουραιμίας και της κάθαρσης, τα υψηλά επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), ομοκυστεΐνης, παραθορμόνης, τα χαμηλά επίπεδα της αλβουμίνης και της φετουΐνης-A, η δόση ασβεστούχων φωσφοροδεσμευτικών κ.ά.

Οι ασθενείς με ΧΝΑ έχουν επίσης υψηλή επίπτωση αρτηριοσκλήρωσης και αναδιαμόρφωσης των μεγάλων αρτηριών [11]. Η αναδιαμόρφωση μπορεί να οφείλεται είτε στην αύξηση της πίεσης, η οποία διακρίνεται από την τοιχωματική υπερτροφία και αύξηση του λόγου της διαμέτρου του τοιχώματος προς τη διάμετρο του αυλού, είτε στην υπερφόρτωση της ροής, η οποία χαρακτηρίζεται από μια ανάλογη αύξηση της αρτηριακής διαμέτρου και του πάχους του τοιχώματος. Οι μη ευένδοτες αρτηρίες, δηλαδή οι αρτηρίες που έχουν χάσει τις ελαστικές τους ιδιότητες λόγω των μεταβολών που προαναφέρθηκαν, μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, αύξηση της πίεσης σφυγμού, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και μείωση της πληρότητας των στεφανιαίων. Η μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων του τοιχώματος της αορτής [12] και η αύξηση της πίεσης σφυγμού [13] έχει βρεθεί ότι αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

Ασθενείς με ΧΝΑ έχουν επίσης υψηλή επίπτωση καρδιομυοπάθειας [14]. Η υπέρταση και η αρτηριοσκλήρωση οδηγούν σε ομόκεντρη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (αύξηση του λόγου της διαμέτρου του τοιχώματος προς τη διάμετρο του αυλού), ενώ η αναιμία, η υπερφόρτωση όγκου και η αρτηριοφλεβική επικοινωνία αυξάνουν το φορτίο του όγκου και πρωταρχικά οδηγούν σε διαστολή της αριστερής κοιλίας με υπερτροφία αυτής. Αυτές οι δομικές ανωμαλίες μπορεί να οδηγήσουν σε συστολική και διαστολική δυσλειτουργία και μπορεί να ανιχνευθούν με την ηχοκαρδιογραφία. Οι κλινικές εκδηλώσεις της μυοκαρδιοπάθειας περιλαμβάνουν την καρδιακή ανεπάρκεια, την ισχαιμική καρδιακή (στεφανιαία) νόσο ακόμη και επί απουσίας αρτηριακής αγγειακής νόσου.

Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να αποτελεί πρόκληση στους αιμοκαθαιρόμενους

ασθενείς, επειδή η κατακράτηση άλατος και ύδατος μπορεί να αντιμετωπισθεί με υπερδιήθηση κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Από την άλλη πλευρά, η κατακράτηση άλατος και ύδατος μπορεί να αντανakλά την ανεπαρκή υπερδιήθηση, παρά την καρδιακή ανεπάρκεια ή ένα συνδυασμό και των δύο, καρδιακής ανεπάρκειας και ανεπαρκούς υπερδιήθησης. Ανεξάρτητα από την αιτία, η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για ανεπιθύμητες ενέργειες στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, η οποία συνήθως αποτελεί εκδήλωση προχωρημένης καρδιαγγειακής νόσου.

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΜΕΙΩΜΕΝΟΣ GFR

Ο ελαττωμένος GFR σχετίζεται με υψηλή επίπτωση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και κλινικής καρδιαγγειακής νόσου. Για παράδειγμα αρκετές μελέτες σε ένα ευρύ πληθυσμιακό φάσμα, όπως η μελέτη HOPE [15], η Cardiovascular Health Study – CHS [16], η Hypertension Optimal Treatment – HOT [17] μελέτη, οι μελέτες Framingham και Framingham Offspring [18] και η μελέτη Atherosclerosis Risk In Communities – ARIC [19], έδειξαν ότι τα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης και η ολική χοληστερόλη καθώς και το ποσοστό των ατόμων με χαμηλή HDL χοληστερόλη ήταν υψηλότερα στα άτομα με μειωμένο GFR. Επιπρόσθετα, το ποσοστό των ατόμων με ΣΔ, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, ισχαιμική καρδιακή νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια ήταν υψηλότερα σε εκείνους με μειωμένο GFR [20]. Πιο πρόσφατα, επίσης, κατεδείχθη ότι το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας σχετίζεται με το βαθμό της καταδεικνυόμενης αγγειογραφικά στεφανιαίας νόσου. Για παράδειγμα, στις γυναίκες με προκάρδιο άλγος που υπεβλήθησαν σε αγγειογραφία, τιμές κρεατινίνης της τάξεως των 1,2 με 1,9 mg/dl αποτελούσαν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα σοβαρής αγγειογραφικής στεφανιαίας νόσου, όπως ορίζεται με στένωση του αυλού κατά τουλάχιστον 50% [21]. Η επίπτωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας σχετίζεται αντίστροφα με το επίπεδο του GFR. Σε μία μελέτη, η επίπτωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, όπως μετρήθηκε ηχοκαρδιογραφικά, ήταν 45%, 31%, και 27% σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <25, 25 με 50 και >50 ml/min, αντίστοιχα [22]. Αυτά τα ποσοστά έρχονται σε έντονη αντίθεση με τη <20% επίπτωση της αριστερής κοιλιακής υπερτροφίας στους παρόμοιους ηλικιακά ασθενείς στο γενικό πληθυσμό [23].

Τιμές GFR της τάξης του 30 ml/min/1.73 m²

σχετίζονται με αύξηση κατά 40% του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου συγκριτικά με τιμές GFR της τάξης του 130 ml/min/1.73 m² που σχετίζονται με μικρότερο (κατά 15%) κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου [24]. Ο μειωμένος GFR έχει βρεθεί σταθερά ότι αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και ολικής θνητότητας σε πληθυσμούς πολύ υψηλού κινδύνου. Αυτό ισχύει για τα άτομα με αγγειακή νόσο ή ΣΔ που έχουν έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου, για ασθενείς μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη, μετά από εγχείρηση βαλβίδας της καρδιάς, μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, στους ασθενείς που υπόκεινται σε διαδερμικές στεφανιαίες επεμβάσεις, στους ασθενείς με ασταθή στεφανιαία σύνδρομο, στους ασθενείς που προσέρχονται στα επείγοντα με προκάρδιο άλγος και στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον, φαίνεται πως αυτή η αύξηση του κινδύνου υπάρχει ακόμη και σε ήπια μείωση της νεφρικής λειτουργίας [25].

Στους πληθυσμούς χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ή σε μελέτες στην κοινότητα, η σχέση μεταξύ του επιπέδου της νεφρικής λειτουργίας και των εκβάσεων δεν ήταν σαφής. Και στις δύο μελέτες, τη Framingham Study [18] και την πρώτη National Health And Nutrition Examination Survey -NHANES I [26], το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας δεν ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, ενώ στη μελέτη ARIC [27] αυτό αποτελούσε παράγοντα κινδύνου για αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και για ολική θνητότητα.

Υπάρχει ένας αριθμός πιθανών εξηγήσεων για την ανεξάρτητη συσχέτιση του μειωμένου GFR και των εκβάσεων της καρδιαγγειακής νόσου. Πρώτον, ο μειωμένος GFR μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα των νεότερων παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, οι οποίοι συχνά δεν αξιολογούνται σε πολλές μελέτες [28]. Δεύτερον, ο μειωμένος GFR μπορεί να αποτελεί ένα δείκτη της μη διαγνωσθείσας αγγειακής νόσου ή εναλλακτικά ένα δείκτη της σοβαρότητας της διαγνωσμένης αγγειακής νόσου ιδιαίτερα, σε πληθυσμούς υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου. Τρίτον, πιο πρόσφατες μελέτες έχουν προτείνει ότι τα άτομα με μειωμένο GFR είναι λιγότερο πιθανόν να λάβουν φαρμακευτική αγωγή ή θεραπείες όπως αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (A-MEA), β-blockers, ασπιρίνη, αναστολείς αιμοπεταλίων, θρομβολυτικά, ή διαδερμική επέμβαση συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογικό GFR.

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ

Η θνητότητα της καρδιαγγειακής νόσου είναι περίπου 10 με 30 φορές μεγαλύτερη σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, ανεξάρτητα από το φύλο, τη φυλή και την παρουσία ΣΔ [3]. Μετά από στρωματοποίηση κατά ηλικία, η θνητότητα της καρδιαγγειακής νόσου παραμένει περίπου 5 φορές υψηλότερη στους υπό αιμοκάθαρση ασθενείς συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, ακόμη και στις ακραίες ηλικιακές ομάδες.

Έχει παρατηρηθεί υψηλό ποσοστό θνησιμότητας στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η θνητότητα μετά από 1 ή 2 έτη ήταν 59% και 73%, αντίστοιχα, σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς [29], η οποία είναι αρκετά υψηλότερη από αυτή μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου στον γενικό πληθυσμό, ακόμη και σε ασθενείς με παράγοντες συννοσηρότητας όπως ο ΣΔ. Για παράδειγμα στην Worcester Heart Attack Study, περίπου τα τρία τέταρτα των διαβητικών ανδρών και τα δύο τρίτα των διαβητικών γυναικών

δύο χρόνια μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου παρέμεναν εν ζωή [30]. Σε μία άλλη μελέτη σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, μετά την de novo ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας ο μέσος όρος επιβίωσης ήταν μόνο 18 μήνες, η οποία επίσης είναι μικρότερη από την παρατηρηθείσα στο γενικό πληθυσμό [31].

Η επίπτωση της αθηροσκλήρωσης, της καρδιακής ανεπάρκειας και της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας είναι εξαιρετικά υψηλότερη στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς [3]. Περίπου το 40% των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών έχουν κλινικά στοιχεία ισχαιμικής καρδιακής (στεφανιαίας) νόσου ή καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπρόσθετα, η επίπτωση της αριστερής κοιλιακής υπερτροφίας στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς είναι υψηλή. Στην Canadian Prospective Cohort Study, από τους 433 υπό αιμοκάθαρση ασθενείς, το 74% εμφάνιζε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, το 44% είχε ομόκεντρη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, 30% παρουσίαζε υπερτροφία με διάταση της αριστερής κοιλίας και 15% είχε συστολική δυσλειτουργία [14].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 853–906.
2. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003; 108: 2154–2169.
3. McCullough PA, Steigerwalt S, Tolia K, Chen SC, Li S, Norris KC, Whaley-Connell A; KEEP Investigators. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: data from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Curr Diab Rep.* 2011 Feb;11(1):47-55.
4. United States Renal Data System 2004 Annual Data Report, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <http://www.usrds.org>.
5. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1269 – 1305.
6. McCullough PA, Li S, Jurkovitz CT, Stevens L, Collins AJ, Chen SC, Norris KC, McFarlane S, Johnson B, Shlipak MG, Obialo CI, Brown WW, Vassalotti J, Whaley-Connell AT, Brenner RM, Bakris GL. KEEP Investigators. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality. *Am Heart J.* 2008 Aug; 156(2):277–83. Epub 2008 Jun 4. Erratum in: *Am Heart J.* 2008 Dec; 156(6): 1132.
7. McCullough PA, Jurkovitz CT, Pergola PE, McGill JB, Brown WW, Collins AJ, Chen SC, Li S, Singh A, Norris KC, Klag MJ, Bakris GL. for the KEEP Investigators. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med.* 2007 Jun 11; 167(11):1122–9.
8. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J, Westenfeld R, Jahnke-Dechent W, Chen NX. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD) *Kidney Int* 2005, 67: 2295-2304.
9. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 386, 78 – 81.
10. Mazzaferro S, Pasquali M, Pugliese F, Barresi G, Carbone I, Francione M, Sardella D, Taggi F. Serum Levels of Calcification Inhibition Proteins and Coronary Artery Calcium Score: Comparison between Transplantation and Dialysis. *Am J Nephrol* 2007;27:75-83.
11. Moody WE, Edwards NC, Madhani M, Chue CD, Steeds RP, Ferro CJ, Townsend Jn. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease in early-stage kidney disease: Cause or association? *Atherosclerosis* 2012 Feb 2 [Epub ahead of print]
12. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of

- aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999; 99: 2434–2439.
13. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA*. 2002; 287: 1548–1555.
 14. Rashidi A, Sehgal AR, Rahman M, O'Connor AS. The case for chronic kidney disease, diabetes mellitus, and myocardial infarction being equivalent risk factors for cardiovascular mortality inpatients older than 65 years. *Am J Cardiol*. 2008 Dec 15; 102(12):1668–73.
 15. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 629–636.
 16. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int*. 2002; 62: 997–1004.
 17. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 218–225.
 18. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*. 1999; 56: 2214–2219.
 19. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int*. 2003; 63: 1121–1129.
 20. Bakris G, Vassalotti J, Ritz E, Wanner C, Stergiou G, Molitch M, Nesto R, Kaysen GA, Sowers JR; CKD Consensus Working Group. National Kidney Foundation consensus conference on cardiovascular and kidney diseases and diabetes risk: an integrated therapeutic approach to reduce events. *Kidney Int*. 2010 Oct;78(8):726–36.
 21. Reis SE, Olson MB, Fried L, et al. Mild renal insufficiency is associated with angiographic coronary artery disease in women. *Circulation*. 2002; 105: 2826–2829.
 22. Levin A, Singer J, Thompson CR, et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis*. 1996; 27: 347–354.
 23. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1561–1566.
 24. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 47–55.
 25. Wison S, Foo K, Cunningham J, et al. Renal function and risk stratification in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2003; 91: 1051–1054.
 26. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, et al. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int*. 2002; 61: 1486–1494.
 27. Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC, Coombes JS, Cooper MA, Hoy WE. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int*. 2011 Oct;80(8):806–21.
 28. Muntner P, He J, Hamm L, et al. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 745–753.
 29. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med*. 1998; 339: 799–805.
 30. Donahue RP, Goldberg RJ, Chen Z, et al. The influence of sex and diabetes mellitus on survival following acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *J Clin Epidemiol*. 1993; 46: 245–252.
 31. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int*. 1995; 47: 884–890.

Review

Cardiovascular disease in chronic renal failure

S. Antonopoulos^{1,2}, M. Mylonopoulou³, M. Arvanitis², A. Sotiropoulos², N. Roussos², N. Tentolouris⁴

¹ Hypertension and Preventive Medicine Department and ² Second Department of Internal Medicine, Tzaneion General Hospital, Piraeus, Greece, ³ Artificial Kidney Unit NEPHROLIFE, Glyfada, Greece, ⁴ First Department of Internal Medicine, Athens University, Laiko General Hospital, Athens, Greece

(Scientific Chronicles 2012;17(3): 131-135)

ABSTRACT

In chronic renal failure (CRF) there is a high incidence of atherosclerosis and arteriosclerosis leading to patients with CRF to be considered as a group of high cardiovascular risk for secondary cardiovascular disease. Treatment recommendations based on the stratification of cardiovascular risk should take into account the high risk patients with CRF. The incidence of cardiovascular disease in patients with CRF is significantly increased, while in end-stage CRF patients cardiovascular disease is the main cause of death.

Keywords: Chronic renal failure, cardiovascular risk

Ενδοσκόπηση με ασύρματη κάψουλα

Χ. Τζάθας, Σ. Χαραλαμπίδης

Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο

(Επιστημονικά Χρονικά 2012;17(3): 136-138)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ασύρματη ενδοσκόπηση με κάψουλα αποτελεί μία πολύ σημαντική εξέλιξη στη διερεύνηση των γαστρεντερικών παθήσεων. Στο παρόν άρθρο αναφέρονται η διαδικασία, οι ενδείξεις, οι αντενδείξεις και οι πιθανές επιπλοκές της εξέτασης. Οι ασθενείς που την πραγματοποιούν, έπειτα από νηστεία 8 ωρών, μπορούν να λάβουν υγρά 2 ώρες μετά την κατάποση της κάψουλας και στερεά τροφή 4 ώρες μετά. Το ειδικό λογισμικό που συνοδεύει το σύστημα της κάψουλας, επιτρέπει με διάφορες λειτουργίες, την μείωση του χρόνου που απαιτείται για την μελέτη της εξέτασης και την αύξηση της διαγνωστικής της αξίας. Οι βηματοδότες ή διάφορες άλλες ιατρικές εμφυτευμένες συσκευές δεν αποτελούν αντένδειξη για την εξέταση, ενώ ενδείξεις αποτελούν η αιμορραγία πεπτικού άγνωστης εστίας, τα οικογενή σύνδρομα πολυποδίασης, η κοιλιοκάκη, η διερεύνηση σιδηροπενικής αναιμίας, η ν. Crohn και οι νεοπλασίες του πεπτικού σωλήνα.

Λέξεις Ευρετηρίου: Ασύρματη ενδοσκόπηση με κάψουλα, αιμορραγία πεπτικού, κοιλιοκάκη, ν. Crohn, σιδηροπενική αναιμία, νεοπλασίες πεπτικού, σύνδρομο οικογενούς πολυποδίασης, ενδοσκόπηση λεπτού εντέρου, κάψουλα βατότητας, κάψουλα παχέος εντέρου, κάψουλα οισοφάγου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ασύρματη ενδοσκόπηση με κάψουλα (VCE video capsule endoscopy) αποτελεί μία πολύ σημαντική εξέλιξη στην διερεύνηση των γαστρεντερικών νόσων. Η VCE συμβάλλει σημαντικά στο κλείσιμο του διαγνωστικού κενού που αποτελεί το λεπτό έντερο το οποίο μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν το «μαύρο κουτί» στην ενδοσκόπηση του γαστρεντερικού συστήματος. Η μέθοδος της κάψουλας επιτρέπει την επισκόπηση όλου του λεπτού εντέρου με έναν ανώδυνο, μη επεμβατικό τρόπο, με τη λήψη λεπτομερών εικόνων από περιοχές όπου άλλες ενδοσκοπικές ή ακτινολογικές μέθοδοι δεν επιτρέπουν.

Η ασύρματη ενδοσκόπηση με κάψουλα του λεπτού εντέρου εισήχθη στην κλινική πράξη το 2001. Τα τελευταία 10 χρόνια ένας συνεχώς αυξανόμενος αριθμός εργασιών έχει αποδείξει ότι αποτελεί μία αξιόπιστη, μη επεμβατική μέθοδο ενδοσκόπησης του συνόλου του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου. Επίσης, η ενδοσκόπηση με κάψουλα του οισοφάγου [1] και του παχέος εντέρου[2], που σχετικά πρόσφατα έχουν ενταχθεί στην κλινική πράξη, είναι υπό εντατική μελέτη.

ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΨΟΥΛΑΣ – ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

Το σύστημα της VCE αποτελούν τα εξής : (1) η κάψουλα που περιέχει την έγχρωμη κάμερα (2) το σύστημα των αισθητήρων και τον καταγραφέα δεδομένων που τοποθετούνται εξωτερικά στον εξεταζόμενο σαν ζώνη (3) έναν υπολογιστή στον

οποίο με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού γίνεται η επεξεργασία των ληφθέντων εικόνων.

Σήμερα, τέσσερις εταιρίες κατασκευάζουν συστήματα VCE. Η GivenImages (Ισραήλ) η οποία πρώτη λανσάρησε την τεχνική αυτή, η Olympus (Ιαπωνία), η Intromedic (Κορέα) και τέλος η Chongqing Jinshan Science and Technology Group (Κίνα). Σχεδόν το σύνολο των δεδομένων στη βιβλιογραφία βασίζονται στην κάψουλα της Given.

Η εξέταση μπορεί να πραγματοποιηθεί σε εξωτερικούς ασθενείς στους οποίους έχουν δοθεί οδηγίες για 8ωρη νηστεία. Μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με τη λήψη ή όχι καθαρικών, προκινητικών και σιμεθικόνης (μειώνει τις φυσαλίδες αέρα εντός του αυλού) χωρίς όμως σαφή συμπεράσματα. Τελευταίες μεταanalύσεις δείχνουν πως η χρήση των παραπάνω σκευασμάτων, πιθανόν βελτιώνει την ποιότητα των εικόνων ενώ μειώνει τον χρόνο διάβασης αυξάνοντας έτσι το ποσοστό των ολοκληρωμένων εξετάσεων. Το ποσοστό αυτό σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία είναι περίπου 80%. Οι κυριότερες αιτίες μη ολοκληρωμένης εξέτασης είναι η κακή εντερική προετοιμασία, προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά και αυξημένος χρόνος διάβασης πεπτικού[3-4].

ΚΑΨΟΥΛΑ ΒΑΤΟΤΗΤΑΣ

Η πιο σημαντική επιπλοκή της VCE είναι ο εγκλωβισμός της κάψουλας σε μία μη αναγνωρισμένη στένωση του εντέρου. Για τον λόγο

αυτό δημιουργήθηκε η κάψουλα βατότητας. Το σύστημα της κάψουλας βατότητας της Given Images αποτελείται από : (1) μία ακτινοσκοπική αυτοδιαλυόμενη (στις 30 ώρες) κάψουλα ιδίων διαστάσεων με την κανονική, χωρίς κάμερα αλλά με αναμεταδότη ραδιοσυχνότητας και (2) ένα scanner (RFID scanner) που ανιχνεύει την κάψουλα βατότητας μέσω των ραδιοσυχνότητων. Η κάψουλα βατότητας έχει αποδειχθεί ότι καταδεικνύει με ασφάλεια την βατότητα του εντερικού σωλήνα όταν : η κάψουλα βατότητας αποβάλλεται άθικτη με την κένωση ανεξαρτήτως χρόνου ή όταν δεν ανιχνεύεται από το scanner μετά από 32 – 38 ώρες.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Άγνωστη εστία αιμορραγίας πεπτικού

Αποτελεί την πιο συχνή ένδειξη για VCE. Η διαγνωστική αξία της είναι σαφώς μεγαλύτερη στους ασθενείς με μακροσκοπική αιμορραγία σε σχέση με μικροσκοπική, όπως επίσης και εάν πραγματοποιηθεί εντός 48 ωρών από το επεισόδιο αιμορραγίας.

Πολλές μελέτες και μεταanalύσεις απέδειξαν την ανώτερη διαγνωστική αξία της VCE σε σχέση με την push εντεροσκόπηση (63% και 23% αντίστοιχα) για την αναγνώριση της εστίας αιμορραγίας. Παράλληλα η VCE συγκρινόμενη με την διεγχειρητική εντεροσκόπηση (gold standard) είχε 95% ευαισθησία, 75% ειδικότητα, 95% θετική προγνωστική αξία και 86% αρνητική[5].

Σιδηροπενική αναιμία

Η VCE είναι μία χρήσιμη εξέταση για τη διερεύνηση πιθανών εστιών σιδηροπενικής αναιμίας στο λεπτό έντερο. Σε μία μελέτη 51 ασθενών με ανεξήγητη σιδηροπενική αναιμία η VCE ανέδειξε εστία στο 57% ενώ η εντερόκλυση είχε παθολογικά ευρήματα μόνο στο 11.8% των ασθενών αυτών[6].

Μη στενωτική v. Crohn λεπτού εντέρου

Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει την υψηλή διαγνωστική αξία της VCE στις βλάβες του λεπτού εντέρου σε ασθενείς με διεγνωσμένη ή υποψία v. Crohn. Οι κύριοι λόγοι διενέργειας της εξέτασης είναι η διάγνωση, η πρόγνωση, ο καθορισμός της ενεργότητας, της έκτασης και της βαρύτητας της νόσου, όπως και η εκτίμηση της βλεννογονικής επούλωσης μετά θεραπείας. Η εξέταση με κάψουλα μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική πριν την αλλαγή δοσολογίας και στο follow up μετά την έναρξη αγωγής με ανοσοτροποποιητικούς ή βιολογικούς παράγοντες.

Ο κίνδυνος κατακράτησης της κάψουλας σε ασθενείς με v. Crohn υπολογίζεται στο 5% - 13%. Γι' αυτό το λόγο η διάβαση λεπτού εντέρου, η αξονική τομογραφία ή η κάψουλα βατότητας πρέπει να διενεργούνται πρώτα στους ασθενείς με v. Crohn με πιθανή ή γνωστή στένωση.

Κοιλιοκάκη

Η VCE μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης λόγω του ότι είναι μία μη επεμβατική μέθοδος ικανή να ελέγξει όλο το

μήκος του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου, όπως και να ανιχνεύσει ακόμα και ελάχιστες παθολογικές μεταβολές των εντερικών λαχνών.

Σε δύο μελέτες με ασθενείς με θετικούς ορολογικούς δείκτες κοιλιοκάκης και συμβατή κλινική συμπτωματολογία, η VCE συγκρινόμενη με ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού με δωδεκαδακτυλικές βιοψίες έδειξε καλή ευαισθησία (87% - 87.5%) και ειδικότητα (100% - 90.9%). Σε μία πιο πρόσφατη μελέτη, σε ήδη διεγνωσμένους ιστολογικά ασθενείς και πριν λάβουν θεραπεία, η VCE είχε 92% ευαισθησία και 100% ειδικότητα στην ανάδειξη εντερικής ατροφίας[7].

Κληρονομικά σύνδρομα πολυποδίασης

Σε μία μικρή σειρά από μελέτες φάνηκε ότι η VCE υπερτερεί των ακτινολογικών μεθόδων με βάριο στην ανάδειξη πολυπόδων λεπτού εντέρου σε ασθενείς με γνωστή οικογενή αδενωμάτωση πολυποδίαση ή σύνδρομο Peutz-Jeghers. Η ακρίβεια στην ανίχνευση πολυπόδων μεγαλύτερων των 15mm είναι ίση με αυτήν της MRI, αλλά για πολύποδες 5 – 15mm η ενδοσκόπηση με κάψουλα αποδείχθηκε ανώτερη, ενώ οι μικρότεροι από 5mm πολύποδες ανιχνεύθηκαν μόνο από την VCE. Παρά το γεγονός αυτό, είναι γνωστό ότι η MRI παρέχει καλύτερες πληροφορίες σε ό,τι αφορά στη θέση και στο μέγεθος των ανιχνεύσιμων πολυπόδων.

Νεοπλασίες λεπτού εντέρου

Μετά την είσοδο της VCE στην κλινική πράξη φάνηκε ότι το ποσοστό των νεοπλασιών του λεπτού εντέρου είναι υψηλότερο από το αρχικά εκτιμώμενο 2% και φτάνει στο 2.4% - 9.6% σε ασθενείς που υποβλήθηκαν για διάφορους λόγους σε VCE. Στους ασθενείς με νεοπλασίες του λεπτού εντέρου η συνήθης αρχική ένδειξη για VCE είναι η αιμορραγία πεπτικού από άγνωστη εστία. (70% - 90% των περιπτώσεων). Η διάγνωση αυτού του είδους των νεοπλασιών καθυστέρησε σημαντικά με τις παραδοσιακές μεθόδους. Εκτιμάται ότι πριν την VCE πραγματοποιούνταν κατά μέσο όρο 3.6 – 5 αρνητικές διαγνωστικές μέθοδοι ανά ασθενή, πριν την τελική διάγνωση.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ – ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η ασύρματη ενδοσκόπηση με κάψουλα λεπτού εντέρου έχει λίγους περιορισμούς και κινδύνους. Μαγνητική τομογραφία δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται εάν πρώτα δεν έχει αποβληθεί η κάψουλα. Επίσης σε αυτήν την εξέταση δεν θα πρέπει να υποβάλλονται ασθενείς με διαταραχές κατάποσης για τον κίνδυνο της εισρόφησης. Η εγκυμοσύνη θεωρείται αντένδειξη, λόγω της εκπομπής ραδιοκυμάτων από την κάψουλα. Η περίπτωση των στενώσεων θα πρέπει να μελετάται, όπως αναφέρθηκε και αλλού. Η VCE δεν έχει αντένδειξη σε ασθενείς με καρδιακό βηματοδότη ή εμφυτευμένο απινιδωτή καθώς δεν υπάρχει καμία αλληλεπίδραση μεταξύ των συσκευών.

ΑΣΥΡΜΑΤΗ ΚΑΨΟΥΛΑ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ – ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Από το 2004 η Given Images έχει αναπτύξει ένα σύστημα οισοφαγοσκόπησης με κάψουλα η οποία διαφοροποιείται από αυτήν του λεπτού εντέρου ως προς το ρυθμό λήψης των εικόνων και το μεγαλύτερο οπτικό πεδίο. Ακολουθείται συγκεκριμένο πρωτόκολλο κατάποσης της κάψουλας για να αυξηθεί ο χρόνος διάβασης του οισοφάγου και η καλύτερη επισκόπηση του βλεννογόνου. Κύρια ένδειξη αυτής της μεθόδου αποτελεί το screening του οισοφάγου Barrett και των κισρών οισοφάγου. Ωστόσο, η χρησιμότητα αυτής της εξέτασης θα πρέπει να συγκριθεί και με την κλασική ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού, η

οποία παρέχει και τη δυνατότητα λήψης βιοψιών[8].

Προσφάτως, η ίδια εταιρία παρουσίασε στο εμπόριο και την ασύρματη κάψουλα παχέος εντέρου. Διαφοροποιείται ως προς του λεπτού, στο μέγεθος (6mm μακρύτερη), στην ύπαρξη δύο οπτικών κόνων με δυνατότητα λήψης διπλάσιου αριθμού φωτογραφιών ανά δευτερόλεπτο και στη διάρκεια της μπαταρίας. Ο πιθανότερος ρόλος της θα είναι συμπληρωματικός της κλασικής κολονοσκόπησης στις περιπτώσεις που αυτή δεν ολοκληρώνεται ή στους ασθενείς που αρνούνται να υποβληθούν σε αυτήν[9-10].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Eliakim R, Fireman Z, Gralnek IM et al. Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy* 2006; 38: 963–970
2. Rokkas T, Papaxoinis K, Triantafyllou K et al. Does purgative preparation increase the diagnostic yield of small bowel video capsule endoscopy? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 219–227
3. Niv Y. Efficiency of bowel preparation for capsule endoscopy examination: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1313–1317
4. Apostolopoulos P, Liatsos C, Gralnek IM et al. The role of wireless capsule endoscopy in investigating unexplained iron deficiency anemia after negative endoscopic evaluation of the upper and lower gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2006; 38: 1127–1132
5. Murray JA, Rubio-Tapia A, VanDyke CT et al. Mucosal atrophy in celiac disease: extent of involvement, correlation with clinical presentation and response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 186–193
6. Delvaux M, Papanikolaou IS, Fassler I et al. Esophageal capsule endoscopy in patients with suspected esophageal disease: double blinded comparison with esophagogastroduodenoscopy and assessment of interobserver variability. *Endoscopy* 2008; 40: 16–22
7. Triantafyllou K, Kalli T, Ladas SD. Small bowel purge after the entrance of the capsule in the duodenum results to better quality of bowel preparation for video-capsule endoscopy. Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, real time viewer assisted study. *Gastrointest Endosc* 2008; 134 (Suppl 1): A339
8. Efthymiou A, Viazis N, Mantzaris G et al. Does clinical response correlate with mucosal healing in patients with Crohn's disease of the small bowel? A prospective, case-sensitive study using wireless capsule endoscopy. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1542–1547
9. Van Gossum A, Munoz-Navas M, Fernandez-Urien I et al. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med* 2009 16; 361: 264–270
10. Triantafyllou K, Tsimbouris P, Kalantzis C et al. PillCam colon capsule endoscopy does not always complement incomplete colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 572–576.

Review

Video capsule endoscopy

C. Tzathas, S. Charalampopoulos

Department of Gastroenterology, "Tzaneio" General Hospital of Piraeus, Greece

(Scientific Chronicles 2012;17(3): 136-138)

ABSTRACT

Video capsule endoscopy represents a significant advance in the investigation of intestinal diseases. The performance of the procedure and indications are reviewed here in order to establish guidelines for its use, in accordance with current knowledge from the published literature. Capsule endoscopy is performed in patients who have fasted for 8h, but who are allowed to drink 2h after and to eat 4h after ingesting the capsule. Software features highlighting suspected blood and allowing simultaneous viewing of two images reduce the time required to review the findings, as well as improving the diagnostic yield. Pacemakers and other medical devices are no longer a contraindication to the procedure. Indications that have been validated include obscure gastrointestinal bleeding, intestinal lesions related to NSAIDs, familial polyposis, celiac disease, intestinal tumors, iron deficiency anemia and Crohn's disease.

Keywords: Wireless capsule endoscopy, obscure gastrointestinal bleeding, celiac disease, Crohn's disease, iron deficiency anemia, gastrointestinal tumors, hereditary polyposis syndromes, small bowel endoscopy, patency capsule, esophageal capsule endoscopy, colon capsule endoscopy.

Οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα

Δ. Ράλλης¹, Σ. Καλαϊτζάκη¹, Ε. Παπαγεωργίου¹, Σ. Φιλιππίδου², Σ. Κατσουλάκου¹.

¹ Νευρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο», ² Νευρολογικό Τμήμα, ΓΝ Νίκαιας «Ο Άγιος Παντελεήμονας»

(Επιστημονικά Χρονικά 2012;17(3): 139-145)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα (Acute Disseminated Encephalomyelitis, ADEM) είναι μια ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), που θεωρείται αυτοάνοσος. Στην κλασική της μορφή χαρακτηρίζεται από πολυεστιακή προσβολή του νευράξονα με παρουσία διάχυτων απομυελινωτικού τύπου βλαβών. Συχνά προηγείται εμπύρετη λοίμωξη ή εμβολιασμός. Η νόσος παρουσιάζει σημαντική κλινική ετερογένεια με ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων από εικόνα γενικευμένης προσβολής του ΚΝΣ και συμπτώματα εγκεφαλοπάθειας με επιληπτικές κρίσεις μέχρι ηπιότερες μονοεστιακές μεταλοιμώδεις συνδρομές τύπου οπτικής νευρίτιδας ή μυελίτιδας. Η πορεία της νόσου είναι τυπικά μονοφασική. Τα τελευταία όμως έτη επικρατεί διχογνωμία σχετικά με την ύπαρξη υποτροπιάζουσών και πολυφασικών μορφών της νόσου, απόψεις που εγείρουν διαφοροδιαγνωστικές δυσκολίες στον αποκλεισμό της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Λέξεις ευρετηρίου: οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα, ADEM, πολλαπλή σκλήρυνση, απομυελινωτική νόσος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα αποτελεί ιδιοπαθή διάχυτη απομυελινωτική νόσο, η οποία προκαλεί ταχεία εγκατάσταση πολυεστιακής νευρολογικής σημειολογίας, συχνά με συνοδό εικόνα μηνιγγοεγκεφαλίτιδας. Συνήθως, εκδηλώνεται σε παιδιά με μέση ηλικία εμφάνισης τα 5-8 έτη ή σε νεαρούς ενήλικες, αν και έχουν περιγραφεί περιπτώσεις και σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες[1].

Σε αντίθεση με την υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση που χαρακτηρίζεται από αυξημένη συχνότητα στις γυναίκες, μελέτες παιδιατρικών ασθενών που έπασχαν από ADEM έδειξαν ελαφρά υπεροχή των αρρένων[2]. Επίσης, στις ΗΠΑ έχει διαπιστωθεί μια εποχιακή κατανομή στην εμφάνιση της νόσου με καταγραφή περισσότερων περιπτώσεων το χειμώνα και την άνοιξη[3].

Βασικό γνώρισμα της ADEM, ιδιαίτερα στα παιδιά, είναι το ιστορικό πρόδρομης εμπύρετης λοίμωξης ή εμβολιασμού σε διάστημα περίπου 1 έως 4 εβδομάδων προ της εμφάνισης των νευρολογικών συμπτωμάτων. Εν τούτοις, η παρουσία των εν λόγω συμβάντων δε θεωρείται απαραίτητη για τη

διάγνωση, όπως αναφέρεται στις πρόσφατες θέσεις ομοφωνίας για τα διαγνωστικά κριτήρια που αφορούν τον παιδικό πληθυσμό[5].

Πλήθος λοιμογόνων παραγόντων έχουν ενοχοποιηθεί ως εκλυτικά αίτια ADEM. Συνηθέστερα πρόκειται για ιούς (ερυθρά, ιλαρά, παρωτίτιδα, ηπατίτιδα Α και Β, απλός έρπης, ανεμευλογιά, γρίπη Α και Β, λοίμωξη από EBV, CMV, HIV), έχουν όμως περιγραφεί και άλλες λοιμώξεις όπως από *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Campylobacter*, *Streptococcus*. Οι εμβολιασμοί που έχουν συνδεθεί με περιστατικά ADEM περιλαμβάνουν κυρίως εκείνους έναντι ιλαράς, ερυθράς, παρωτίτιδας αλλά και λύσσας, διφθερίτιδας, τετάνου, κοκκύτη, πολιομυελίτιδας, ηπατίτιδας Β, γρίπης καθώς και το εμβόλιο έναντι της Ιαπωνικής Β εγκεφαλίτιδας. Αξίζει να σημειωθεί πως η πιθανότητα εμφάνισης ADEM μετά από εμβολιασμό έναντι ιλαράς έχει υπολογισθεί σε 1-2 περιπτώσεις ανά 1 εκατομμύριο εμβολιασθέντων, σε αντίθεση με τη φυσική λοίμωξη από τον ιό αυτής η οποία δύναται να προκαλέσει την εμφάνιση του συνδρόμου με συχνότητα 1 στους 1000 νοσούντες[4]. Η εφαρμογή συστηματικού

προγράμματος εμβολιασμών στις ανεπτυγμένες χώρες έχει οδηγήσει σε μείωση της συχνότητας εμφάνισης μεταλοιμώδους ADEM.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Συνήθως, εμφανίζονται πρόδρομα συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετός, κακουχία, μυαλγίες, κεφαλαλγία, ναυτία και έμετοι, περίπου 4-21 ημέρες μετά την λοίμωξη ή τον εμβολιασμό. Οι νευρολογικές εκδηλώσεις που ακολουθούν εξαρτώνται από την εντόπιση και την έκταση των βλαβών. Συχνότερα η ADEM εμφανίζεται ως μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, με διαταραχή επιπέδου συνείδησης, σημεία μηνιγγισμού, πυρετό και επιληπτικές κρίσεις. Η ανωτέρω κλινική εικόνα εμφανίζεται συχνότερα στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες[7].

Σε κάποιες περιπτώσεις εμφανίζεται και εστιακή ή πολυεστιακή σημειολογία, όπως ημιπάρεση, προσβολή κρανιακών νεύρων, αταξία, παραπάρεση, διαταραχή σφικτήρων, χοριοαθέτωση και μυοκλονίες. Σύμφωνα με εργασία των Dale et al. η εμφάνιση αμφοτερόπλευρης οπτικής νευρίτιδας αποτελεί σημαντικό διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο μεταξύ ADEM και πολλαπλής σκλήρυνσης, αν και σε αυτές τις περιπτώσεις τίθεται υπόνοια οπτικής νευρομυελίτιδας[7]. Όσον αφορά το περιφερικό νευρικό σύστημα, ο νευροφυσιολογικός έλεγχος ίσως αναδείξει πολυριζονευρίτιδα, κυρίως απομυελινωτικού τύπου, η οποία είναι δυσμενής προγνωστικός δείκτης.

Πίνακας 1. Συχνότητα εμφάνισης σε ποσοστιαίες μονάδες των κυριότερων κλινικών εκδηλώσεων της ADEM σύμφωνα με τις μελέτες των Tenembaum³, Dale⁸ και Schwarz⁹. (ΔΑ= Δεν αναφέρεται)

Κλινικές Εκδηλώσεις (% ασθενών)	Tenembaum ³ Παιδιά	Dale ⁸ Παιδιά	Schwarz ⁹ Ενήλικες
Προηγούμενη λοίμωξη/Εμβολιασμός	74	69	46
Πολυσυμπτωματική	100	91	ΔΑ
Εγκεφαλοπάθεια	58	69	13
Μηνιγγισμός	36	31	15
Επιληπτικές κρίσεις	29	17	4
Οπτική νευρίτιδα	23	23	4
Προσβολή εγκεφαλικών συζυγίων	37	51	ΔΑ
Πυραμδικά σημεία	85	71	66
Προσβολή παρεγκεφαλίδας	42	49	38
Προσβολή νωτιαίου μυελού	ΔΑ	23	15

Ιδιαίτερα σημαντικό χαρακτηριστικό της νόσου είναι η οξεία εγκατάστασή των συμπτωμάτων εντός ολίγων ημερών (μέσος όρος 4.5 ημέρες)[2]. Στον Πίνακα 1 αναφέρονται τα ποσοστά εμφάνισης των συχνότερων κλινικών εκδηλώσεων της ADEM σύμφωνα με μελέτες των Tenembaum[2], Dale[7] και Schwarz[8].

Η οξεία αιμορραγική εγκεφαλομυελίτιδα (Acute Hemorrhagic Encephalomyelitis, AHEM) θεωρείται παραλλαγή της ADEM με κεραυνοβόλο εγκατάσταση φλεγμονώδους αιμορραγικής απομυελίνωσης του ΚΝΣ[10]. Στις βαρύτερες περιπτώσεις αναπτύσσεται διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα με αποτέλεσμα διασκηνιδιακό εγκολεασμό και θάνατο εντός ημερών.

Τυπικά, η πορεία νόσου της ADEM είναι μονοφασική και η ανάρρωση των ασθενών στις περισσότερες περιπτώσεις ολοκληρώνεται εντός εβδομάδων ή μηνών. Σημείο διχογνωμίας αποτελεί η πιθανή ύπαρξη περιπτώσεων με υποτροπιάζουσα πορεία. Προκειμένου να ευοδωθεί η διάγνωση και να επιτευχθεί συνολική ταξινόμηση των παραλλαγών της ADEM στα διαγνωστικά κριτήρια συμπεριλήφθησαν οι ορισμοί των υποτροπιάζουσών και πολυφασικών μορφών (πίνακας 2)[5].

Πίνακας 2. Ορισμοί οξείας διάσπαρτης εγκεφαλομυελίτιδας (ADEM)

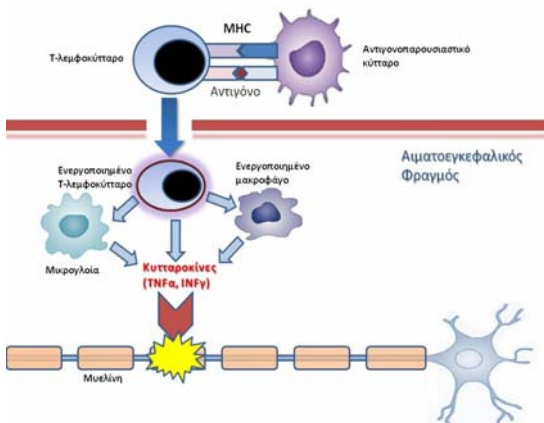
Μονοφασική ADEM	Πρώτο κλινικό επεισόδιο με οξεία ή υποξεία εισβολή χαρακτηριζόμενο από εγκεφαλοπάθεια, πολυεστιακή σημειολογία και βλάβες υψηλής έντασης σήματος στην MRI που προσβάλλουν κυρίως την λευκή ουσία. Δεν διαπιστώνονται ενδείξεις χρονίων απομυελινωτικών βλαβών στην MRI. Δεν υπάρχει ιστορικό προηγούμενου επεισοδίου απομυελινωτικής αιτιολογίας. Αν παρατηρηθεί υποτροπή των συμπτωμάτων εντός 3 μηνών από το αρχικό επεισόδιο ή εντός 4 εβδομάδων από την διακοπή των κορτικοστεροειδών θεωρείται ότι επισυμβαίνει στα πλαίσια της ίδιας μονοφασικής συνδρομής.
Υποτροπιάζουσα ADEM	Νέο κλινικό επεισόδιο που πληρεί τα κριτήρια ADEM μετά την παρέλευση τουλάχιστον 3 μηνών από το αρχικό επεισόδιο και τουλάχιστον 4 εβδομάδων μετά την διακοπή των κορτικοστεροειδών. Παρουσιάζει την ίδια κλινική εικόνα και προσβάλλει τις ίδιες περιοχές στην MRI με το αρχικό επεισόδιο.
Πολυφασική ADEM	Μία ή περισσότερες υποτροπές με χαρακτηριστικές ADEM τουλάχιστον 3 μήνες μετά το αρχικό επεισόδιο και τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την διακοπή των κορτικοστεροειδών, με σημεία προσβολής διαφορετικών περιοχών του ΚΝΣ στην αντικειμενική εξέταση και την MRI.

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Στο παθολογοανατομικό εργαστήριο, η μακροσκοπική μελέτη παρασκευασμάτων εγκεφάλου ασθενών με ADEM συνήθως δεν αποκαλύπτει ιδιαίτερα ευρήματα, πλην της παρουσίας διάχυτου οιδήματος και ενδεχομένως διάσπαρτων πετεχειωδών αιμορραγιών¹¹. Η εικόνα αυτή έρχεται σε αντίθεση με την τυπική εμφάνιση του εγκεφαλικού παρεγχύματος ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση που χαρακτηρίζεται από πολλαπλές ανισομεγέθεις βλάβες ερυθρόφαιης χροιάς. Σε μικροσκοπικό επίπεδο, σημείο αναφοράς στην ADEM θεωρείται η περιφλεβική κατανομή των βλαβών. Η χαρακτηριστική αυτή εικόνα απομυελίνωσης ομοιάζει με μανίκι ενδύματος (sleeve-like distribution), με έντονη την παρουσία λεμφοκυττάρων και μακροφάγων. Επιπλέον, οι βλάβες είναι της ίδιας ηλικίας και δεν παρατηρείται έντονη αστροκυτταρική αντίδραση όπως στην πολλαπλή σκλήρυνση. Η παρατηρούμενη διαφορά μεταξύ της περιφλεβικής κατανομής των βλαβών στην ADEM και της συρρέουσας απομυελίνωσης που παρατηρείται στην πολλαπλή σκλήρυνση, πιθανώς να καταστήσει στο μέλλον την παθολογοανατομική μελέτη ως εξέταση αναφοράς για την διάκριση των δύο νοσολογικών οντοτήτων.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Η επικρατέστερη θεωρία σχετικά με την παθογένεση της ADEM έχει τη βάση της σε μηχανισμούς μοριακής μίμησης. Θεωρείται ότι οι μικροβιακοί ή ιογενείς παράγοντες που ευθύνονται για τη λοίμωξη η οποία προηγείται της ADEM, φέρουν επίτοπους που παρουσιάζουν ομοιότητες με αντιγόνα της μυελίνης. Η επακόλουθη ενεργοποίηση των T- λεμφοκυττάρων προκαλεί διασταυρούμενη αντίδραση έναντι της μυελίνης και κατά επέκταση αυτοάνοση προσβολή του ΚΝΣ (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση του επικρατέστερου μοντέλου απομυελίνωσης στην ADEM. Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα

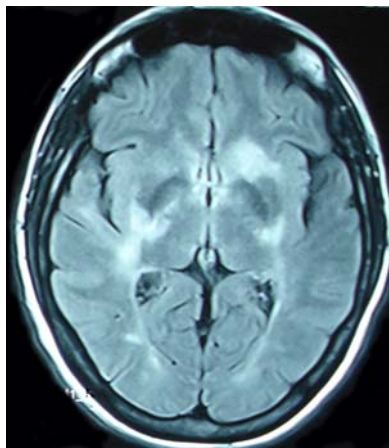
(Antigen Presenting Cells, APC's) ευαισθητοποιούν τα T-λεμφοκύτταρα που με την σειρά τους διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Ακολουθεί επιστράτευση των μακροφάγων και των μικρογλοιακών κυττάρων, ενώ εκλύονται κυτταροκίνες που αφενός οδηγούν σε ανατροφοδότηση της φλεγμονώδους διεργασίας και αφετέρου συντελούν στην καταστροφή της μυελίνης. (MHC: Major Histocompatibility Complex, Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας)

Εργαστηριακά, έχει διαπιστωθεί ανάπτυξη διασταυρούμενης T-λεμφοκυτταρικής αντίδρασης μεταξύ αλληλουχιών αμινοξέων της Βασικής Πρωτεΐνης της Μυελίνης (Myelin Basic Protein, MBP) και διαφόρων αντιγόνων μικροοργανισμών, όπως ο ερπητοϊός τύπου 6, ο αιμόφιλος της ινφλουένζας και ο ιός Epstein Barr. Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε υψηλός τίτλος αντισωμάτων έναντι της ολιγοδενδροκυτταρικής γλυκοπρωτεΐνης της μυελίνης (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein, MOG) στους ασθενείς με ADEM, σε αντίθεση με περιπτώσεις πολλαπλής σκλήρυνσης όπου αντίστοιχη αύξηση παρατηρήθηκε σπάνια, υποδηλώνοντας ότι η πρωτεΐνη MOG αποτελεί βασικό αντιγονικό στόχο^[12].

Σύμφωνα με άλλους ερευνητές τα ευαισθητοποιημένα έναντι της μυελίνης T-λεμφοκύτταρα προϋπάρχουν στο ορό υγιών ατόμων, ωστόσο υπό αδιευκρίνιστες συνθήκες προκαλείται εκτροπή των μηχανισμών ελέγχου παραγωγής τους, με αποτέλεσμα τον ανεξέλεγκτο κλωνοειδή πολλαπλασιασμό τους.

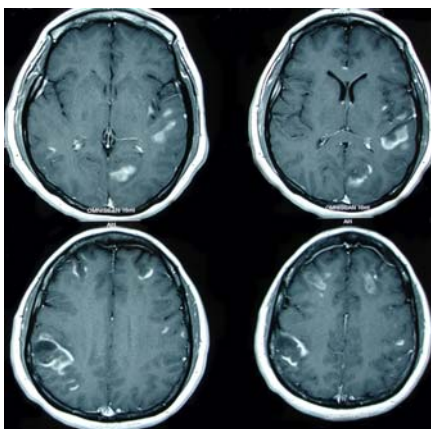
ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο απεικονιστικός έλεγχος με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου είναι μείζονος σημασίας στη διάγνωση της ADEM. Στην έναρξη της νόσου η απεικόνιση μπορεί να είναι φυσιολογική, συνήθως όμως 4 -14 ημέρες μετά διαπιστώνονται πολυεστιακές βλάβες παθολογικής έντασης σήματος στις T2 και FLAIR ακολουθίες, οι οποίες προσβάλλουν τη λευκή ουσία με ή χωρίς συμμετοχή της φαιάς ουσίας^[14]. (Εικόνα 2) Η περικολιακή εντόπιση βλαβών θεωρείται λιγότερο συχνή στην ADEM, ωστόσο σε αρκετές περιπτώσεις οι απομυελινωτικές βλάβες λαμβάνουν κατανομή που δε δύναται να διαχωριστεί από την αντίστοιχη τυπικών περιπτώσεων πολλαπλής σκλήρυνσης⁸. Το μεσολόβιο δεν προσβάλλεται συχνά, όμως είναι δυνατόν ευμεγέθεις απομυελινωτικές βλάβες της γειτονικής λευκής ουσίας να διαπεράσουν το μεσολόβιο και να επεκταθούν στην αντίπλευρο ημισφαίριο. Συχνό εύρημα αποτελεί και η συμμετρική προσβολή των βασικών γαγγλίων και των θαλάμων^[15,16].



Εικόνα 2. Θήλυ 40 ετών με υποξεία εγκατάσταση δεξιάς ημιπάρεσης, που εισέβαλε περίπου μία εβδομάδα μετά την αποδρομή λοιμώξεως του ανωτέρου αναπνευστικού. Στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε ακολουθία FLAIR απεικονίζονται πολλαπλές απομυελινωτικού τύπου βλάβες στην περιοχή των βασικών γαγγλίων.

Οι απομυελινωτικές βλάβες που παρατηρούνται στην ADEM συνήθως είναι ευμεγέθεις και έχουν ασαφή όρια λόγω της παρουσίας περιεστιακού οιδήματος. Ωστόσο τα απεικονιστικά ευρήματα μπορεί να ποικίλλουν από πολυάριθμες βλάβες μικρότερες των 5 χιλιοστών έως την παρουσία μεγάλων ογκόμορφων αλλοιώσεων με αιμορραγικά στοιχεία, όπως στις περιπτώσεις οξείας αιμορραγικής εγκεφαλομυελίτιδας. Ο βαθμός πρόσληψης γαδολίνιου ποικίλλει στις διάφορες μελέτες[2,7] και η αναμενόμενη εικόνα καθολικής πρόσληψης όλων των βλαβών δεν παρατηρείται σε όλες τις περιπτώσεις. Το πρότυπο της πρόσληψης μπορεί να είναι δακτυλιοειδές, συμπαγές ή ανομοιόμορφο[17]. (Εικόνα 3)



Εικόνα 3. Θήλυ 34 ετών με πρόσφατο ιστορικό λοίμωξης γαστρεντερικού προσήλθε λόγω αιμωδίας δεξιού ημιπροσώπου από 10ημέρου και ήπιας δεξιάς ημιπάρεσης από διημέρου. Τη 12η

ημέρα από την έναρξη των συμπτωμάτων στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε T1 ακολουθία μετά την έγχυση παραμαγνητικής ουσίας διαπιστώθηκαν πολλαπλές προσλαμβάνουσες βλάβες στην φλοιώδη και υποφλοιώδη μοίρα των εγκεφαλικών ημισφαιρίων.

Προσβολή του νωτιαίου μυελού, κυρίως της θωρακικής μοίρας, παρατηρείται περίπου στο 25%[2,8]. Το μέγεθος των βλαβών ποικίλλει και σε αρκετές περιπτώσεις απεικονίζονται ευμεγέθεις, οιδηματώδεις βλάβες που καταλαμβάνουν πολλαπλά μυελοτόμια.

Στις νεότερες απεικονιστικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν στην διαφορική διάγνωση μεταξύ ADEM και πολλαπλής σκλήρυνσης περιλαμβάνονται τεχνικές μεταφοράς μαγνήτισης (Magnetic Transfer Imaging, MTI) και τανυστή διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging, DTI). Με τις τεχνικές αυτές αξιολογήθηκε η ακεραιότητα της «φαινομενικά υγιούς λευκής ουσίας», όπως αυτή απεικονίσθηκε με τις συμβατικές ακολουθίες της MRI. Διαπιστώθηκε ότι η «φαινομενικά υγιής λευκή ουσία» εμφάνιζε σημαντικές μεταβολές στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ενώ αντιθέτως στους ασθενείς με ADEM δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου[19]. Για την διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με υποψία ADEM απαιτείται διενέργεια ΟΝΠ, η οποία σε αρκετές περιπτώσεις είναι φυσιολογική. Συνηθέστερα, όμως, παρατηρούνται ευρήματα όπως αύξηση της πίεσης, λεμφοκυτταρική πλειοκύτωση (μέχρι 1000 κύτταρα/κκχ) και λευκωματορραχία. Οι ολιγοκλωνικές ζώνες ανευρίσκονται θετικές μόνο στο 29% των ασθενών παιδικής ηλικίας[8], ενώ το αντίστοιχο ποσοστό είναι 58% στους ενήλικες[7]. Γενικά, θεωρείται ότι σε αντίθεση με την πολλαπλή σκλήρυνση, στην ADEM οι ολιγοκλωνικές ζώνες αρνητικοποιούνται μετά την παρέλευση μερικών μηνών[9].

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Στη διαφορική διάγνωση της ADEM περιλαμβάνεται πληθώρα διαταραχών με κύριο εκπρόσωπο την πολλαπλή σκλήρυνση. Στη μονοφασική μορφή της υπάρχουν κάποια χαρακτηριστικά που ενισχύουν τη διάγνωση (Εικόνα 4)[18].

Άλλες διαταραχές που πρέπει να συμπεριληφθούν στη διαφοροδιάγνωση της ADEM είναι η λοιμώδης μηνιγγοεγκεφαλίτιδα (ιογενής, βακτηριακή, παρασιτική), το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, η πρωτοπαθής αγγειίτιδα ΚΝΣ, η συστηματική αγγειίτιδα, η πρωτοπαθής ή μεταστατική νεοπλασία, η νευροσαρκοείδωση, οι αυτοάνοσες διαταραχές του συνδετικού ιστού καθώς και οι μιτοχονδριακές εγκεφαλοπάθειες.



Εικόνα 4. Σημαντικότερες διαφορές μεταξύ ΑΔΕΜ και Πολλλαπλής Σκλήρυνσης

Πίνακας 3. Αιτίες που προκαλούν βλάβες αυξημένης έντασης σήματος στις T2 ακολουθίες της MRI

Αγγειακής Φύσεως	- Αρτηριοσκληρυντική λευκοεγκεφαλοπάθεια - Σύνδρομο CADASIL - Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο - Οπίσθια αναστρέψιμη λευκοεγκεφαλοπάθεια - Εκλαμψία
Μεταβολικές	- Μιτοχονδριακά νοσήματα - Λευκοδυστροφίες - Τοξικές εγκεφαλοπάθειες - Οσμωτική μυελινολύση
Λοιμώδεις	- Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια - Εγκεφαλοπάθεια HIV - Υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτιδα - Βρουκέλλωση - Νόσος Lyme
Φλεγμονώδεις	- Οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα - Πολλλαπλή Σκλήρυνση - Αγγειίτιδες (νόσος Behcet, σύνδρομο Sjögren) - Σαρκοείδωση
Νεοπλασματικές	- Πρωτοπαθές λέμφωμα ΚΝΣ - Ενδοαγγειακό λέμφωμα - Δευτεροπαθείς εντοπίσεις

Στον πίνακα 3 αναφέρονται συνοπτικά ορισμένα νοσήματα που λόγω ακτινομορφολογικών χαρακτήρων ενίοτε περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση της ΑΔΕΜ.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Θεραπευτικά, ο στόχος είναι η άμβλυνση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού έναντι του αντιγονικού ερεθισμού που προκλήθηκε στα πλαίσια της προηγούμενης λοίμωξης ή του εμβολιασμού. Τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα σχήματα περιλαμβάνουν την ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλων δόσεων μεθυλπρεδνιζολόνης (1000 mg ημερησίως για τους ενήλικες) ή δεξαμεθαζόνης (1mg/kg ημερησίως) για χρονικό

διάστημα 3-10 ημερών ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς και στην συνέχεια χορήγηση πρεδνιζόνης από του στόματος με σταδιακή μείωση εντός 4-8 εβδομάδων. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών για συνολικό χρονικό διάστημα μικρότερο των τριών εβδομάδων έχει συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα υποτροπών[8]. Στις περισσότερες περιπτώσεις παρατηρείται ικανοποιητική ανταπόκριση με σημαντική κλινική βελτίωση στα 2/3 των ασθενών. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις που δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση κορτικοστεροειδών χρησιμοποιείται εναλλακτικά η ενδοφλέβια χορήγηση γ-σφαιρίνης (1-2 gr/Kgr εντός 3-5 ημερών)[20]. Τέλος, περιγράφεται βελτίωση σημαντικού ποσοστού ασθενών με βαριά απομυελίνωση του ΚΝΣ μετά από πλασμαφαίρεση, ιδιαίτερα όταν εφαρμόζεται σε πρώιμο στάδιο[21,22].

Η έκβαση της νόσου ποικίλλει σημαντικά σε διαφορετικές μελέτες. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΑΔΕΜ αναρρώνουν πλήρως. Στην περίπτωση των παιδιών, η ανάρρωση είναι γρηγορότερη από ότι στους ενήλικες[2,11]. Τα τελευταία έτη έχει παρατηρηθεί μείωση της θνητότητας της ΑΔΕΜ, πιθανώς λόγω αλλαγής του είδους της πρόδρομης λοίμωξης, της θεραπείας με κορτικοστεροειδή, της βελτίωσης των υποστηρικτικών μέτρων, καθώς και στη διάγνωση ηπιότερων μορφών με την ευρεία χρήση της μαγνητικής τομογραφίας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

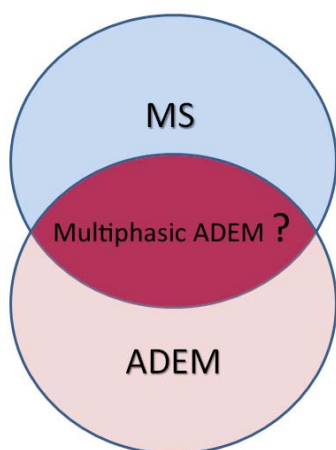
Η ΑΔΕΜ αποτελεί νοσολογική οντότητα η οποία χαρακτηρίζεται από σημαντική ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων και συχνά θέτει τους θεράποντες ιατρούς ενώπιον διαγνωστικών διλημάτων λόγω της αλληλοεπικάλυψης ορισμένων χαρακτήρων της με αντίστοιχους της πολλλαπλής σκλήρυνσης. Το ερώτημα που τίθεται σε ένα παιδί ή νεαρό ενήλικα με διάγνωση ΑΔΕΜ – ιδιαίτερα υποτροπιάζουσας ή πολυφασικής μορφής – είναι εάν η νόσος θα μεταπέσει σε MS. Η ορθή αξιολόγηση του ενδεχομένου αυτού αποκτά μέγιστη σημασία για τον καθορισμό της πρόγνωσης, αλλά και τη θεραπευτική αντιμετώπιση, καθώς τα δεδομένα των τελευταίων ετών υποστηρίζουν την πρώιμη έναρξη ανοσοτροποποιητικής αγωγής στην πολλλαπλή σκλήρυνση.

Σε πρόσφατη μελέτη ασθενών από τον παιδικό πληθυσμό έγινε προσπάθεια θέσπισης κριτηρίων με βάση τη μαγνητική τομογραφία που θα συμβάλλουν στην διάκριση μεταξύ ΑΔΕΜ και πρωτοεμφανισθείσας πολλλαπλής σκλήρυνσης[24]. Ο συνολικός αριθμός των βλαβών δε διέφερε μεταξύ των δύο νοσημάτων, ωστόσο η παρουσία δύο εκ των τριών κάτωθι κριτηρίων βρέθηκε πως

διακρίνει τις περιπτώσεις πολλαπλής σκλήρυνσης πρώιμης έναρξης με ευαισθησία 81% και ειδικότητα 95%:

- Η απουσία διάχυτης αμφοτερόπλευρης κατανομής των βλαβών
- Η παρουσία παλαιών βλαβών τύπου black holes
- Η παρουσία δύο ή περισσότερων περικολιακών βλαβών

Δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο αν η υποτροπιάζουσα και η πολυφασική μορφή αποτελούν μέρος ενός συνεχούς φάσματος που περιλαμβάνει την ADEM και την πολλαπλή σκλήρυνση ή πρόκειται για ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες(Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Σημείο διχογνωμίας αποτελεί το ερώτημα αν η πολυφασική μορφή ανήκει σε ένα συνεχές φάσμα μεταξύ ADEM και MS ή αποτελεί ξεχωριστή νοσολογική οντότητα.

Το διάστημα των τριών μηνών που καθορίστηκε για τη χρονική οριοθέτηση των κλινικών εκδηλώσεων της μονοφασικής ADEM είναι εν μέρει αυθαίρετο, ωστόσο είναι συχνά χρήσιμο στην κλινική πράξη καθώς σε πολλές περιπτώσεις η κλινική εικόνα εξελίσσεται με διακύμανση των συμπτωμάτων ή εμφάνιση νέων εκδηλώσεων σε βραχύ χρονικό διάστημα από την έναρξη της νόσου καθώς και μετά την διακοπή των κορτικοστεροειδών.

Στις μελέτες των τελευταίων ετών αναφέρεται γενικά ευνοϊκή πρόγνωση, με σχεδόν πλήρη αποκατάσταση σε ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 70-90%, ωστόσο η θνητότητα παραμένει σε ποσοστό που κατά μερικούς ερευνητές πιθανώς φτάνει το 5% των περιπτώσεων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, η ADEM πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφοροδιάγνωση πολυεστιακών νευρολογικών συνδρομών μετά από εμπύρετες λοιμώδεις νόσους ή κατόπιν εμβολιασμού. Ωστόσο, η παρατηρούμενη ποικιλομορφία των κλινικών εκδηλώσεων και ιδιαίτερα η εμφάνιση υποτροπών συχνά θέτουν υπό αμφισβήτηση την ορθότητα της διάγνωσης. Μελλοντική έρευνα η οποία θα στηρίζεται σε παθολογοανατομική μελέτη σημαντικού αριθμού ασθενών με πολυφασική ADEM καθώς και η ανακάλυψη και εφαρμογή εξειδικευμένων εργαστηριακών δεικτών πιθανώς να συντελέσει στην διαλεύκανση της ακριβούς συσχέτισης των συνδρομών αυτών με τις υπόλοιπες ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις απομυελινωτικές παθήσεις..

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wang PN, Fuh JL, Liu HC, Wang SJ. Acute disseminated encephalomyelitis in middle-aged or elderly patients. *Eur Neurol*. 1996;36(4):219-23
2. Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*. 2002 Oct 22;59(8):1224-31.
3. Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics*. 2002 Aug;110(2 Pt 1):e21.
4. Litvak AM, Sands IJ, Gibel H. Encephalitis complicating measles: report of 56 cases with follow-up studies in 32. *Am J Dis Child* 1943;65:265-295
5. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S; International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S7-12.
6. Marrie RA, Wolfson C, Sturkenboom MC. Multiple sclerosis and antecedent infections: a case-control study. *Neurology*. 2000 Jun 27;54(12):2307-10.
7. Dale RC, de Sousa C, Chong WK. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain*. 2000 Dec;123 Pt 12:2407-22.
8. Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology*. 2001 May 22;56(10):1313-8.
9. Marchioni E, Ravaglia S, Piccolo G. Postinfectious inflammatory disorders: subgroups based on prospective follow-up. *Neurology*. 2005 Oct 11;65(7):1057-65.

10. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S23-36.
11. Leake JA, Albani S, Kao AS. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Aug;23(8):756-64.
12. O'Connor KC, McLaughlin KA, De Jager PL. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. *Nat Med*. 2007 Feb;13(2):211-7.
13. Miller SD, Vanderlugt CL, Begolka WS. Persistent infection with Theiler's virus leads to CNS autoimmunity via epitope spreading. *Nat Med*. 1997 Oct;3(10):1133-6.
14. Murray BJ, Apetauerova D, Scammell TE. Severe acute disseminated encephalomyelitis with normal MRI at presentation. *Neurology*. 2000 Oct 24;55(8):1237-8.
15. Baum PA, Barkovich AJ, Koch TK. Deep gray matter involvement in children with acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994 Aug;15(7):1275-83.
16. Dale RC, Church AJ, Cardoso F. Poststreptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and auto-reactive antibasal ganglia antibodies. *Ann Neurol*. 2001 Nov;50(5):588-95.
17. Lim KE, Hsu YY, Hsu WC. Multiple complete ring-shaped enhanced MRI lesions in acute disseminated encephalomyelitis. *Clin Imaging*. 2003 Jul-Aug;27(4):281-4.
18. Dale RC, Branson JA. Acute disseminated encephalomyelitis or multiple sclerosis: can the initial presentation help in establishing a correct diagnosis? *Arch Dis Child*. 2005 Jun;90(6):636-9.
19. Inglese M, Salvi F, Iannucci G. Magnetization transfer and diffusion tensor MR imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 Feb;23(2):267-72.
20. Sahlas DJ, Miller SP, Guerin M. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. *Neurology*. 2000 Mar 28;54(6):1370-2.
21. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology*. 2002 Jan 8;58(1):143-6.
22. Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *J Clin Apher*. 2001;16(1):39-42.
23. Chopra B, Abraham R, Abraham A. CSF beta-1 Globulin--a potential marker in differentiating multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis: a preliminary study. *Neurol India*. 2002 Mar;50(1):41-4.
24. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, Li DK. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology*. 2009 Mar 17;72(11):968-73.

Review

Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM)

J Rallis¹, S Kalaitzaki¹, E Papageorgiou¹, S Filippidou², S Katsoulakou¹.

¹ Department of Neurology, Tzaneion General Hospital, Piraeus, Greece, ² Department of Neurology, S. Panteleimon General Hospital, Nikea, Greece

(Scientific Chronicles 2012;17(3):139-145)

ABSTRACT

In practice, clinicians label as ADEM a wide spectrum of postinflammatory monophasic demyelinating syndromes that range in severity from site-restricted CNS insults of variable types (optic neuritis, cerebellitis, myelitis) to devastating attacks of CNS demyelination that affect the entire neuraxis. Recently developed diagnostic criteria concerning pediatric patients attempted to delineate the clinical and imaging features of ADEM, in order to achieve a united approach regarding diagnosis and therapy. In practice, ADEM presents with pleiotropic clinical phenotypes and distinction from Multiple Sclerosis often remains a conundrum. We review the literature concerning the frequency, manifestations and clinical outcome of this diverse group of syndromes that comprise ADEM and discuss the difficulties that often arise in the differential diagnosis of MS.

Keywords: ADEM, multiple sclerosis, demyelinating disease

III. ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ

Μεταβολές αερίων αίματος και οξεοβασικής ισορροπίας στο σύνδρομο αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης: πειραματική μελέτη σε χοίρους

Α. Μαρίνης¹, Ε. Αργύρα², Α. Τσαρουχά², Γ. Πολυμενέας³, Δ. Βώρος³.

¹ Α' Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο», ² Α' Ανασθησιολογική Κλινική και ³ Β' Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο.

(Επιστημονικά Χρονικά 2012;17(3): 146-152)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η μελέτη των μεταβολών των αερίων του αίματος και της οξεοβασικής ισορροπίας, υπό συνθήκες ενδοκοιλιακής υπέρτασης (EKY).

Υλικό – Μέθοδος: Υπό γενική αναισθησία, καθετηριάστηκαν σε 17 χοίρους 25-30kg η δεξιά καρωτίδα και η πνευμονική αρτηρία. Ο αερισμός ήταν ελεγχόμενος. Διατηρήθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα το τελοεκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακος και η εξ ενσφηνώσεως πίεση των πνευμονικών τριχοειδών. Πνευμοπεριτόναιο εγκαταστάθηκε με βελόνα Veress και εμφύσηση αερίου ηλίου. Η ενδοκοιλιακή πίεση αυξήθηκε σε δύο φάσεις στα 15 mmHg (T2) και 30 mmHg (T3). Καταγράφηκαν οι τιμές αερίων αρτηριακού αίματος, μικτού φλεβικού αίματος, αίματος του δεξιού κόλπου και της κάτω κοίλης φλέβας και η οξεοβασική ισορροπία σε ηρεμία (T1), EKY (T2 και T3) και μετά την άρση του πνευμοπεριτοναίου (T4).

Αποτελέσματα: Κατά τις δυο φάσεις EKY παρατηρήθηκε ελάττωση του pH, αύξηση PCO₂ και μείωση PO₂, διττανθρακικών και περίσσειας βάσης συγκριτικά με την φάση ηρεμίας (T1). Μετά την άρση του πνευμοπεριτοναίου, αέρια αίματος και pH επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα, ενώ τα διττανθρακικά και το SBE παρέμειναν μειωμένα.

Συμπεράσματα: Η EKY συνοδεύεται από υπερκαπνία, σχετική μείωση της μερικής τάσης του οξυγόνου και μείωση του pH, διαταραχές οι οποίες αίρονται με την άρση του πνευμοπεριτοναίου. Αντίθετα η διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας (έλλειμμα βάσης), παρατείνεται και μετά την άρση της EKY και μπορεί να αποδοθεί σε διαταραχές της μικροκυκλοφορίας και παράγοντες σχετιζόμενους με την υποάρδευση των ιστών.

Λέξεις ευρετηρίου: Ενδοκοιλιακή υπέρταση, Σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος, αέρια αίματος, οξεοβασική ισορροπία.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι επιδράσεις και τα παθοφυσιολογικά επακόλουθα της ενδοκοιλιακής υπέρτασης (EKY) έχουν αρχικά περιγραφεί στα τέλη του 19ου αιώνα τόσο σε ζώα, όσο και σε ανθρώπους [1]. Το 1989 οι Fietsam και συν πρώτοι χρησιμοποίησαν τον όρο «σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος» (ΣΚΔ) για να περιγράψουν τον συνδυασμό ενδοκοιλιακής υπέρτασης κι οργανικής δυσλειτουργίας [2]. Πράγματι, τα τελευταία 20 χρόνια η κλινική και πειραματική έρευνα έχει διευκρινίσει αναλυτικά τις

παθοφυσιολογικές διαταραχές που προκαλεί η EKY και το ΣΚΔ, ενώ ορισμοί και συστάσεις για το σύνδρομο έχουν δημοσιευθεί και έχουν γίνει αποδεκτές παγκοσμίως [3].

Διαταραχές του αερισμού και της οξεοβασικής ισορροπίας με την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης έχουν διαπιστωθεί τόσο κατά τη διάρκεια λαπαροσκοπικών επεμβάσεων, όσο και πειραματικά [4-8]. Η χρήση του αερίου He για την εγκατάσταση και δημιουργία του πνευμοπεριτοναίου, θεωρείται ότι προκαλεί ηπιότερες μεταβολές των παραμέτρων αυτών από

ότι η χρήση του CO₂ [9].

Ο σκοπός της παρούσης πειραματικής έρευνας είναι η μελέτη των πιθανών διαταραχών του αερισμού και της οξεοβασικής ισορροπίας που προκαλεί η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης σε επίπεδα που προσομοιάζουν τόσο στην ΕΚΥ όσο και στο ΣΚΔ, με την εμφύσηση αερίου He.

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη έχει εγκριθεί από την Επιτροπή Ερευνών του Αρεταϊείου Νοσοκομείου και διεξήχθη στο πειραματικό χειρουργείο «Κ. Τούντας» στο Αρεταϊείο Νοσοκομείο.

Χρησιμοποιήθηκαν 17 χοίροι 25-30 κιλών υπό γενική αναισθησία. Η προνάρκωση έγινε με κεταμίνη 10mg/kg και μιδαζολάμη 0.5mg/kg, ενδομυϊκά. Καθετηριάστηκε περιφερική φλέβα στο πτερύγιο του ωτός και η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με Θειοπεντάλη 5mg/kg και φεντανύλη 1γ/ kg. Η τραχεία διασωληνώθηκε με τραχειοσωλήνα 5-5.5 Fr και εγκαταστάθηκε μηχανικός αερισμός με μείγμα οξυγόνου αέρα (FiO₂ μέχρι 40%), και τελοεκπνευστική συγκέντρωση CO₂ (EtCO₂) 35-45 mmHg. Η διατήρηση της αναισθησίας έγινε με συνεχή έγχυση προποφόλης (0.5-1ml/kg/h) και επαναληπτικές δόσεις βεκουρονίου 0,1-0.2 mg/kg και φεντανύλης 1-2γ/kg. Η θερμοκρασία του ζώου διατηρήθηκε σταθερή με θερμαινόμενο στρώμα.

Η περιεγχειρητική παρακολούθηση (monitoring) των ζωτικών σημείων έγινε με τη χρήση οξυμετρίας, ηλεκτροκαρδιογραφήματος, θερμομέτρου, επεμβατική καταγραφή της αρτηριακής και της κεντρικής φλεβικής πίεσης, των πιέσεων της πνευμονικής και την εξ ενσφηνώσεως πίεση των πνευμονικών τριχοειδών (PCWP). Τοποθετήθηκαν επίσης ρινογαστρικός σωλήνας Levin και καθετήρας κύστης Foley. Καθετηριάστηκε η δεξιά καρωτίδα για την συνεχή καταγραφή της αρτηριακής πίεσεως και διά της δεξιάς σφαγίτιδος εισήχθη 5 Fr καθετήρας Swan Ganz, για τον έλεγχο και καταγραφή των αιμοδυναμικών παραμέτρων και συλλογή δειγμάτων. Επίσης καθετηριάστηκε η μηριαία φλέβα και ο καθετήρας προωθήθηκε μέσα στην κάτω κοίλη φλέβα για την μέτρηση της πίεσης και τη λήψη δειγμάτων αίματος. Η χορήγηση υγρών (φυσιολογικού ορού 0,9% ή και κολλοειδών) έγινε με ρυθμό έγχυσης 5 ml/kg/h. Μετά την άρση του πνευμοπεριτοναίου η χορήγηση των υγρών αυξήθηκε στα 10 ml/kg/h με στόχο την διατήρηση σταθερής της πίεσεως του αριστερού κόλπου (PCWP).

Οι τιμές αναφοράς (baseline) καταγράφηκαν μετά την σταθεροποίηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων και ελήφθησαν δείγματα ελέγχου (φάση T1).

Ακολούθησε η εγκατάσταση του πνευμοπεριτοναίου με βελόνη Veress και η ενδοκοιλιακή πίεση αυξήθηκε στα 15mmHg, όπου και διατηρήθηκε για 1 ώρα. Τότε καταγράφηκαν οι αιμοδυναμικές παράμετροι και ελήφθησαν δείγματα αρτηριακού και μεικτού φλεβικού αίματος για τον έλεγχο αερίων αίματος και οξεοβασικής ισορροπίας (φάση T2). Η ενδοκοιλιακή πίεση αυξήθηκε στη συνέχεια σε 30mmHg, όπου και διατηρήθηκε για 1 ώρα. Ελήφθησαν δείγματα (φάση T3). Το πνευμοπεριτόναιο αφαιρέθηκε, σταθεροποιήθηκαν οι αιμοδυναμικές παράμετροι και 30 λεπτά αργότερα ελήφθησαν νέα δείγματα (φάση T4).

Οι ακόλουθες τιμές που αφορούν στον αερισμό και την οξεοβασική ισορροπία καταγράφηκαν: το pH, η μερικές πιέσεις οξυγόνου (pO₂) και διοξειδίου του άνθρακα (pCO₂), το έλλειμμα βάσης (SBE) και τα διττανθρακικά (HCO₃). Ως κριτήρια για τις μεταβολές της οξεοβασικής ισορροπίας χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα: φυσιολογικές τιμές pH μεταξύ 7,35 και 7,45 με τιμές μικρότερες ή μεγαλύτερες να θεωρούνται ως οξέωση ή αλκάλωση, αντίστοιχα. Ως αναπνευστική οξέωση θεωρήθηκε η αύξηση του pCO₂ > 40 mmHg, ενώ ως αναπνευστική αλκάλωση η ελάττωση του pCO₂ < 30 mmHg, με επίπεδα διττανθρακικών σε φυσιολογικά επίπεδα και στα δυο περιπτώσεις. Ως μεταβολική οξέωση ή αλκάλωση θεωρήθηκε η ελάττωση ή αύξηση των διττανθρακικών, κάτω από 24 mEq/L ή πάνω από 27 mEq/L, αντίστοιχα, με την προϋπόθεση το pCO₂ να διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση της μη παραμετρικής δοκιμασίας Mann-Whitney, χρησιμοποιώντας το στατιστικό λογισμικό Minitab 14. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε το p < 0,05.

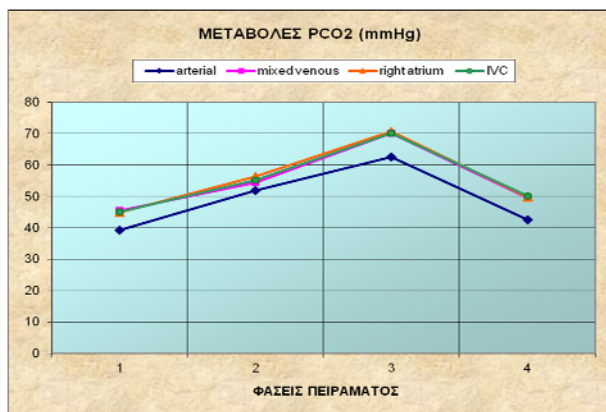
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Επιπλοκές ή προβλήματα σχετιζόμενα με την αναισθησία, την εγκατάσταση του πνευμοπεριτοναίου και τη λήψη των δειγμάτων δεν παρουσιάστηκαν. Η χρήση του ήλιου επέτρεψε την διατήρηση της EtCO₂ σε φυσιολογικά επίπεδα (35-45mmHg) σε όλη την διάρκεια του πειράματος.

1. Αέρια αίματος

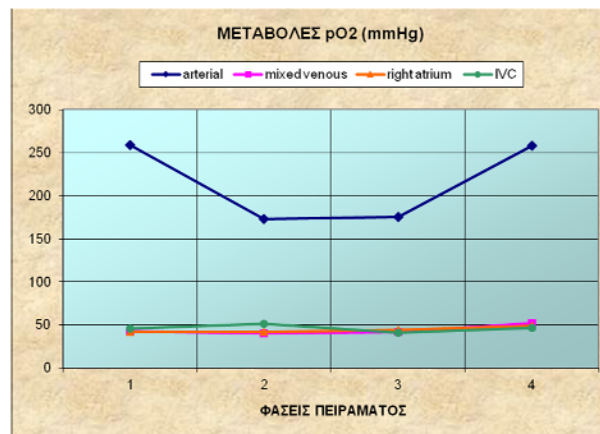
a. Οι μερικές πιέσεις του διοξειδίου του άνθρακα

(pCO_2) παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αύξηση (αναπνευστική αλκάλωση) με την αύξηση πνευμοπεριτοναίου στα 15 mmHg (T2), καθώς επίσης και με τη περαιτέρω αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης στα 30 mmHg T3 (Πίνακας 1). Μετά την άρση του πνευμοπεριτοναίου οι τιμές του επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα (σχήμα 1).



Σχήμα 1.

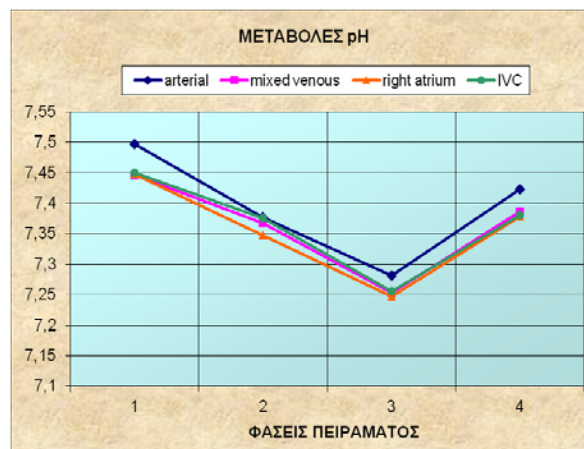
b. Η μερική πίεση του οξυγόνου (pO_2) εμφάνισε στο αρτηριακό αίμα στατιστικά σημαντική ελάττωση με την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης και στις δυο φάσεις (T2 και T3, με $p=0,0017$ και $p=0,0034$, αντίστοιχα), μετά την άρση του πνευμοπεριτοναίου επανήλθε στα αρχικά επίπεδα, παρέμεινε όμως εντός φυσιολογικών ορίων σε όλη τη διάρκεια του πειράματος (Πίνακας 1). Η pO_2 παρέμεινε σταθερή στα δείγματα από το μικτό φλεβικό, δεξιού κόλπου και κάτω κοίλης φλέβας σε όλες τις φάσεις του πειράματος (σχήμα 2).



Σχήμα 2.

2. Οξεοβασική ισορροπία

a. Με την εφαρμογή του πνευμοπεριτοναίου παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση ($p<0,05$) του pH συγκριτικά με την αρχική φάση T1, τόσο στην φάση T2, όπου όμως παρέμεινε σε φυσιολογικά επίπεδα ($7,3588 \pm 0,0635$) όσο και στη φάση T3 ($7,2937 \pm 0,0620$) όπου όμως ήταν οξεωτικό, ενώ μετά την άρση του πνευμοπεριτοναίου το pH επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα (Πίνακας 1 και σχήμα 3).



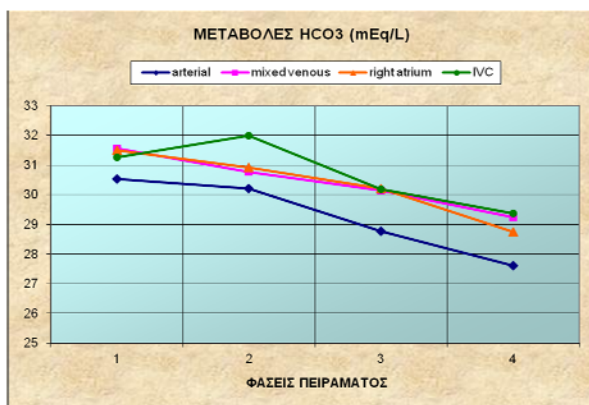
Σχήμα 3.

b. Τα διττανθρακικά ανιόντα παρουσίασαν μη στατιστικά σημαντική ελάττωση με τη πάροδο του χρόνου και την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης (Πίνακας 1), ακολουθώντας πτωτική τάση και μετά την άρση του πνευμοπεριτοναίου (σχήμα 4). Συνολικά, η μεταβολή των τιμών των HCO_3 από την αρχική φάση T1 στη τελική φάση T4 σημείωσε στατιστικά σημαντική ελάττωση ($p=0,0167$).

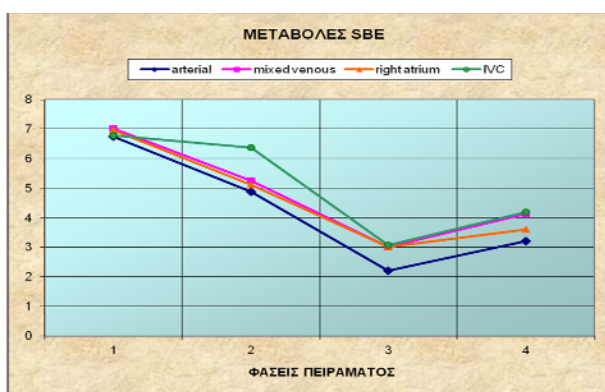
c. Τέλος, αξιοσημείωτη και στατιστικά σημαντική ελάττωση και στις τέσσερις φάσεις των πειραμάτων παρουσίασε το έλλειμμα βάσης (SBE) (σχήμα 5).

Πίνακας 1. Μεταβολές των τιμών (μέσες τιμές και σταθερές αποκλίσεις) των αερίων αίματος στις τέσσερις φάσεις των πειραμάτων (T1-4).

	T1 (0 mmHg)	T2 (15 mmHg)	T3 (30 mmHg)	T4 (0 mmHg)
pH	7,4788 / 0,0558	7,3588 / 0,0635	7,2937 / 0,0620	7,4041 / 0,0813
pCO_2	38,79 / 4,25	50,61 / 6,83	56,89 / 11,70	40,75 / 7,64
pO_2	242,0 / 49,1	180,5 / 52,6	180,9 / 59,4	260,0 / 57,2
HCO_3	28,965 / 2,854	28,318 / 3,190	26,765 / 3,323	25,51 / 4,15
SBE	5,135 / 3,032	2,859 / 3,448	0,559 / 3,031	0,947 / 4,42



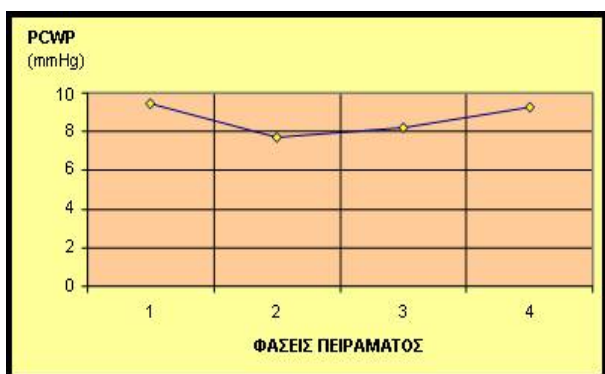
Σχήμα 4.



Σχήμα 5.

3. Αιμοδυναμικές παράμετροι

a. PCWP: Η εξ ενσφηνώσεως πίεση των πνευμονικών τριχοειδών δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικές μεταβολές σ' όλες τις φάσεις του πειράματος (σχήμα 6).



Σχήμα 6.

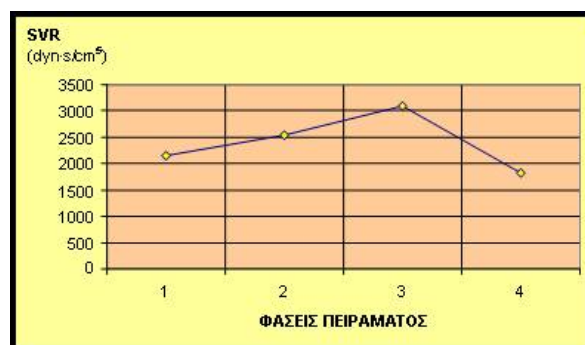
b. Cardiac index: Ο καρδιακός δείκτης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά με την αρχική αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, ενώ παρουσίασε στατιστικά σημαντική πτώση ($p=0,025$) με την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσεως στα 30 mmHg (σχήμα 7).



Σχήμα 7.

Μετά την άρση του πνευμοπεριτοναίου ο καρδιακός δείκτης επανήλθε στις αρχικές τιμές.

c. Vascular resistances: Οι συστηματικές και πνευμονικές αντιστάσεις αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά με την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης (PVR T1-T3, $p=0,0001$ & SVR T1-T3, $p=0,0007$) κι επανήλθαν στις αρχικές τους τιμές μετά την αποσυμπίεση της κοιλιάς (σχήματα 8, 9).



Σχήμα 8.



Σχήμα 9.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η φυσιολογική μέση ενδοκοιλιακή πίεση κυμαίνεται από 0-5 mmHg και αυξάνεται τεχνητά για τις ανάγκες των λαπαροσκοπικών επεμβάσεων συνήθως σε επίπεδα 10-15 mmHg. Αλλά και σε πληθώρα παθολογικών καταστάσεων, όπως στο βαρύ τραύμα, σε σοβαρές ενδοκοιλιακές φλεγμονές και λοιμώξεις, σε μετεγχειρητικούς

ασθενείς κ.α., έχουν μετρηθεί επίσης μεγάλες πιέσεις στην περιτοναϊκή κοιλότητα, μεγαλύτερες από 12 mmHg (ενδοκοιλιακή υπέρταση) ή από 20 mmHg με ανάπτυξη οργανικής δυσλειτουργίας (σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος).

Πολλές πειραματικές μελέτες [4, 10] υποστηρίζουν, ότι η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσεως με την εμφύσηση CO₂, προκαλεί σημαντικές διαταραχές στην αιμοδυναμική και οξεοβασική ισορροπία των πειραματόζων. Αλλά και σε κλινικές μελέτες [7] ακόμα και σε υγιή άτομα έχουν παρατηρηθεί παρόμοιες μεταβολές. Συγκεκριμένα παρατηρείται πτώση του όγκου παλμού και του καρδιακού δείκτη αύξηση του CO₂ και μείωση του pH.

Οι μηχανισμοί των διαταραχών αυτών παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Αποδίδονται είτε σε αιμοδυναμικές διαταραχές, που προκαλεί η ενδοκοιλιακή υπέρταση, είτε σε αυξημένη απορρόφηση του CO₂, μέσω του περιτοναίου στη διάρκεια λαπαροσκοπικών επεμβάσεων. Η χρήση του αερίου He κυρίως σε πειραματικές αλλά και σε κλινικές μελέτες φαίνεται να προκαλεί ηπιότερες διαταραχές [11]. Στη μελέτη μας χρησιμοποιήσαμε αέριο ήλιο για να αποκλεισθεί η οφειλόμενη στην διαπεριτοναϊκή απορρόφηση αύξηση του διοξειδίου και διατηρήσαμε το τελοεκπνευστικό EtCO₂ στα επίπεδα από 35-45 mmHg. Η ενδοκοιλιακή πίεση αυξήθηκε σε δύο στάδια: στο πρώτο επίπεδο αυξήθηκε και διατηρήθηκε επί 1 ώρα στα 15 mmHg, για να προσομοιάσει τις συνθήκες της λαπαροσκοπικής χειρουργικής. Στο δεύτερο επίπεδο αυξήθηκε και διατηρήθηκε επί μία ώρα στα 30 mmHg για να προσομοιάσει τις συνθήκες του συνδρόμου κοιλιακού διαμερίσματος.

Το πνευμοπεριτόναιο με εμφύσηση CO₂ προκαλεί σοβαρές μειώσεις του pH, των διττανθρακικών ιόντων και της περίσσειας βάσεως και αύξηση της μερικής τάσεως του CO₂ [11]. Στη σειρά αυτή των πειραμάτων παρά την χρήση He παρατηρήθηκαν παρόμοιες διαταραχές: στατιστικά σημαντική ελάττωση ($p < 0,05$) του pH, το οποίο όμως παρέμεινε σε φυσιολογικά επίπεδα στην πρώτη φάση και έγινε οξεωτικό στη δεύτερη. Το pCO₂ αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά σε όλες τις φάσεις. Τα διττανθρακικά ανιόντα παρουσίασαν μη στατιστικά σημαντική ελάττωση με τη πάροδο του χρόνου και την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, παρέμειναν όμως μέσα σε φυσιολογικά όρια, ακολουθώντας πτωτική τάση και μετά την άρση του πνευμοπεριτοναίου. Συνολικά, η μεταβολή των τιμών των HCO₃ από την αρχική φάση T1 στη

τελική φάση T4 σημείωσε στατιστικά σημαντική ελάττωση ($p = 0,0167$). Οι τιμές επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα μετά την άρση του πνευμοπεριτοναίου. Συνεπώς στην πρώτη φάση του πειράματος παρατηρήθηκε αναπνευστική αλκάλωση, αλλά συνολικά η οξεοβασική ισορροπία διατηρήθηκε φυσιολογική. Στη δεύτερη φάση όμως που προσομοιάζει το σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος παρατηρήθηκε μεταβολική οξέωση.

Στην παρούσα μελέτη δεν χρησιμοποιήθηκαν για την δημιουργία πνευμοπεριτοναίου διαφορετικά αέρια, επομένως δεν υπάρχει σύγκριση με την βαρύτητα των διαταραχών που θα προέκυπταν, αν για την εμφύσηση είχε χρησιμοποιηθεί CO₂ στο ίδιο πειραματικό μοντέλο. Οι παρατηρήσεις στην διεθνή βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενες. Αρκετές ιδίως πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν ότι με την χρήση He δεν προκύπτουν σοβαρές διαταραχές στην οξεοβασική ισορροπία [11]. Σε συγκριτική μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκαν και τα δύο αέρια, οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι, παρότι το CO₂ φαίνεται να προκαλεί μεγαλύτερο stress στα πειραματόζωα, οι αιμοδυναμικές διαταραχές και η ομοιόσταση δεν διέφερε σημαντικά στις δύο ομάδες [12]. Τα δικά μας ευρήματα υποστηρίζουν την άποψη ότι με εμφύσηση He σε πιέσεις μέχρι 15 mmHg η οξεοβασική ισορροπία διατηρείται μέσα σε φυσιολογικά όρια.

Αιμοδυναμικός στόχος στη μελέτη μας, ήταν η διατήρηση σταθερής της εξ ενσφηνώσεως πίεσεως (PCWP). Πράγματι, η εξ ενσφηνώσεως πίεση διατηρήθηκε σταθερή σε όλες τις φάσεις του πειράματος με την χορήγηση κρυσταλλοειδών και κολλοειδών διαλυμάτων. Ο καρδιακός δείκτης διατηρήθηκε σταθερός σε όλη την 2η φάση του πειράματος, παρά την αύξηση των συστηματικών και πνευμονικών αντιστάσεων. Πολλοί συγγραφείς αναφέρουν μείωση του καρδιακού δείκτη στην διάρκεια της λαπαροσκοπικής χειρουργικής [13], η δική μας μελέτη όμως εξάγει το συμπέρασμα ότι με εμφύσηση αερίου ηλίου σε συνθήκες ευβολαιμίας και για πιέσεις που προσομοιάζουν στη λαπαροσκοπική χειρουργική οι αιμοδυναμικές παράμετροι μπορούν να διατηρηθούν σταθερές.

Αντίθετα, σε υψηλά επίπεδα ενδοκοιλιακής πίεσης παρά την χορήγηση όγκου αναπτύσσονται αιμοδυναμικές διαταραχές οι οποίες δεν αναστρέφονται με την χορήγηση όγκου. Πράγματι στην παρούσα μελέτη, ο καρδιακός δείκτης παρουσίασε στατιστικά σημαντική πτώση στην 3η φάση, με την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσεως

στα 30 mmHg, ενώ οι συστηματικές και πνευμονικές αντιστάσεις αυξήθηκαν ακόμα περισσότερο. Η πτώση του καρδιακού δείκτη στη φάση αυτή συνδυάστηκε με περαιτέρω μείωση των διττανθρακικών.

Τέλος, αξιοσημείωτη και στατιστικά σημαντική ελάττωση και στις τέσσερις φάσεις των πειραμάτων παρουσίασε το έλλειμμα βάσης (SBE), εύρημα το οποίο δεν αναστράφηκε μετά την άρση του πνευμοπεριτοναίου. Η πτωτική αυτή πορεία μπορεί να αποδοθεί στις διαταραχές της μικροκυκλοφορίας και την υποάρδευση των ενδοκοιλιακών οργάνων που συνοδεύει την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσεως ακόμα και σε επίπεδα > των 10 mmHg [13].

Συμπερασματικά, τα ευρήματα της παρούσης μελέτης υποστηρίζουν ότι η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσεως με He σε επίπεδα μέχρι 15mmHg συνοδεύεται από υπερκαπνία, αλλά η διατήρηση του κυκλοφορούντος όγκου διατηρεί τον καρδιακό δείκτη και την οξεοβασική ισορροπία σταθερά. Η αύξηση όμως των ενδοκοιλιακών πιέσεων σε υψηλότερα επίπεδα (σε συνθήκες που προσομοιάζουν το σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος) ακολουθείται από πτώση του καρδιακού δείκτη και μείωση της περίσσειας βάσεως η οποία δεν είναι αναστρέψιμη μετά την άρση της πίεσεως και υποδηλώνει διαταραχές της άρδευσης και της μικροκυκλοφορίας των ιστών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Schein M. Abdominal compartment syndrome, historical background. In: Ivatury R et al (eds) Abdominal Compartment Syndrome. Landes Bioscience, Georgetown, Texas, 2006: 1-7.
2. Fietsam R Jr, Villalba M, Glover JL, Clark K. Intra-abdominal compartment syndrome as a complication of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. Am Surg. 1989;55:396-402.
3. Papavramidis TS, Marinis AD, Pliakos I, Kesiosoglou I, Papavramidou N. Abdominal compartment syndrome - Intra-abdominal hypertension: Defining, diagnosing, and managing. J Emerg Trauma Shock. 2011 Apr;4(2):279-91.
4. Gandara V, Vega de DS, Escru A, Garcia Zorrilla I. Acid – base balance alterations in laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 1997 ;11 :707-710.
5. Iwasaka H, Miyakawa H, Yamamoto H, et al. Respiratory mechanics and arterial blood gases during and after laparoscopic cholecystectomy. Can J Anaesth 1996;43:129-133.
6. McMahon AJ, Baxter JN, Murray W, et al. Helium pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy : ventilatory and blood gas changes. Br J Surg 1994;81:1033-1036.
7. Seft R, Puszkailer K, Jagos F. Randomized trial of different intraabdominal pressures and acid-base balance alterations during laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 2003;17:947-950.
8. Shuto K, Kitano S, Yoshida T, Bando T, Mitarai Y, Kobayashi M. Hemodynamic and arterial blood gas changes during carbon dioxide and helium pneumoperitoneum in pigs. Surg Endosc 1999;13:668-672.
9. Brackman MR, Finelli FC, Light T, Llorente O, McGill K, Kirkpatrick J. Helium pneumoperitoneum ameliorates hypercarbia and acidosis associated with carbon dioxide insufflation during laparoscopic gastric bypass in pigs. Obes Surg. 2003 Oct;13:768-71.
10. U.H Holthausen, M Nagelschmidt, H. Toidl. CO2 pneumoperitoneum: What we know and what we need to know. World J. Surgery (1999) 23: 794-800
11. T. H. Lughton, S. Y. lieu, F. S. Bongard. Comparative cardiopulmonary effects of carbon dioxide versus helium pneumoperitoneum Surgery (1993) 113: 527-31
12. M. Nagelschmidt, U. holthausen, H. Goost et al. Evaluation of the effects of a pneumoperitoneum with carbon dioxide or helium in a porcine model of endotoxemia. Langenbeck's Arch of Surgery (2000) 385: 199-20
13. M. K.Schilling, C. readelli, L. Krahenbuhl et al. Spalchnic microcirculatory changes during CO2 laparoscopy J. Am. College of Surgeons (1997) 184:378-82

ORIGINAL ARTICLE

Changes of air blood gases and acid-base homeostasis during increased intra-abdominal pressure: an experimental study on pigs**A. Marinis¹, E. Argyra², A. Tsaroucha², G. Polymeneas³, D. Voros³.**¹ First Department of Surgery, Tzaneion General Hospital, Piraeus, Greece² First Department of Anesthesiology and ³ Second Department of Surgery, University of Athens, Aretaieion Hospital, Athens, Greece**(Scientific Chronicles 2012;17(3): 146-152)****ABSTRACT**

Aim – Background. Intra-abdominal hypertension (IAH) results in local (organ/system) and systemic hypoperfusion due mainly to the mechanical effects exerted by the increased intraabdominal pressure (IAP). The aim of our study was to observe the changes in arterial blood gases (ABG) and acid-base balance, under controlled conditions of intraabdominal hypertension (IAH) in two phases, which are similar to laparoscopic surgery (15 mmHg) and abdominal compartment syndrome (30 mmHg) and to draw conclusions on the ground.

Methods. In 17 pigs 25-30kg, under general anesthesia, the right carotid artery and pulmonary artery (Swan-Ganz) were catheterised. The ventilation was controlled maintaining normal levels of end-tidal carbon dioxide (EtCO₂) and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP). Pneumoperitoneum was established via an infraumbilically inserted Veress needle and insufflating with gas helium (He). Intra-abdominal pressure was increased in two phases, T2: 15 mmHg, T3: 30 mmHg. ABG measurements were recorded (arterial, mixed venous, right atrial, inferior vena caval blood) and acid-base balance at rest (T1) and IAH (T2: 15, T3: 30 mmHg), and after abdominal dessuflation (T4).

Results. During the two phases of IAH (T2 and T3) we observed a decrease in pH, increase PCO₂ and decrease PO₂, bicarbonate and base excess (SBE) compared with the resting phase (T1). After abdominal dessuflation (T4), ABG and pH returned to normal levels, while bicarbonate and SBE remained low.

Conclusions. IAH was followed by hypercapnia, a relative reduction of partial oxygen tension and reduced pH, an effect that was reversed after abdominal dessuflation. However, alteration of acid-base balance (decreased base deficit) remained after abdominal dessuflation and can only be attributed to disorders of microcirculation and factors related to tissue hypoxia.

Keywords: Intra-abdominal hypertension, Abdominal compartment syndrome, air blood gases, acid-balance homeostasis.

Επιθέματα μελιού Manuka για τη θεραπεία ελκών του νευροπαθητικού διαβητικού ποδιού

Α. Καμαράτος^{1,4}, Χ. Βέρρας^{1,2}, Κ. Τζιρόγιαννης¹, Η. Κανέλλος¹, Ι. Μπακάλης^{1,4},
Α. Δημητριάδου^{1,3}, Σ. Ηρακλειανού^{1,5}, Α. Μελιδώνης^{1,3}

¹ Διαβητολογικό Κέντρο, ² Γενική Ιατρική, ³ Α' Παθολογική Κλινική, ⁴ Β' Παθολογική Κλινική,

⁵ Γ' Παθολογική Κλινική

(Επιστημονικά Χρονικά 2012;17(3): 153-157)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ: Στην παρούσα μελέτη, διερευνήθηκε η επίδραση των επιθεμάτων Manuka, εμποτισμένα με μέλι, για τη θεραπεία του διαβητικού ποδιού από έλκη.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήθηκαν 63 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που ήταν υπό παρακολούθηση στο εξωτερικό ιατρείο του διαβητικού ποδιού. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δυο ομάδες. Η μεν πρώτη ομάδα υποβλήθηκε σε θεραπεία με επιθέματα μελιού Manuka, ενώ η δεύτερη ομάδα ασθενών με συμβατικά επιθέματα. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν σε εβδομαδιαία βάση για συνολικά 16 εβδομάδες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο μέσος χρόνος επούλωσης ήταν 31 +/- 4 ημέρες στην πρώτη ομάδα έναντι 43 +/- 3 ημέρες στην δεύτερη ομάδα. Στην πρώτη ομάδα των ασθενών το 78,13% των ελκών έγινε στείρο κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας έναντι 38,7% της δεύτερης, ενώ, τα αντίστοιχα ποσοστά για την 2η και 4η εβδομάδα ήταν 15,62% έναντι 38,7% και 25,8% έναντι 6,25%.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το ποσοστό των επουλωθέντων ελκών δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων, είχε μεγάλη διαφορά όμως στην επίσπευση του επούλωσης. Τα επιθέματα μελιού Manuka αποτελούν μια αποτελεσματική θεραπεία για τα έλκη του νευροπαθητικού διαβητικού ποδιού, που οδηγούν στη μείωση του χρόνου επούλωσης των πληγών και στην ταχεία απολύμανση των ελκών.

Λέξεις ευρετηρίου: μέλι Manuka, νευροπαθητικά έλκη ποδιών, σακχαρώδης διαβήτης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ιατρικές ιδιότητες του μελιού είναι γνωστές εδώ και χιλιετίες και έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ποικίλων παθολογικών καταστάσεων [1]. Οι θεραπευτικές ιδιότητες του μελιού είναι επίσης γνωστές από καιρό ενώ προσφάτως υπάρχει αναζωπύρωση του ενδιαφέροντος για την ικανότητα αυτού του φυσικού προϊόντος να βοηθήσει στην επούλωση των πληγών με αναρίθμητες αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία.

Σαν επιθέματα πληγών, το μέλι παρέχει ένα υγρό περιβάλλον με αντιμικροβιακές ιδιότητες, έχει αντιφλεγμονώδη δράση, μειώνει το οίδημα και τα εξιδρώματα, προάγει την αγγειογένεση και το σχηματισμό κοκκιώδους ιστού, προκαλεί τη συστολή του τραύματος, διεγείρει τη σύνθεση του κολλαγόνου, διευκολύνει το χειρουργικό καθαρισμό και επιταχύνει την επιθηλιοποίηση της πληγής. [2-6]. Η αποτελεσματικότητα του μελιού

στη θεραπεία των ελκών του δέρματος διαφορετικών αιτιολογιών έχει τεκμηριωθεί σε πολυάριθμες μελέτες. [7]

Η αντιβακτηριδιακή δράση του μελιού έχει αποδοθεί στην υπερωσμωτικότητα του, στην οξύτητα του ή σε άλλες δράσεις, του οποίου δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. [8] Το υπεροξειδίο οξυγόνου παράγεται κατά τη διάλυση του μελιού [9] από την ενζυματική δραστηριότητα των οξειδάσεων που προστίθενται στο νέκταρ από τις μέλισσες [10] και έχει προταθεί να είναι ο κύριος αντιβακτηριακός παράγοντας σε τουλάχιστον, ορισμένα μέλια. Εκτός του ότι είναι ένα αντισηπτικό H₂O₂, διεγείρει τη χημειοταξία των μακροφάγων, επάγει την έκφραση του VEGF σε μεταγραφικό επίπεδο και συνεπώς προάγει την αγγειογένεση και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών ενώ διαθέτει αντιοξειδωτική δράση

προστατεύοντας το τοπικό περιβάλλον της πληγής από το οξειδωτικό στρες [11-13].

Το μέλι έχει επίσης σημαντικές δράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα, και έμφυτες προσαρμοστικές, διεγείροντας την παραγωγή των κυτταροκινών (TNFα, IL-1β και IL-6) από μονοκύτταρα [13] και από την επαγωγή του πολλαπλασιασμού των Β και Τ λεμφοκυττάρων. Η επαγωγή των προφλεγμονωδών κυτοκινών από το μέλι έχει επίσης αναφερθεί πως συμβάλλει στην αντιβακτηριδιακή του δράση [13].

Η όξυνση του αλκαλικού περιβάλλοντος των χρόνιων μη ιάσιμων ελκών από το μέλι έχει επίσης προταθεί σαν ακόμα ένας μηχανισμός με τον οποίο το μέλι επάγει την επούλωση. Η οξίνιση εμποδίζει την δραστηριότητα της πρωτεάσης, προάγει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και καθιερώνει ένα αερόβιο περιβάλλον, το σύνολο των οποίων βοηθάει τη διαδικασία επούλωσης[2].

Το μονοξειδίο του αζώτου (NO) είναι σημαντικός μεσολαβητής στη φλεγμονή, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και στην ανοσολογική ανταπόκριση και εμπλέκεται ενεργά στην επούλωση των πληγών [15-16]. Οι μεταβολίτες του μονοξειδίου του αζώτου που περιέχονται στο μέλι [17] και η επαγωγή της παραγωγής του μονοξειδίου του αζώτου από το μέλι σε διάφορα υγρά του σώματος [18] αποτελούν ένα άλλο μηχανισμό με τον οποίο το μέλι προκαλεί την επούλωση του τραύματος δεδομένου των αντιμικροβιακών και ανοσορρυθμιστικών ενεργειών του μονοξειδίου του αζώτου.

Το φυσικό μέλι έχει βρεθεί πως μειώνει τη σύνθεση των προσταγλαδινών πιθανόν με την αναστολή των COX-1 και COX-2. Το μέλι Manuka είναι ένα φυσικό, μονάνθινο μέλι που παράγεται από μέλισσες που τρέφονται με φυτό manuka (*leptospermum scoparium*) το οποίο είναι ενδημικό σε μέρη της Αυστραλίας και της Νέας Ζηλανδίας. Περίπου το 10% όλων των υποτύπων του μελιού Manuka έχει αναφερθεί να παρουσιάζουν αντιβακτηριδιακή, αντιμυκητιασική και αντιπρωτοζωϊκή δραστηριότητα εξαιτίας της μη περιεκτικότητάς του σε υπεροξειδίο [21-24].

Έλκη διαβητικού ποδιού, αναφέρεται, ότι παρατηρούνται στο 15% των ασθενών (με διαφορετικές συχνότητες ανάμεσα στον τύπο I και II) με διαβήτη και προχρονολογούνται του 84% όλων των ελκών που σχετίζονται με τον διαβήτη (25-26). Η περιφερική νευροπάθεια που οδηγεί σε μη αντιληπτό τραύμα φαίνεται πως είναι η κύρια αιτία των ελκών των διαβητικών ποδιών με το 45-60% των ελκών να θεωρούνται απλώς νευροπαθητικά και το 45% ανάμικτης νευροπαθητικής και ισχαιμικής αιτιολογίας [27-28].

Το μέλι Manuka έχει αναφερθεί ως μια αποτελεσματική θεραπεία για τα έλκη των ποδιών ποικίλων αιτιολογιών [2,29,30] και θεωρείται μέλι υψηλών αντιβακτηριδιακών ιδιοτήτων με τα ακριβή συστατικά που είναι υπεύθυνα για αυτή τη δραστηριότητα να παραμένουν ασαφή [31].

Στην παρούσα μελέτη, διερευνήθηκε η επίδραση επιθεμάτων μελιού Manuka στη

θεραπεία ελκών νευροπαθητικού διαβητικού ποδιού.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η προοπτική τυχαιοποιημένη διπλή μελέτη (με αριθμό έγκρισης α/α 5749) διεξήχθη στο Γ.Ν.Π. "ΤΖΑΝΕΙΟ". Ο πληθυσμός της μελέτης περιλάμβανε 63 ασθενείς με διαβήτη τύπου II, άνδρες και γυναίκες, κατά Wanger ταξινόμηση [32] βαθμού 1 και 2 με νευροπαθητικά έλκη κάτω άκρων. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε 2 ομάδες: η 1η ομάδα με (n = 32) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με επιθέματα μελιού Manuka, ενώ η 2η ομάδα με (n = 31) ασθενείς σε θεραπεία με συμβατικά επιθέματα. Τα κριτήρια αποκλεισμού στην μελέτη ήταν αλλεργία στο μέλι ή σε μελισσοκομικά προϊόντα, ασθενείς σε τελικού σταδίου νεφρικής νόσου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, σοβαρές ιατρικές ασθένειες, χρόνια θεραπεία με στεροειδή (που ορίζεται ως πρόσληψη κορτικοστεροειδών διάρκειας άνω των 2 εβδομάδων) και με σφυροβραχιόνιο δείκτη (Ankle-Brachial Index - ABI) <0,9.

Οι μετρήσεις του μεγέθους των ελκών και της επιφάνειας του κοκκιώδους ιστού γινόνταν κατά την πρώτη επίσκεψη. Σχολαστικός καθαρισμός διεξάγονταν κατά την αρχική επίσκεψη και όταν κλινικά ήταν απαραίτητο στη συνέχεια. Αρχικά, σε καθημερινή βάση τοποθετούνταν επιθέματα στα έλκη από ειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό και στη συνέχεια η μείωση στη συχνότητα αλλαγών των επιθεμάτων κρινόταν με βάση της πορείας των ελκών. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 16 εβδομάδες και η εξέλιξη της επούλωσης των ελκών τεκμηριώθηκε και φωτογραφικά. Σε όλους τους ασθενείς είχαν δοθεί οδηγίες σχετικά με τη φροντίδα του έλκους. Επίχρισμα λαμβάνονται από όλους τους ασθενείς κατά την πρώτη επίσκεψη και στη συνέχεια σε εβδομαδιαία βάση. Επίσης, αντιβιοτική αγωγή δίνονταν σύμφωνα με την κλινική εκτίμηση και την βλάβη του προσβεβλημένου άκρου.

Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το t-test.



Αρχική επίσκεψη

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 56+/-14 χρονών για την 1η ομάδα και 57+/-15 για την 2η

ομάδα. Μέση τιμή για την HbA1C ήταν $10,9 \pm 2,1$ για την 1η ομάδα και $11,2 \pm 2,3$ για την 2η ομάδα ($p=0,423$). Το 97% των νευροπαθητικών ελκών επουλώθηκε στην ομάδα των επιθεμάτων, εμποτισμένα, με μέλι Manuka σε αντίθεση με το 89% στην ομάδα της συμβατικής θεραπείας ($p=0,4$). Η μέση διάρκεια επούλωσης ήταν 31 ± 4 ημέρες για τα επιθέματα μελιού Manuka ενώ ήταν 43 ± 3 ημέρες στην ομάδα ελέγχου ($p<0,05$, CI 95% - 10,7N to -8,7).

Οι εν τω βάθει λήψεις καλλιέργειών με στυλεό που έγιναν ήταν θετικές για όλους τους ασθενείς και των δυο ομάδων, κατά την αρχική επίσκεψη, με 45 ασθενείς να έχουν ανάμικτη ανάπτυξη, 5 αποικισμένοι με ψευδομονάδα, 10 με E.Coli, 2 με μεθυκιλλίνη ανθεκτική στον χρυσίζων σταφυλόκοκκο και 1 με πρωτέα.

Στην 1η ομάδα των ασθενών, 25 ασθενείς (78,13%) παρουσίασαν αποστειρωμένο περιβάλλον εντός της πρώτης εβδομάδας, 5 ασθενείς (15,62%) εντός της δεύτερης εβδομάδας και οι υπόλοιποι 2 (6,25%) εντός τεσσάρων εβδομάδων. Στην 2η ομάδα των ασθενών, 11 ασθενείς (35,5%) παρουσίασαν αποστειρωμένο περιβάλλον στο έλκος την πρώτη εβδομάδα, 12 ασθενείς (38,7%) εντός δύο εβδομάδων και οι υπόλοιποι 8 ασθενείς (25,8%) εντός επτά εβδομάδων.



7^η εβδομάδα

Κανένας από τους ασθενείς της 1ης ομάδας δεν χρειάστηκε θεραπεία με αντιβιοτικά, ενώ 9 ασθενείς (29%) από την 2η ομάδα χρειάστηκαν αντιβιοτική θεραπεία κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Επιπλέον, 4 από τους ασθενείς νοσηλεύτηκαν με συνολικά 28 ημέρες νοσηλείας.



15^η εβδομάδα

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα έλκη των κάτω άκρων αντιπροσωπεύουν μια από τις πιο κοινές επιπλοκές του διαβήτη και

την κύρια αιτία για νοσηλεία των διαβητικών ασθενών [33]. Η νευροπάθεια, η παραμόρφωση, η υψηλή πελματιαία πίεση, η κακή ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος, τα έτη του διαβήτη, η περιφερική αρτηριακή νόσος και το ανδρικό φύλο είναι όλοι παράγοντες κινδύνου για το έλκος των κάτω άκρων [33,25]. Η θεραπεία των ελκών των κάτω άκρων επιβάλλει μια τεράστια επιβάρυνση για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης παγκοσμίως με τουλάχιστον το 33% όλων των δαπανών να αποδίδεται στη θεραπεία των ελκών [34].

Ο διαβήτης παρεμποδίζει την επούλωση των πληγών με μυριάδα παραγόντων να θεωρούνται υπεύθυνοι σε μοριακό επίπεδο [35]. Μειωμένη δραστηριότητα του παράγοντα ανάπτυξης σε συνδυασμό με την καταστολή και τον ανώμαλο εντοπισμό των υποδοχέων τους [35-37] που οδηγεί σε αναστολή της επιθηλιοποίησης, ο υπερπλλαπλασιασμός και η ελλιπής διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων [37,38], η μειωμένη αγγειογένεση [39], η εξασθενημένη λειτουργία των μακροφάγων [40], η απονεύρωση [40], η τροποποιημένη εξωκυττάρια ομοιόσταση [40] και η εγγενή ενεργοποίηση των γλυκοκορτικοειδών [37-38] έχουν μεταξύ άλλων προταθεί ως υπεύθυνοι μοριακοί μηχανισμοί οι οποίοι δρουν σε συνεννόηση για τη μειωμένη επούλωση πληγών στους διαβητικούς.

Στην παρούσα μελέτη, ερευνήσαμε την επίδραση του μελιού Manuka στην επούλωση πληγών των απλών νευροπαθητικών ελκών στο διαβητικό πόδι. Τα επιθέματα μελιού Manuka επίσπευσαν την επούλωση πληγών στη μελέτη μας, ενώ το ποσοστό των ελκών που επουλώθηκαν δεν διέφερε. Τα αποτελέσματά μας είναι σε συμφωνία με αυτά των προηγούμενων μελετών στην επίδραση του μελιού στην επούλωση των ελκών του διαβητικού ποδιού [29] και επιπλέον ενισχύουν τα κλινικά στοιχεία για τη διαδεδομένη χρήση των επιθεμάτων μελιού τουλάχιστον σε νευροπαθητικά έλκη διαβητικών ποδιών.

Η εφαρμογή των επιθεμάτων μελιού Manuka, συνοδεύτηκε επίσης από ταχεία κάθαρση του βακτηριακού φορτίου με ακύρωση της ανάγκης για αντιβιοτικά και νοσηλεία. Τα παραπάνω ευρήματα συμφωνούν με αυτό των άλλων [24,40], γεγονός που υποστηρίζει επιπλέον το ευρύ φάσμα δραστηριοτήτων του μελιού Manuka. Από οικονομική άποψη, σημαντικά οφέλη προκύπτουν από την ακύρωση της ανάγκης για αντιβιοτικά και της αναγκαιότητας για νοσηλεία, δεδομένου του οικονομικού φορτίου που τα έλκη των διαβητικών ποδιών επιβάλλουν στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης παγκοσμίως.

Σε κυτταρικό επίπεδο, η επούλωση των πληγών είναι μια περίπλοκη διαδικασία που συμπεριλαμβάνει τη φλεγμονή, τον πλλαπλασιασμό και την αναδιαμόρφωση. Σε αυτή τη διαδικασία, τα μονοκύτταρα παίζουν ζωτικό ρόλο διεισδύοντας στην περιοχή της πληγής, με το να γίνουν μακροφάγα, με

αποτέλεσμα να απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες και κυτταροκίνες. Σχετικά με την αντιβακτηριακή δραστηριότητα, το μέλι Manuka παρουσιάζει υψηλή μη-υπεροξειδίο αντιβακτηριακή δράση. Άνθινες πηγές αντιβιοτικής δράσης όπως τα αρωματικά οξέα και τα φλαβονοειδή έχουν θεωρηθεί πως λογοδοτούν για αυτή την ανεξάρτητη αντιβακτηριακή δραστηριότητα του υπεροξειδίου. Η αντιβιοτική δράση του μελιού Manuka έχει ονομαστεί Μοναδικός Παράγοντας Μελιού και τεκμαίρεται

πως είναι φυτοχημικής προέλευσης.

Εν κατακλείδι, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι το μέλι Manuka επισπεύδει την επούλωση των πληγών σε έλκη απλών νευροπαθητικών διαβητικών ποδιών και ταχέως εξαλείφει το βακτηριακό φορτίο ακυρώνοντας την ανάγκη για αντιβιοτική θεραπεία και νοσηλεία. Επίσης, κανένας από τους μελετητές δεν έχουν να αναφέρουν καμία οικονομική ή άλλη σχέση με τα χρησιμοποιούμενα επιθέματα στη μελέτη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Majno GA. The healing hand: man and woman in the ancient world. Cambridge: Harvard University Press, 1975.
2. Al-Waili N, Salom K, Al-Ghamdi AA. Honey for wound healing, ulcers and burns; data supporting its use in clinical practice. *ScientificWorldJournal* 2011;11: 766-787.
3. Molan PC. The evidence supporting the use of honey as a wound dressing. *Int J Low Extrem Wounds*, 2006;5(1): 40-54
4. Molan PC. The role of honey in the management of wounds. *J Wound Care* 1999;8(8): 415-4 18.
5. Jull AB, Rodgers A, Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4: CD005083.
6. Sharp A. Beneficial effects of honey dressings in wound management. *Nurs Stand* 2009;24(7): 66-68.
7. Tovey FI. Honey and healing. *J R Soc Med* 1991;84(7): 447.
8. Karayil S, Deshpande SD, Koppikar GV. Effect of honey on multidrug resistant organisms and its synergistic action with three common antibiotics. *J Prostgrad Med* 1998;44(4): 93-96.
9. Bang LM, Bunting C, Molan P. The effect of dilution on the rate of hydrogen peroxide production in honey and its implications for wound healing. *J Altern Complement Med* 2003;9(2): 267-273.
10. White JW Jr, Subers MH, Schepartz AI. The identification of inhibine, the antibacterial factor in honey, as hydrogen peroxide and its origin in a honey glucose-oxidase system. *Biochim Biophys Acta* 1963;73: 57-70.
11. Yoo SK, Huttenlocher A. Innate immunity: wounds burst H₂O₂ signals to leukocytes. *Curr Biol* 2009;19(14): R553-555.
12. Cho M, Hunt TK, Hussain MZ. Hydrogen Peroxide stimulates macrophage vascular endothelial growth factor release. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280(5): H2357-H2363.
13. Tonks AJ, Cooper RA, Jones KP, et al. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine* 2003;21(5): 242-247.
14. Fukuda M, Kobayashi K, Hirono Y, et al. Jungle honey enhances immune function and antitumor activity. *Evid Based Complement Altern Med* 2009;6: 50-56.
15. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric Oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43(2): 109-142.
16. Childress B, Stechmiller K. Role of nitric oxide in wound healing. *Biol Res Nurs* 2002;4(1): 5-15.
17. Al-Waili NS. Identification of nitric oxide metabolites in various honeys: effects of intravenous honey on plasma and urinary nitric oxide metabolites concentrations. *J Med Food* 2003;6(4): 359-364.
18. Al-Waili NS, Saloom KY. Effects of topical honey on post-operative wound infections due to gram positive and gram negative bacteria following caesarian sections and hysterectomies. *Eur J Med Res* 1999;4(3): 126-130.
19. Al-Waili N, Boni N. Natural honey lowers plasma prostaglandin concentrations in normal individuals. *J Med Food* 2003;6(2): 129-133.
20. Yakar I, Melamed R, Shakhar G, et al. Prostaglandin E2 suppresses NK activity in vivo and promotes postoperative tumor metastasis in rats. *Ann Surg Oncol* 2003;10(4): 469-479.
21. Allen KL, Molan PC, Reid GM. A survey of the antibacterial activity of some New Zealand honeys. *J Pharm Pharmacol* 1991;43(12): 817-822.
22. Willix DJ, Molan PC, Harfoot CG. A comparison of sensitivity of wound-infecting species of bacteria to the antibacterial activity of manuka honey and other honey. *J Appl Bacteriol* 1992;73(5): 388-394.
23. Sherlock O, Dolan A, Athman R, et al. Comparison of the antimicrobial activity of Ulmo honey from Chile and Manuka honey against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Escherichia Coli*, and *Pseudomonas Aeruginosa*. *BMC Complement Altern Med* 2010;10: 47.
24. Cooper R. Honey in wound Care: antibacterial properties. *GMS Krankenhhyg Inderdisziplin* 2007;2(2): Doc53.
25. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999;22(1): 157-162.
26. Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG. Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. In: Harris MI, Stern MP, editors. *Diabetes in America*. US government Printing Office Bethesda Maryland, USA 1995: 409-428.
27. Frykberg RG. Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management. *Am Fam Physician* 2002; 66(9): 1655-1662.
28. Akbari CM, Macsata R, Smith BM, et al. Overview of the diabetic foot. *Semin Vasc Surg* 2003;16(1): 3-11.
29. Gethin G, Cowman S. Case series of use of Manuka honey in leg ulceration. *Int Wound J* 2005;2(1): 10-15.
30. Jull A, Walker N, Parag V, et al. Randomized clinical trial of honey-impregnated dressings for venous leg ulcers. *Br J Surg* 2008;95(2): 175-182.
31. Molan PC, Allen KL. The effect of gamma-irradiation on the antibacterial activity of honey. *J Pharm Pharmacol* 1996;48(11): 1206-1209.
32. Wanger FW, Jr. The diabetic Foot. *Orthopedics*, 1978;10(1): 163-172.
33. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, et al. Diabetic Foot Disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg* 2006;45(5 Suppl): S1-S66.
34. Driver VR, Fabbri M, Lavery LA, et al. The costs of

- diabetic foot: the economic case for the limb salvage team. *J Vasc Surg* 2010;52(3 Suppl): 17S-22S.
35. Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest* 2007;117(5): 1219-1222.
 36. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* 2005;366(9498): 1736-1743
 - Hammouri SK. The role of honey in the management of diabetic foot ulcers. 2004 *JRMS*;11(2):20-22.
 37. Stojadinovic O, Brem H, Vouthounis K, et al. Molecular pathogenesis of chronic wounds: the role of beta-catenin and c-myc in the inhibition of epithelialization and wound healing. *Am J Pathol* 2005;167(1): 59-69.
 38. Taormina PJ, Niemira BA, Beuchat LR. Inhibitory activity of honey against foodborne pathogens as influenced by the presence of hydrogen peroxide and level of antioxidant power. *Int J Food Microbiol* 2001;69(3): 217-225.
 39. Galiano RD, Tepper OM, Pelo CR, et al. Topical vascular endothelial growth factor accelerates diabetic foot wound healing through increased angiogenesis and by mobilizing and recruiting bone marrow-derived cells. *Am J Pathol* 2004;164(6): 1935-1947.
 40. Maruyama K, Asai J, Li M, et al. Decreased macrophage number and activation lead to reduced lymphatic vessel formation and contribute to impaired diabetic wound healing. *Am J Pathol* 2007;170(4): 1178-1191.

ORIGINAL ARTICLE

Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers

A. Kamaratos, C.Verras, K. Tzirogiannis, I. Kanellos, I. Bakalis, A. Dimitriadou, S. Iraklianiou, A. Melidonis

Diabetes Center & Outpatient Diabetic Foot, Tzaneion General Hospital, Piraeus, Greece.

(*Scientific Chronicles* 2012;17(3): 153-157)

ABSTRACT

Objective: In the present study, we investigated the effect of manuka honey-impregnated dressings on the healing of neuropathic diabetic foot ulcers.

Materials and methods: 63 Caucasian diabetic patients followed up in the diabetic foot outpatient clinic comprised the study population. Patients were randomized in two groups as follows: group I patients were treated with manuka honey-impregnated dressings and group II patients were treated with conventional dressings. Patients were followed up on a weekly basis for 16 weeks.

Results: Mean healing time was 31 +/- 4 days in group I vs 43 +/- 3 days in group II. In group I of patients 78.13% of ulcers became sterile during the first week vs 38.7% in group II while the corresponding percentages for weeks 2 and 4 were 15.62% vs 38.7% and 25.8% vs 6.25%. The percent of ulcers healed did not differ significantly between groups.

Conclusions: Manuka honey-impregnated dressings represent an effective treatment for neuropathic diabetic foot ulcers leading to reduction of time of healing and rapid disinfection of ulcers.

Keywords: honey manuka, neuropathic diabetic foot, diabetes mellitus.

Ανοσοϊστοχημική έκφραση επιθηλιακών δεικτών σε γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους (GIST). Μια σοβαρή διαγνωστική παγίδα.

Α. Τσαβαρή¹, Κ. Κούλια¹, Δ. Μυωτέρη¹, Ε. Αρκουμάνη¹, Ε. Μούστου¹, Ε. Σκαφίδα¹, Κ. Μανωλουντάκη¹, Δ. Ζήσης², Θ. Βασιλακάκη¹.

¹ Παθολογοανατομικό Εργαστήριο και Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

(Επιστημονικά Χρονικά 2012;17(3): 158-161)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι γαστρεντερικοί στρωματικοί όγκοι (GIST) είναι τα συχνότερα μεσεγχυματικά νεοπλασμάτα του πεπτικού σωλήνα. Λίγες αναφορές υπάρχουν ως προς την έκφραση κυττοκερατινών σ' αυτούς τους όγκους στη διεθνή βιβλιογραφία.

Σκοπός: Η διερεύνηση της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης διαφόρων επιθηλιακών δεικτών στους GISTs και η σχέση τους με διάφορες κλινικοπαθολογικές παραμέτρους.

Υλικό και μέθοδοι: Το υλικό μας αποτέλεσαν 36 περιπτώσεις γαστρεντερικών στρωματικών όγκων. Από κάθε περίπτωση ελήφθησαν τομές πάχους 4μm από κύβους παραφίνης στις οποίες έγιναν ανοσοϊστοχημικές χρώσεις για τους δείκτες CKAE1,CKAE3,34βΕ12,CK5/6,CK7 και CK20. Πληροφορίες που αφορούσαν το φύλο, την ηλικία, το μέγεθος και την εντόπιση του όγκου, τη διηθητική ανάπτυξη, τη μιτωτική δραστηριότητα, το δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού ki67 και τη βιολογική του συμπεριφορά καταγράφηκαν από όλους τους ασθενείς. Όλες οι περιπτώσεις ταξινομήθηκαν σε τέσσερις ομάδες ανάλογα με το βαθμό έκφρασης (score) του κάθε δείκτη: 0:αρνητικό, 1:<10%, 2:10-50%, 3:>50%. Η ανοσοϊστοχημική έκφραση των δεικτών συσχετίστηκε στατιστικά με τις ανωτέρω κλινικοπαθολογικές παραμέτρους.

Αποτελέσματα: Δεν παρατηρήθηκε έκφραση των δεικτών CKAE1,34βΕ12,CK5/6 και CK20 σε καμία από τις 36 περιπτώσεις. Έκφραση της CK7 παρατηρήθηκε σε 2 (5,5%) περιπτώσεις και της CKAE3 σε 3 (8,3%). Το ποσοστό έκφρασης ήταν <10% σε όλες τις περιπτώσεις. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση της έκφρασης των κερατινών CK7 και CKAE3 με όλες τις ανωτέρω παραμέτρους.

Συμπεράσματα: Οι επιθηλιακοί δείκτες αν και εκφράζονται σπάνια στους γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη στη διαφορική διάγνωση από καρκινώματα ή νευροενδοκρινικούς όγκους ειδικά στους GISTs με επιθηλιοειδή μορφολογία.

Λέξεις ευρετηρίου: γαστρεντερικοί στρωματικοί όγκοι, επιθηλιακοί δείκτες.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι γαστρεντερικοί όγκοι ήταν το αίτιο σοβαρών διαγνωστικών διλημάτων επί δεκαετίες. Τα τελευταία χρόνια με την βοήθεια της γενετικής και της ανοσοϊστοχημείας έγινε εφικτή η διάκριση των όγκων GIST από τους όγκους των λείων μυϊκών ινών και τους νευρογενείς όγκους. Σήμερα οι όγκοι GIST θεωρούνται ότι προέρχονται από τα ενδιάμεσα κύτταρα του Cajal ή από αρχέγονα εντερικά κύτταρα. Τα κύτταρα του Cajal εντοπίζονται στην υποβλεννογόνια και την εν τω βάθει μυϊκή στοιβάδα του γαστρεντερικού

συστήματος και ρυθμίζουν την κινητικότητα του [1-3]. Τόσο τα κύτταρα Cajal όσο και τα κύτταρα των όγκων GIST εκφράζουν ανοσοϊστοχημικά την πρωτεΐνη c-kit που αποτελεί το πλέον ειδικό γνώρισμα της νόσου. Η c-kit πρωτεΐνη είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, που το ενδοκυττάριο τμήμα της όταν ενεργοποιηθεί αποκτά δράση τυροσινικής κινάσης. Κωδικοποιείται από το πρωτο-ογκογονίδιο c-kit που βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 4(4q12) [4-6]. Τα αρχέγονα εντερικά κύτταρα διαφοροποιούνται

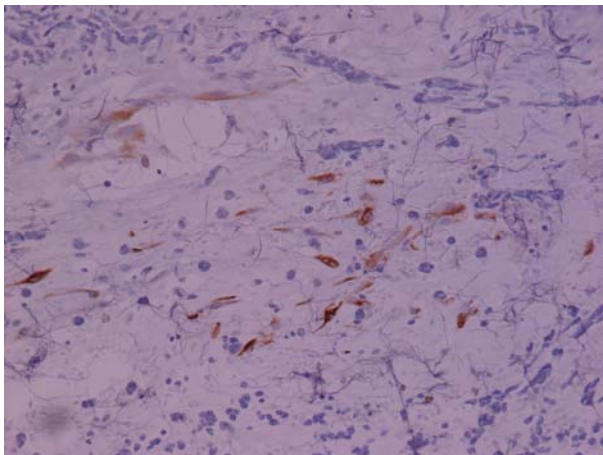
είτε σε κύτταρα Cajal είτε σε λεία μυϊκά κύτταρα. Η υπόθεση της προέλευσης των όγκων GIST από τα αρχέγονα αυτά κύτταρα μπορεί να ερμηνεύσει την εντόπιση των όγκων αυτών και σε άλλες θέσεις πέραν του γαστρεντερικού όπου δεν υπάρχουν κύτταρα Cajal καθώς και την ύπαρξη ορισμένων κοινών χαρακτηριστικών των όγκων GIST με τους όγκους εκ λείων μυϊκών ινών.

Αν και οι όγκοι GIST ταυτοποιούνται σχετικά εύκολα εν τούτοις υπάρχουν περιπτώσεις όπου τίθενται διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα ειδικά όταν έχουν άτυπα χαρακτηριστικά ή επιθηλιοειδή μορφολογία.[1,7,8]

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η ανοσοϊστοχημική έκφραση διαφόρων επιθηλιακών δεικτών στους GISTs (διότι λίγες αναφορές για παρόμοιες μελέτες υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία) και να συσχετισθούν τα ευρήματα με διάφορες κλινικοπαθολογικές παραμέτρους.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

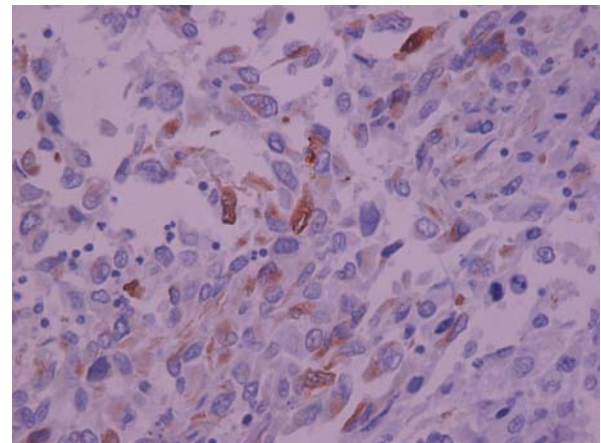
Το υλικό αποτέλεσαν 36 περιπτώσεις γαστρεντερικών στρωματικών όγκων. Πληροφορίες που αφορούσαν το φύλο, την ηλικία, το μέγεθος και την εντόπιση του όγκου, τη διηθητική ανάπτυξη, τη μιτωτική δραστηριότητα, το δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού ki67 και τη βιολογική του συμπεριφορά καταγράφηκαν από όλους τους ασθενείς.



Φωτογραφία 1: Στρωματικός όγκος CK7x200

Τα περιστατικά αφορούσαν 24 γυναίκες και 12 άνδρες ηλικίας από 52 έως 85 ετών. Τα 25 εντοπίζονταν στο στόμαχο, τα 9 στο λεπτό έντερο ενώ τα 2 ήταν εξωγαστρεντερικά. Από κάθε περίπτωση ελήφθησαν τομές πάχους 4μm από κύβους παραφίνης που περιέκλειαν ικανή ποσότητα νεοπλασματικής μάζας. Οι αντιοροί που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: α) CKAE1 της Diagnostic Biosystem σε φιαλίδιο του 0,5ml και αραιώση 1:50, β) CKAE3 της Diagnostic Biosystem σε φιαλίδιο του 0,5ml και αραιώση 1:50, γ) 34βΕ12 της DAKO σε φιαλίδιο του 1ml και αραιώση 1:50, δ) CK5/6 της DAKO σε φιαλίδιο του 1ml και αραιώση 1:40, ε) CK7 της Cell Marque σε φιαλίδιο του 1ml και σε αραιώση 1:100, στ) CK20 της Cell Marque σε φιαλίδιο του 1ml και σε αραιώση 1:100.

Για την εκτίμηση της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης αξιολογήθηκε η εκατοστιαία αναλογία των θετικών χρωσθέντων νεοπλασματικών κυττάρων κάθε περίπτωσης. Όλες οι περιπτώσεις ταξινομήθηκαν σε τέσσερις ομάδες ανάλογα με τον βαθμό έκφρασης (score) του κάθε δείκτη: 0:αρνητικό, 1:<10%, 2:10-50%, 3:>50%. Η έκφραση των δεικτών συσχετίστηκε στατιστικά με τις ακόλουθες παραμέτρους: φύλο, ηλικία, μέγεθος και εντόπιση του όγκου, διηθητική ανάπτυξη, μιτωτική δραστηριότητα, δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού ki67 και βιολογική συμπεριφορά. Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων μας χρησιμοποιήθηκε το test ανεξαρτησίας χ^2 .



Φωτογραφία 2: Στρωματικός όγκος CKAE3x400

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δεν παρατηρήθηκε έκφραση των δεικτών CKAE1, 34βΕ12, CK5/6, και CK20 σε καμία από τις 36 περιπτώσεις. Έκφραση της CK7 παρατηρήθηκε σε 2 (5,5%) περιπτώσεις και της CKAE3 σε 3 (8,3%) περιπτώσεις [Φώτο 1 και 2]. Το ποσοστό έκφρασης ήταν <10% σε όλες τις περιπτώσεις και η χρωστική αντίδραση ήταν ικανοποιητική. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της έκφρασης των κερατινών CK7 και CKAE3 ($p>0.05$) με όλες τις ανωτέρω παραμέτρους.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι όγκοι GIST παρουσιάζουν ιστολογικά ένα ευρύ μορφολογικό φάσμα και έτσι το πεδίο διαφορικής διάγνωσης είναι επίσης ευρύ. Σε αυτό συμπεριλαμβάνονται όγκοι εκ λείων μυϊκών ινών, όγκοι περιφερικών νεύρων, μονήρης ινώδης όγκος, συνοβιακό σάρκωμα, μεσοθηλίωμα, νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα, μελανώματα, σαρκωματοειδή καρκινώματα και αγγειοσαρκώματα. Ανοσοϊστοχημική διερεύνηση απαιτείται για την διαφορική διάγνωση των ανωτέρω οντοτήτων [9-13]. Η έκφραση της c-kit πρωτεΐνης αποτελεί το πλέον ειδικό γνώρισμα των όγκων GISTs. Τα κύτταρα που εκφράζουν τη c-kit εντοπίζονται από το αντίσωμα CD117. Η χρώση παρατηρείται κυτταροπλασματικά και είναι συνήθως διάχυτη ή σπανιότερα στικτή. Πρέπει

όμως να τονισθεί ότι κάθε c-kit θετικός όγκος δεν σημαίνει ότι είναι και GIST διότι η c-kit πρωτεΐνη εκφράζεται και σε κύτταρα άλλων όγκων όπως μελάνωμα, σεμίνωμα, μαστοκύττωμα, αγγειοσάρκωμα κ.α., οπότε απαιτείται έλεγχος και άλλων δεικτών όπως CD34, βιμεντίνη, ακτίνη, δεσμίνη, S100p, dog1 και PDGFRA. Επίσης μικρό ποσοστό (5%) των όγκων GISTs δεν εκφράζουν την c-kit πρωτεΐνη. Αυτό παρατηρείται και στους όγκους GISTs μετά θεραπεία. Στις περιπτώσεις αυτές η ανοσοϊστοχημική έκφραση του PDGFRA που είναι ένα ογκογονίδιο-κινάση βοηθά στη διαφορική διάγνωση μεταξύ αρνητικών c-kit GISTs και άλλων μεσεγχυματικών όγκων που είναι αρνητικοί στον ανωτέρω δείκτη [14-16]. Σπάνια οι όγκοι GISTs φαίνεται ότι μπορεί να εκφράσουν και

κυττοκερατίνες αν και λίγες μελέτες υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία.

Όγκοι GISTs συνήθως με επιθηλιοειδή μορφολογία μπορεί να συνεκφράσουν CD117, CD34 και κερατίνες και να οδηγήσουν σε λανθασμένη διάγνωση καρκινώματος ή νευροενδοκρινικού όγκου [1,13,17]

Προσοχή λοιπόν απαιτείται στην ερμηνεία των θετικών στις κυττοκερατίνες όγκων του γαστρεντερικού συστήματος, ειδικά όταν και το βιοπτικό υλικό είναι περιορισμένο, προς αποφυγή διαγνωστικών λαθών έχοντας πάντα υπόψη ότι έκφραση οποιοδήποτε τύπου κερατίνης αν και σπάνια μπορεί να υπάρξει στους γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Enzinger and Weiss:Soft tissue tumors.Fifth edition,Mosby-Elsevier-Chapter 19 p.1203,2008
2. Steigen SE,Eide TJ:Trends in incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a difined population of northern Norway .APMIS 2006,11:192-200
3. Joensuu H.,Fletcher C.:Management of malignant gastrointestinal tumors.Lancet Oncol 2002,3:655-65
4. Miettinen M.,Sobin LH,Sarlomo-Rikala M.:Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT).Mod.Pathol 2000,13:1134-1142
5. Blay P.,Astudillo A.,Buesa JM et al:Protein kinase Ctheta is highly expressed in gastrointestinal stromal tumors but not in other mesenchymal neoplasias.Clin Cancer. Res 2004,10:4089-4095
6. Hornick JL,Fletcher CD.:The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors.Hum Pathol 2007,38:679-687
7. Ferreira S.,Werutsky G.,Toneto MG,Alves JM et al:Synchronous gastrointestinal stromal tumors (GIST) and other primary cancers:Case series of a single institution experience.International Journal of Surgery,8(4):314-317,2010
8. Miettinen M.,Lacosta J.:Gastrointestinal stromal tumors:review on morphology,molecular pathology,prognosis and differential diagnosis.Arch.Pathol.Lab.Med. 2006,130:1466-78
9. Pauser U.,Schmedt out der Günne N.,Klöppel G.,Merz H.,Feller A.:p53 expresion is significantly correlated with high risk of malignancy and epithelioid differentiation in GISTs.An immunohistochemical study of 104 cases.BMC Cancer 2008,8:204
10. Özcan A.,Karslioglu Y.,Günel A.,Çermik H.,Kurt B.,Öngürü O.:Fascin expression and its potential significance in gastrointestinal stromal tumors.Turk.J Gastroenterol 2011,22(4):363-368
11. Tran T.,Davila J.,El-Serag HB:The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors:an analysis of 1458 cases from 1992 to 2000.Am J. Gastroenterol 2005,100:162-8
12. Özcan A.,Karslioglu Y.,Kurt B. et al:Quantitative evaluation of immunohistochemical staining in gastrointestinal stromal tumors.Anal Quant Cytol.Histol. 2007,29:159-65
13. Steiger SE,Bjerkenhagen B.,Haugland H.,Nordrum I.,Løberg EM,Isaksen V.,Eide TJ. Nielsen TO:Diagnostic and prognostic markers for gastrointestinal stromal tumors in Norway.Modern Pathology 2008,21:46-53
14. Tzen CY,Mau BL:Analysis of CD117-negative gastrointestinal stromal tumors.World J.Gastroenterol 2005,11:1052-5
15. Lasota J.,Miettinen M.:Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors.Histopathology 2008
16. Heinrich MC,Corless CL,Duensing A.,McGreevey L.,Chen CJ,Joseph N.,Singer S. et al:PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors.Science 2003,299:708-710
17. Lopes,Lisandro F.,Bacchi,Carlos E.:Cytokeratin Expression in Gastrointestinal Stromal tumor :A Clinicopathologic and immunohistochemical study of 687 cases.Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology 2012,20(1):8-12

ORIGINAL ARTICLE

Immunohistochemical Expression of epithelial markers in gastrointestinal stromal tumors (GIST).A serious diagnostic pitfall.

A.Tsavari , K.Koulia , D.Myoteri , E.Arkoumani , E.Moustou , E.Skafida , K.Manoloudaki, D.Zisis , Th.Vasilakaki.

Department of Pathology and Gastroenterology, Tzaneion General Hospital, Piraeus, Greece.

(Scientific Chronicles 2012;17(3): 158-161)

ABSTRACT

Background: Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal neoplasm of the gastrointestinal tract. The expression of the epithelial markers in gastrointestinal stromal tumor is not frequently reported in the literature. The aim of this study was to investigate the immunohistochemical expression of several types of cytokeratins in GISTs and to correlate these findings with various parameters.

Methods: Immunohistochemical staining for CKAE1, CKAE3, 34βE12, CK5/6, CK7 and CK20 was carried out on paraffin embedded tissue sections of 4μm thick from specimen of 36 patients. Data about sex, age, tumor location and size, mitotic count, depth of invasion, ki67 antigen, cell proliferation index and risk of aggressive behavior were obtained from all patients. Cases were classified in four group corresponding to the percentage of positive cells in each marker (score): 0:negative, 1:<10%, 2:10-50%, 3:>50%.

Results: All 36 cases revealed no expression of cytokeratins 5/6, 20, 34βE12 and CKAE1. The expression of CK7 was observed in 2 (5,5%) cases and 3 (8,3%) cases showed CKAE3 expression. The expression of the latest cytokeratins was less than 10% in all cases.

No significant statistical association was found between CKAE3 and CK7 immunoreactivity and several clinicopathologic parameters, including sex, age, tumor location and size, mitotic count, depth of invasion, ki67 antigen and risk of aggressive behavior.

Conclusion: Although rare GISTs may express CK immunomarkers, but caution is necessary to avoid an erroneous diagnosis of a carcinoma or a neuroendocrine tumor.

Keywords: epithelial markers, gastrointestinal stromal tumors

Η συμβολή της υπερηχογραφίας με σκιαγραφικό μέσο στη διάγνωση νεοπλασματικών θρόμβων κύριων σπλαχνικών αγγείων επί ενδοκοιλιακών κακοηθειών.

Ι. Μοσχούρης, Ε. Χαχάμης, Α. Πρωτόπαππας, Η. Γεωργακόπουλος, Γ. Νίκας Θ. Χαρικόπουλος, Μ. Γιόμελος, Α. Παπανικολάου, Π. Τρουλάκη, Δ. Ματσαϊδώνης.

Ακτινολογικό Εργαστήριο Π.Γ.Ν «Τζάνειο» Πειραιώς

(Επιστημονικά Χρονικά 2012;17(3): 162-167)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η μελέτη με υπερηχογραφία με σκιαγραφικά μέσα (ΥΣΜ) των νεοπλασματικών θρόμβων (ΝΘ), οι οποίοι προκαλούνται από νεοπλάσματα ενδοκοιλιακών οργάνων και η αξιολόγηση της ευαισθησίας της μεθόδου αυτής.

Υλικό-μέθοδος: Μελετήθηκαν αναδρομικά 14 ασθενείς (11 άνδρες, 3 γυναίκες) ηλικίας 42-84 ετών. Όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν με απλό και έγχρωμο/Power Doppler υπερηχογράφημα και με ΥΣΜ, κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης ενισχυτή ηχογένειας 2ης γενιάς (SonoVue). 10 εξ αυτών έπασχαν από ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, 3 από αδenoκαρκίνωμα νεφρού και 1 από καρκίνωμα επινεφριδίου. Όλοι οι παραπάνω όγκοι συνοδεύονταν από ΝΘ σε 20 συνολικά εντοπίσεις: στέλεχος πυλαίας φλέβας (n=9), κύριος (λοβαίος) κλάδος πυλαίας (n=3), νεφρική φλέβα (n=3), σπληνική φλέβα (n=2), κάτω κοίλη φλέβα (n=2) ηπατική φλέβα (n=1). Η νεοπλασματική προέλευση του θρόμβου επιβεβαιώθηκε ιστολογικά (3 ασθενείς) ή από τα ευρήματα μαγνητικής τομογραφίας με σκιαγραφικό (11 ασθενείς). Σε 8 από τους τελευταίους, η υπερηχογραφική παρακολούθηση ήταν επίσης ενδεικτική της κακοήθους φύσης των θρόμβων.

Αποτελέσματα: Η ενίσχυση εντός των θρόμβων με την ΥΣΜ είναι ενδεικτική της νεοπλασματικής προέλευσης αυτών. Η ΥΣΜ ανέδειξε 19/20 εντοπίσεις ΝΘ (ευαισθησία:95%). Το μοναδικό ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα της ΥΣΜ οφειλόταν πιθανότατα σε αδυναμία ανάδειξης ενίσχυσης λόγω της εν τω βάθει εντόπισης του ΝΘ. Με βάση τα αντίστοιχα διαγνωστικά κριτήρια, το απλό υπερηχογράφημα διέγνωσε ΝΘ σε 6/20 εντοπίσεις (ευαισθησία:30%) και το έγχρωμο Doppler σε 9/20 εντοπίσεις (ευαισθησία:45%). Οι διαφορές στην ευαισθησία της ΥΣΜ συγκριτικά με αυτήν του απλού και έγχρωμου/Power Doppler υπερηχογραφήματος ήταν στατιστικώς σημαντικές ($p<0,05$). Σε δύο ασθενείς με ΗΚΚ, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ενδοαρτηριακό χημειοεμβολισμό, ο μετεπεμβατικός έλεγχος με ΥΣΜ ανέδειξε μείωση της παθολογικής ενίσχυσης των αντίστοιχων ΝΘ της πυλαίας φλέβας.

Συμπεράσματα: Η υψηλότερη ευαισθησία της ΥΣΜ που φαίνεται να παρουσιάζει σε σχέση με λοιπές υπερηχογραφικές τεχνικές στη διάγνωση ΝΘ σπλαχνικών φλεβών, πιθανώς επιτρέπει στη μέθοδο αυτή να κατέχει θέση στον απεικονιστικό έλεγχο ενδοκοιλιακών νεοπλασμάτων που συχνά επιπλέκονται με ΝΘ.

Λέξεις ευρετηρίου: νεοπλασματικός θρόμβος, υπερηχογραφία με σκιαγραφικά μέσα, πυλαία φλέβα, σπλαχνικές φλέβες.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανάδειξη σε ενδοκοιλιακές κακοήθειες εξεργασίες νεοπλασματικών θρόμβων (ΝΘ) σε κύριες σπλαχνικές φλέβες, συνιστούν μορφή επέκτασης των ενδοκοιλιακών κακοήθων εξεργασιών, επιβαρύνει σημαντικά την πρόγνυσή τους και έχει μεγάλο αντίκτυπο στην θεραπευτική τους προσέγγιση. Ο ρόλος της απεικόνισης στον χαρακτηρισμό, την χαρτογράφηση και την

παρακολούθηση των ΝΘ είναι ουσιώδης. Η υπερηχογραφία έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στον τομέα αυτό, με αρκετούς όμως περιορισμούς: Η επιβεβαίωση της νεοπλασματικής φύσης ενός θρόμβου με την απλή (gray-scale) υπερηχογραφία έχει ως διαγνωστικό κριτήριο την ανάδειξη ανατομικής συνέχειας μεταξύ του όγκου και του θρόμβου, αλλά απαντά σε μικρό αριθμό

περιπτώσεων[1]. Επίσης, το έγχρωμο και Power Doppler σε μερικές μελέτες [2-4], παρουσιάζει ποικίλη ευαισθησία στην διάγνωση ΝΘ-αρκετά χαμηλή (53-62%). Επιπλέον, η παρουσία συχνά κινητικών artifacts[5] σε αυτές τις τεχνικές δεν επιτρέπει την απεικόνιση της μικροκυκλοφορίας και της ροής σε εν τω βάθει εντοπιζόμενα αγγεία. Η υπερηχογραφία με σκιαγραφικά μέσα μπορεί να αντιμετωπίσει τα παραπάνω προβλήματα η οποία σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα [6-8] φαίνεται ότι υπερέρχει των λοιπών υπερηχογραφικών μεθόδων στον χαρακτηρισμό των ΝΘ. Στην εργασία αυτή παρουσιάζονται και αξιολογούνται τα ευρήματα της ΥΣΜ σε μικρή σειρά ασθενών με ΝΘ διαφόρων εντοπίσεων.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν αναδρομικά 14 ασθενείς με ΝΘ (11 άνδρες, 3 γυναίκες) ηλικίας 42-84 ετών. 10 ασθενείς έπασχαν από ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ), 3 από νεφροκυτταρικό καρκίνωμα και ένας από καρκίνωμα του δεξιού επινεφριδίου. Η υποκείμενη νεοπλασία ήταν εκ των προτέρων γνωστή (5 ασθενείς) ή ανακαλύφθηκε ταυτόχρονα με τον ΝΘ (9 ασθενείς). Όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν αρχικά με απλό (gray-scale) υπερηχογράφημα καθώς και με έγχρωμο και Power Doppler και έπειτα διενεργήθηκε υπερηχογραφική μελέτη με bolus ενδοφλέβια χορήγηση ενισχυτή ηχογένειας (εναιώρημα μικροφουσαλιδών εξαφθοριούχου θείου SonoVue, Bracco, Milan, Italy). Χρησιμοποιήθηκε υπερηχοτομογράφος Esaote Megas GPX ή Philips HD 11 και ηχοβολέας καμπυλόγραμμης διάταξης 2,5-5 MHz.. Σε όλες τις περιπτώσεις, προηγήθηκε ενημέρωση των ασθενών και εξασφάλιση της συγκατάθεσής τους.

Με το απλό (gray-scale) υπερηχογράφημα, επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη ενδοαυλικού ηχογενούς περιεχομένου στις πάσχουσες φλέβες, καταγράφηκε η εντόπιση των θρόμβων και η διάμετρος των αντίστοιχων φλεβών. Μελετήθηκε επίσης η υποκείμενη νεοπλασματική εξεργασία και κατεγράφη η μέγιστη διάμετρος της και η ελάχιστη απόστασή της από τον ΝΘ. Ακολούθησε έλεγχος των θρόμβων με έγχρωμο και Power Doppler, στα οποία έγινε βελτιστοποίηση των παραμέτρων (gain, pulse repetition frequency, filter, μέγεθος color box) ώστε να διευκολύνεται η μελέτη ροής σε μικρά αγγεία.

Τέλος διενεργήθηκε υπερηχογραφική μελέτη με bolus ενδοφλέβια χορήγηση ενισχυτή ηχογένειας (εναιώρημα μικροφουσαλιδών εξαφθοριούχου θείου SonoVue, Bracco, Milan, Italy). Εφαρμόστηκε ειδική τεχνική απεικόνισης ενισχυτών ηχογένειας με χαμηλό μηχανικό δείκτη (mechanical index, MI=0,08-0,11). Η δόση ενισχυτή ηχογένειας ήταν 4,8 κ.εκ ακολουθούμενη από 5 κ.εκ φυσιολογικού ορού. Έγινε λεπτομερής έλεγχος (διαρκείας 120 δ.λ) των θρόμβων οι οποίοι είχαν εντοπισθεί με το απλό υπερηχογράφημα, ώστε να αναδειχθεί εστιακή ή διάχυτη ενίσχυση αυτών. Διακρίθηκαν οι εξής φάσεις ενίσχυσης: Αρτηριακή (περί τα 10-30

δ.λ μετά την έγχυση ενισχυτή ηχογένειας), Φλεβική (30-60 δ.λ μετά την έγχυση ενισχυτή ηχογένειας) και Καθυστερημένη (60-120 δ.λ μετά την έγχυση ενισχυτή ηχογένειας). Σε 12/14 ασθενείς απαιτήθηκε η χορήγηση 2ης δόσης ενισχυτή ηχογένειας ώστε να μελετηθεί επαρκώς, τόσο η υποκείμενη νεοπλασία, όσο και ο συνοδός της θρόμβος (-οι). Οι ακτινολόγοι που διεξήγαγαν τα υπερηχογραφήματα (χωρίς και με ενισχυτή ηχογένειας) δεν είχαν γνώση των ευρημάτων του λοιπού απεικονιστικού ελέγχου, ούτε άλλου στοιχείου που ενδεχομένως θα υποδήλωνε την νεοπλασματική προέλευση των θρόμβων.

Ένας θρόμβος μπορεί να χαρακτηριστεί ως νεοπλασματικός με τα ακόλουθα διαγνωστικά κριτήρια: α) στο απλό υπερηχογράφημα, η ανάδειξη ανατομικής συνέχειας μεταξύ του όγκου και του θρόμβου, β) στο έγχρωμο/Power Doppler, η ανάδειξη αρτηριακού τύπου αγγειακών σημάτων εντός του ηχογενούς υλικού του θρόμβου και γ) στην ΥΣΜ, η ανάδειξη ενίσχυσης (παρουσίας μικροφουσαλιδών) εντός του θρόμβου[8]. Σε 5 ασθενείς έγινε επίσης ποσοτική μελέτη της ενίσχυσης των θρόμβων με κατάλληλο λογισμικό (Qontrast, Bracco, Milan, Italy), και εξαγωγή καμπυλών μεταβολής της ενίσχυσης των θρόμβων συναρτήσει του χρόνου (time-intensity curves). Σε 2 ασθενείς με ΗΚΚ, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με ενδοαρτηριακό χημειοεμβολισμό έγινε υπερηχογραφικός επανέλεγχος (απλός και με ΥΣΜ) των ΝΘ, 20-25 ημέρες μετά την επεμβατική θεραπεία.

Η οριστική διάγνωση της νεοπλασματικής φύσης των εξετασθέντων θρόμβων βασίστηκε στα εξής: α) Στους 10 ασθενείς με ΗΚΚ και στον 1 ασθενή με το καρκίνωμα του επινεφριδίου υπήρχε ιστολογική επιβεβαίωση από υλικό κατευθυνόμενης διαδερμικής βιοψίας των αντίστοιχων όγκων, όχι όμως και των συνοδών τους θρόμβων. Σε όλους αυτούς τους θρόμβους διαπιστώθηκε σαφής σκιαγραφική ενίσχυση κατά τον δυναμικό έλεγχο με μαγνητική τομογραφία. Επιπλέον, σε 8 από τους 11 ασθενείς ο υπερηχογραφικός επανέλεγχος (6-11 εβδομάδες μετά την αρχική ΥΣΜ) ανέδειξε επέκταση και διόγκωση των θρόμβων, η οποία θεωρήθηκε ενδεικτική της κακοήθους φύσης τους. β) Στους 3 ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (διαυγοκυτταρικού τύπου), υπήρξε ιστολογική επιβεβαίωση με μικροσκοπική μελέτη των παρασκευασμάτων νεφρεκτομής και των συναφαιρεθέντων θρόμβων. Οι διαφορές στην ευαισθησία μεταξύ απλής υπερηχογραφίας, έγχρωμου/Power Doppler και ΥΣΜ στην διάγνωση ΝΘ αξιολογήθηκαν στατιστικά με την βοήθεια της δοκιμασίας McNemar[9]. Οι διαφορές θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές για $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

9/14 ασθενείς έφεραν νεοπλασματικούς θρόμβους σε ένα αγγείο (5 στην πυλαία, 3 στην νεφρική φλέβα, 1 στην κάτω κοίλη φλέβα) ενώ 5/14

ασθενείς είχαν νεοπλασματικούς θρόμβους σε περισσότερες φλέβες (πίνακας 1, 1η-6η στήλη). Συνολικά μελετήθηκαν 20 φλεβικά στελέχη με ΝΘ, ως εξής: στέλεχος πυλαίας φλέβας (n=9), κύριος (λοβαίος) κλάδος πυλαίας (n=3), νεφρική φλέβα (n=3), σπληνική φλέβα (n=2), κάτω κοίλη φλέβα (n=2) ηπατική φλέβα (n=1).

Η απλή υπερηχογραφική εξέταση, ανεδείξε σε 6/20 εντοπίσεις ΝΘ, ανατομική συνέχεια μεταξύ των όγκων και των συνυπαρχόντων κακοήθων θρόμβων (εικ. 1α). Στις υπόλοιπες εντοπίσεις, η ελάχιστη απόσταση μεταξύ του νεοπλασματικού θρόμβου-όγκου ήταν 0,6-3 εκ. (μέση απόσταση: 1,5 +/- 0,8 εκ.). Συνοδό σημείο ήταν η διάταση των φλεβών που έφεραν τους θρόμβους σε 16/20 εντοπίσεις ΝΘ.

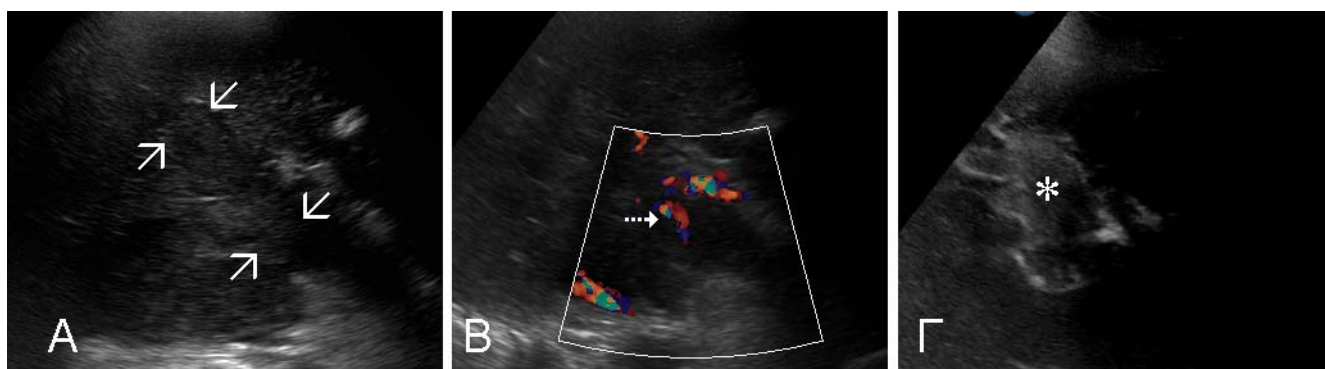
Το έγχρωμο Doppler, ανίχνευσε σε 9/20 εντοπίσεις ΝΘ, αρτηριακού τύπου αγγειακά σήματα εντός του ηχογενούς ενδοαυλικού υλικού των θρόμβων (εικ. 1β). Συνολικά, θετικά ευρήματα για ΝΘ από το απλό υπερηχογράφημα ή/και από το έγχρωμο/Power Doppler υπήρχαν σε 11/20 εντοπίσεις ΝΘ (πίνακας 1, 7η και 8η στήλη).

Η ΥΣΜ ανέδειξε σαφή σκιαγραφική ενίσχυση σε 19/20 εντοπίσεις ΝΘ (πίνακας 1, 9η στήλη, εικ. 1γ). Σε όλους αυτούς τους θρόμβους η ενίσχυση διαπιστώθηκε κατά την αρτηριακή φάση της εξέτασης και παρέμεινε, αν και μειωμένης έντασης, στην φλεβική και καθυστερημένη φάση. Σε 4 θρόμβους παρατηρήθηκε διάχυτη εσωτερική ενίσχυση, σε 3 θρόμβους παρατηρήθηκαν ενισχυόμενα στικτά γραμμοειδή στοιχεία εντός αυτών και σε 12 θρόμβους συνδυασμός των δύο

προηγούμενων προτύπων ενίσχυσης.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν τα εξής: η ευαισθησία του απλού υπερηχογραφήματος στην διάγνωση ΝΘ ήταν 30% (6/20), του έγχρωμου/Power Doppler 45% (9/20) και του συνδυασμού απλού υπερηχογραφήματος και έγχρωμου/Power Doppler 55% (11/20). Η ευαισθησία της ΥΣΜ στην διάγνωση νεοπλασματικών ενδοκοιλιακών θρόμβων ήταν 95% (19/20). Οι διαφορές μεταξύ της ευαισθησίας της ΥΣΜ και του απλού υπερηχογραφήματος ήταν στατιστικώς σημαντικές ($p=0.0009$). Το ίδιο διαπιστώθηκε και για τις αντίστοιχες διαφορές μεταξύ ΥΣΜ και έγχρωμου/Power Doppler ($p=0.0044$) και μεταξύ ΥΣΜ και συνδυασμού απλού και έγχρωμου/Power Doppler υπερηχογραφήματος ($p=0.0133$). Η μοναδική περίπτωση με ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα της ΥΣΜ αφορούσε σε ΝΘ εντός της δεξιάς νεφρικής φλέβας σε ασθενή με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα συστοίχως. Κατά την ποσοτική μελέτη της σκιαγραφικής ενίσχυσης, διαπιστώθηκε ότι οι ΝΘ είχαν παραπλήσιο πρότυπο ενίσχυσης με τους συνυπαρχόντες όγκους, παρουσιάζοντας, σε σύγκριση με φυσιολογικό παρέγχυμα, ταχύτερη ενίσχυση και πρωιμότερη έκπλυση του σκιαγραφικού.

Ο χημειοεμβολισμός σε 2 ασθενείς με ΗΚΚ, οδήγησε μετεπεμβατικά σε σαφή μείωση της παθολογικής ενίσχυσης των ΝΘ, ενδεικτική μερικής ανταπόκρισης στην θεραπεία.



ΕΙΚΟΝΑ 1: Υπερηχογραφική μελέτη νεοπλασματικού θρόμβου της πυλαίας φλέβας. Α. Απλό υπερηχογράφημα, επιμήκης τομή της πυλαίας φλέβας. Αναδεικνύεται κατάληψη του αυλού της πυλαίας φλέβας, από ηχογενές υλικό. Το περιβάλλον ηπατικό παρέγχυμα εμφανίζεται ανομοιογενές, στα πλαίσια ιστολογικά επιβεβαιωμένου, διάχυτα αναπτυσσόμενου ΗΚΚ. Β. Στο έγχρωμο Doppler παρατηρούνται αγγειακά σήματα (διακεκομμένο βέλος) εντός του προαναφερθέντος θρόμβου. Γ. Στην αρτηριακή φάση της ΥΣΜ παρατηρείται πρώιμη, διάχυτη ενίσχυση (βέλη) στην θέση του θρόμβου (*), συμβατή με τη νεοπλασματική του προέλευση.

Πίνακας 1. Δημογραφικά, κλινικά και απεικονιστικά στοιχεία του υλικού της μελέτης.								
A/A ασθενούς	Ηλικία (έτη)	Φύλο	Υποκείμενος όγκος	Διάμετρος Όγκου (εκ.)	Εντόπιση ΝΘ	Απόσταση ΝΘ-όγκου (εκ.)	Έγχρωμο Doppler	ΥΣΜ
1	77	A	Πολυεστιακό ΗΚΚ	1,8-7	ΠΦ	0	+	+
2	42	Γ	Ca επινεφριδίου	10,5	ΚΚΦ	0	-	+
3	54	A	Πολυεστιακό ΗΚΚ	2-2,4	ΚΚΦ / ΗΦ	1,0/0,8	-/-	+/+
4	60	A	Μονοεστιακό ΗΚΚ	6	ΠΦ /αΠΦ	0,8/0,6	-/-	+/+
5	61	A	Πολυεστιακό ΗΚΚ	3-8,5	ΠΦ	0,9	+	+
6	59	A	Πολυεστιακό ΗΚΚ	2,1-6,8	ΠΦ /ΣΦ	2,5/2,8	-/-	+/+
7	82	A	Πολυεστιακό ΗΚΚ	2-5,5	ΠΦ /ΣΦ	2,9/3	+/+	+/+
8	70	A	Διάχυτο ΗΚΚ	12,7	ΠΦ/δΠΦ/αΠΦ	0/0/0	+/+/-	+/+/-
9	84	Γ	Διάχυτο ΗΚΚ	12,2	ΠΦ	0	+	+
10	66	A	Ca δεξ. νεφρού	4,9	NΦ	1,1	-	+
11	68	A	Ca δεξ. νεφρού	6,5	NΦ	2,3	-	-
12	77	A	Πολυεστιακό ΗΚΚ	2,3-8,1	ΠΦ	0,8	+	+
13	73	A	Μονοεστιακό ΗΚΚ	3,2	ΠΦ	1	-	+
14	74	Γ	Ca αρ. νεφρού	7	NΦ	1,1	+	+

Η «διάμετρος όγκου» αντιστοιχεί στην μέγιστη διάμετρο της κάθε βλάβης. Σε πολλαπλές βλάβες δίδεται η διάμετρος της μικρότερης και της μεγαλύτερης.
 Η «απόσταση ΝΘ-όγκου» αντιστοιχεί στην ελάχιστη απόσταση μεταξύ θρόμβου και όγκου. Απόσταση ίση με 0 αντιστοιχεί σε ανατομική συνέχεια μεταξύ θρόμβου-όγκου.
 ΠΦ: στέλεχος πυλαίας φλέβας, αΠΦ: αριστερός κύριος (λοβαίος) κλάδος πυλαίας, δΠΦ: δεξιός κύριος (λοβαίος) κλάδος πυλαίας, ΣΦ: σπληνική φλέβα (επέκταση του ΝΘ στην σπληνοπυλαία συμβολή), ΝΦ: σύστοιχη νεφρική φλέβα, ΚΚΦ: κάτω κοίλη φλέβα, Ν.Θ.:Νεοπλασματικός Θρόμβος, ΗΚΚ: ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, Ca: καρκίνος
 +/- : θετικό/αρνητικό εύρημα της αντίστοιχης εξέτασης, για διάγνωση ΝΘ

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στα πλαίσια της επέκτασης του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος 6-8 η ΥΣΜ συμβάλλει στη μελέτη νεοπλασματικών θρόμβων εντοπιζόμενων κυρίως εντός της πυλαίας φλέβας. Η ορθή διάγνωση της νεοπλασματικής θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας έχει μεγάλη σημασία για την πρόγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και για τον σχεδιασμό της θεραπείας του. Σε 3 μελέτες[6-8] η ΥΣΜ παρουσίασε σημαντικά μεγαλύτερη ευαισθησία (αντίστοιχα: 87,6%, 88%, 98%) στη διάγνωση κακοήθους θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας σε σύγκριση με τις αντίστοιχες επιδόσεις του απλού υπερηχογραφήματος (αντίστοιχα: 74,1%, 24%, 76%) και του έγχρωμου Doppler (αντίστοιχα: 63%, 20%, 59%). Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας για την ΥΣΜ είναι συγκρίσιμα με τα παραπάνω, αν και υπάρχουν αρκετές διαφορές στο υλικό και στην μεθοδολογία της κάθε εργασίας. Σε άλλη μελέτη[10], συγκρίθηκε η ΥΣΜ με την κατευθυνόμενη βιοψία δια λεπτής βελόνης του θρόμβου της πυλαίας. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν ότι οι δύο μέθοδοι είχαν την ίδια ευαισθησία (89.6%), ειδικότητα (100%),

θετική προγνωστική αξία (100%) και αρνητική προγνωστική αξία (89,2%). Η εμπειρία από τη μελέτη ΝΘ άλλων εντοπίσεων (πλην της πυλαίας) με ΥΣΜ είναι πιο περιορισμένη, πιθανώς όμως οι επιδόσεις της ΥΣΜ είναι ανάλογα ικανοποιητικές. Η ΥΣΜ στη διάγνωση νεοπλασματικής θρόμβωσης της νεφρικής φλέβας έχει ευαισθησία 85% και ειδικότητα 97%[11].

Η ικανότητα της ΥΣΜ στην απεικόνιση της παρεγχυματικής μικροκυκλοφορίας την καθιστά ως μέθοδο με πολύ υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση της νεοαγγείωσης του ΝΘ σε όλες τις παραπάνω εργασίες και στην παρούσα. Η ΥΣΜ θεωρείται ικανή να ανιχνεύει ελάχιστη ποσότητα από τις μικροφουσαλίδες του ενισχυτή ηχογένειας ακόμη και σε αγγεία διαμέτρου 40μm[12]. Συγκριτικά με το έγχρωμο Doppler, η ΥΣΜ είναι όχι μόνο πιο ευαίσθητη, αλλά και απαλλαγμένη από τα κινητικά artifacts του πρώτου, ιδιαίτερα σε βλάβες του αριστερού ηπατικού λοβού. Αναφέρεται ακόμη υπεροχή της ΥΣΜ έναντι της υπολογιστικής τομογραφίας στον χαρακτηρισμό των ΝΘ, όμως οι σχετικές παρατηρήσεις έγιναν με αξονικούς τομογράφους προηγούμενης γενιάς [6].

Τα πρότυπα ενίσχυσης των ΝΘ της πυλαίας φλέβας που αναφέρονται στην βιβλιογραφία⁶, είναι παρόμοια με αυτά της παρούσας μελέτης. Περιγράφεται: α) διάχυτη, β) εστιακή (σπικτική και γραμμοειδής) και γ) πολυεστιακή (με πολλαπλά σπικτικά και γραμμοειδή ενισχυόμενα στοιχεία) του ΝΘ. Η ενίσχυση ανιχνεύεται πρώιμα, κατά την αρτηριακή φάση της ΥΣΜ και παραμένει, έστω και μειωμένη, στις υπόλοιπες φάσεις. Τα προηγούμενα πρότυπα μπορεί να συνυπάρχουν, οπωσδήποτε όμως έρχονται σε αντιδιαστολή με την πλήρη απουσία ενίσχυσης, σε όλες τις φάσεις της ΥΣΜ, η οποία χαρακτηρίζει τους μη νεοπλασματικούς θρόμβους (bland thrombi) [6].

Η εν τω βάθει εντόπιση ΝΘ, η οποία δεν επέτρεψε την ανίχνευση της ενίσχυσής του με την ΥΣΜ αποτελεί και τη μοναδική αποτυχία της μεθόδου στην παρούσα μελέτη. Ανάλογες δυσκολίες έχουν περιγραφεί στη μελέτη με ΥΣΜ εστιακών ηπατικών βλαβών. Όταν οι βλάβες εντοπίζονται σε βάθος περισσότερο από 11-12 εκ. από την επιφάνεια του δέρματος, η μελέτη με ΥΣΜ παθολογικής ενίσχυσης αυτών είναι συχνά επισφαλής [3] με τις σημερινές τεχνολογικές δυνατότητες. Το μικρό μέγεθος του ΝΘ μπορεί επίσης να δυσκολέψει τον χαρακτηρισμό του. Σε μία μελέτη⁸ το μοναδικό ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα της ΥΣΜ αφορούσε σε μικρό νεοπλασματικό θρόμβο εντοπιζόμενο σε τμηματικό κλάδο της πυλαίας. Επίσης, η επιπρόσθετη ενισχυόμενου παρακείμενου κλάδου ηπατικής αρτηρίας [8], ή λόγω φλεγμονώδους θρόμβωσης της πυλαίας 14 οδηγούν σε ψευδώς θετική διάγνωση ΝΘ με την ΥΣΜ αν και η ειδικότητα της στη διάγνωση ΝΘ αγγίζει το 100% [10]. Ένας ακόμη, πρακτικός περιορισμός της ΥΣΜ είναι ότι συχνά απαιτούνται περισσότερες της μιας εγχύσεις ενισχυτή ηχογένειας, προκειμένου να μελετηθεί επαρκώς, τόσο ο θρόμβος, όσο και ο υποκείμενος όγκος(-οι).

Στην παρούσα εργασία, μια επιπρόσθετη εφαρμογή της ΥΣΜ ήταν για την αξιολόγηση του αποτελέσματος του χημειοεμβολισμού επί των ΝΘ. Διαπιστώθηκε, σε 2 περιπτώσεις, σαφής μείωση της ενίσχυσης των ΝΘ μετά την επεμβατική

θεραπεία. Ανάλογα ευρήματα αναφέρονται και από τη μελέτη με ΥΣΜ ενός ΝΘ της πυλαίας σε ηπάτωμα που αντιμετωπίστηκε με ενδαρτηριακή έγχυση χημειοθεραπευτικού [15]. Επισημαίνεται ότι η θρόμβωση του στελέχους της πυλαίας φλέβας αποτελεί σχετική μόνο αντένδειξη για χημειοεμβολισμό, ο οποίος μπορεί να διενεργηθεί, εάν διατηρείται ικανοποιητική ηπατική λειτουργία και εάν υπάρχουν παράπλευρα αγγεία γύρω από την πυλαία [16,17]. Η ΥΣΜ φαίνεται ότι αποτελεί μια υποσχόμενη μέθοδο τόσο για την αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος διαδερμικών επεμβατικών μεθόδων σε ηπατικούς όγκους [18] όσο και για τη μετεπεμβατική μελέτη του ΝΘ.

Στην παρούσα εργασία δεν θα πρέπει να αγνοηθούν οι εξής περιορισμοί, σχετιζόμενοι με το υλικό και τη μεθοδολογία της: α) ο μικρός αριθμός ασθενών, β) η απουσία ομάδας ασθενών με μη νεοπλασματικούς θρόμβους, η οποία θα επέτρεπε τη συγκριτική παρουσίαση των ευρημάτων και την πληρέστερη αξιολόγηση των διαγνωστικών δυνατοτήτων της ΥΣΜ και, γ) η απουσία ιστολογικής επιβεβαίωσης για τους περισσότερους από τους μελετηθέντες ΝΘ.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της εργασίας καθιστούν την ΥΣΜ αξιόλογη απεικονιστική μέθοδο για τον χαρακτηρισμό των ΝΘ και η εφαρμογή της κρίνεται δικαιολογημένη, όταν οι άλλες υπερηχογραφικές μέθοδοι δεν επαρκούν. Η ΥΣΜ θα μπορούσε να αποτελέσει χρήσιμη συμπληρωματική μέθοδο σε περιπτώσεις με διαγνωστικές δυσκολίες και να μειώσει τον αριθμό υπολογιστικών ή μαγνητικών τομογραφιών σε ασθενείς που υποβάλλονται επί μακρόν σε απεικονιστική παρακολούθηση. Η ΥΣΜ ως μέθοδος δεν μπορεί να αντικαταστήσει την υπολογιστική ή μαγνητική τομογραφία, οι οποίες ούτως ή άλλως είναι απαραίτητες για την σταδιοποίηση των νεοπλασμάτων που προκάλεσαν τους ΝΘ. Είναι προφανές ότι ο ρόλος της ΥΣΜ και η διαγνωστική αξία της απαιτούν τη μελέτη μεγαλύτερου αριθμού περιστατικών, καθώς και λεπτομερή ιστοπαθολογική συσχέτιση των ευρημάτων της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Van Gansbeke D, Avni EF, Delcour C, Engelholm L, Struyven J. Sonographic features of portal vein thrombosis. *AJR* 1985;144:749-52.
2. Dodd GD 3rd, Memel DS, Baron RL, Eichner L, Santiguada LA. Portal vein thrombosis in patients with cirrhosis: does sonographic detection of intrathrombus flow allow differentiation of benign and malignant thrombus? *AJR* 1995;165:573-7.
3. Tanaka K, Numata K, Okazaki H, Nakamura S, Inoue S, Takamura Y. Diagnosis of portal vein thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma: efficacy of color Doppler sonography compared with angiography. *AJR* 1993;160:1279-83.
4. Ricci P, Cantisani V, Biancari F, et al. Contrast-enhanced color Doppler US in malignant portal vein thrombosis. *Acta Radiol.* 2000;41:470-3.
5. Cedrone A, Pompili M, Sallustio G, Lorenzelli GP, Gasbarrini G, Rapaccini GL. Comparison between color power Doppler ultrasound with echo-enhancer and spiral computed tomography in the evaluation of hepatocellular carcinoma vascularization before and after ablation procedures. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1854-9.
6. Rossi S, Rosa L, Ravetta V, et al. Contrast-enhanced versus conventional and color Doppler sonography for the detection of thrombosis of the portal and hepatic venous systems. *AJR* 2006;186:763-73.
7. Tarantino L, Francica G, Sordelli I, et al. Diagnosis of benign and malignant portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: color Doppler US, contrast-enhanced US, and fine-needle biopsy. *Abdom Imaging.* 2006;31:537-44.
8. Rossi S, Ghittoni G, Ravetta V, et al. Contrast-enhanced ultrasonography and spiral computed tomography in the detection and characterization of portal vein thrombosis complicating

- hepatocellular carcinoma. Eur Radiol. 2008;18:1749-56.
9. Dwyer AJ. Matchmaking and McNemar in the comparison of diagnostic modalities. Radiology. 1991;178:328-30.
 10. Sorrentino P, D'Angelo S, Tarantino L, Ferbo U, Bracigliano A, Vecchione R. Contrast-enhanced sonography versus biopsy for the differential diagnosis of thrombosis in hepatocellular carcinoma patients. World J Gastroenterol. 2009;15:2245-51.
 11. Ignee A, Straub B, Schuessler G, Dietrich CF. Contrast enhanced ultrasound of renal masses. World J Radiol. 2010;2:15-31.
 12. Lassau N, Koscielny S, Opolon P, et al. Evaluation of contrast-enhanced color Doppler ultrasound for the quantification of angiogenesis in vivo. Invest Radiol. 2001;36:50-5.
 13. Moschouris H, Malagari K, Papadaki MG, et al. Short-term evaluation of liver tumors after transarterial chemoembolization: limitations and feasibility of contrast-enhanced ultrasonography. Abdom Imaging. 2011 Jan 21. [Epub ahead of print]
 14. Song ZZ, Huang M, Jiang TA, et al. Diagnosis of portal vein thrombosis discontinued with liver tumors in patients with liver cirrhosis and tumors by contrast-enhanced US: a pilot study. Eur J Radiol. 2010;75:185-8.
 15. Kirikoshi H, Saito S, Ueno N, et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis by CEUS before and after hepatic arterial infusion chemotherapy. J Med Ultrasonics; 2010 37:137-141
 16. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. J Vasc Interv Radiol. 2005; 16:1653-1659.
 17. Lee HS, Kim JS, Choi IJ, Chung JW, Park JH, Kim CY. The safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma and main portal vein obstruction. A prospective controlled study. Cancer 1997; 79:2087-2094.
 18. Moschouris H, Malagari K, Papadaki MG, Kornezos I, Matsaidonis D. Contrast-enhanced ultrasonography of hepatocellular carcinoma after chemoembolisation using drug-eluting beads: a pilot study focused on sustained tumor necrosis. Cardiovasc Intervent Radiol. 2010;33:1022-7.

ORIGINAL ARTICLE

Contribution of Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in the diagnosis of tumor thrombi of intraabdominal malignancies.

H.Moscouris, E.Chachamis, A.Protopappas, G.Nikas, H.Georgakopoulos, T.Charikopoulos, M.Giomelos, A.Papanikolaou, P.Troulaki, D.Matsaidonis.

Department of Radiology, Tzaneion General Hospital, Piraeus, Greece.

(Scientific Chronicles 2012;17(3): 162-167)

ABSTRACT

Aim: To evaluate the sensitivity of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) and describe the respective findings in the diagnosis of neoplastic venous thrombi caused by intraabdominal malignancies.

Materials-methods: 14 patients (11 men, 3 women), aged 42-84 years were included in this study. 10 of them suffered from hepatocellular carcinoma, 3 from renal adenocarcinoma, and 1 from adrenocortical carcinoma. All these tumors were associated with neoplastic thrombi in a total of 20 locations: main portal vein (n=9), lobar branch of portal vein (n=3), renal vein (n=3), splenic vein (n=2), inferior vena cava (n=2), hepatic vein (n=1). All patients were examined with gray scale and Color/Power Doppler ultrasound and with CEUS after intravenous administration of 4,8 ml of a second generation echo-enhancer (SonoVue). The neoplastic nature of the thrombi was confirmed histologically (3 patients), or from the findings of contrast-enhanced magnetic resonance imaging (11 patients). In 8 of those patients, findings of sonographic follow-up were also indicative of malignant thrombi.

Results: In 19/20 locations CEUS revealed enhancement within the thrombi, which was considered diagnostic of their neoplastic nature (sensitivity:95%). In 1/20 locations CEUS failed to detect neoplastic enhancement of the thrombus, probably due to its deep location. On the basis of the respective diagnostic criteria, gray-scale US diagnosed neoplastic thrombi in 6/20 locations (sensitivity:30%) and Color/Power Doppler in 9/20 locations (sensitivity:45%). Differences regarding sensitivity of CEUS compared to the sensitivities of gray scale and Color/Power Doppler ultrasound were statistically significant ($p < 0,05$). 2 patients with hepatocellular carcinoma, who were treated with transarterial chemoembolization, underwent post-interventional CEUS, which revealed a decrease in the enhancement of their neoplastic portal thrombi.

Conclusion: CEUS seems to be more sensitive than the other sonographic techniques in the diagnosis of tumor thrombi of splanchnic veins. CEUS is likely to play a role in the imaging of intraabdominal malignancies which are often associated with tumor thrombi.

Keywords: tumor thrombus, contrast enhanced ultrasonography, portal vein, splanchnic veins

IV. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Εκκόλπωμα τραχείας: Μία σπάνια οντότητα. Περιγραφή περίπτωσης.

Ζ. Αντωνίου, Α. Τζαννετάκη, Α. Χαλαζωνίτης

Ακτινολογικό εργαστήριο, Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα»

(Επιστημονικά Χρονικά 2012;17(3): 168-169)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πολλαπλές οντότητες από το αναπνευστικό και γαστρεντερικό σύστημα συμπεριλαμβάνονται στην διαφορική διάγνωση της παρατραχειακής κύστης αέρα. Το εκκόλπωμα της τραχείας αποτελεί ένα σπάνιο αίτιο και έχει δύο τύπους, τον συγγενή και τον επίκτητο. Συνηθέστερα είναι ασυμπτωματικό και δεν χρήζει ειδικής αντιμετώπισης. Παρουσιάζουμε την περίπτωση μιας γυναίκας 70 ετών με εκκόλπωμα τραχείας και επιχειρούμε μία σύντομη ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας.

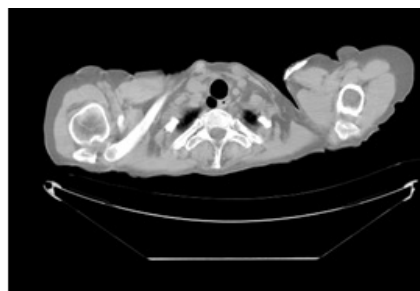
Λέξεις ευρετηρίου: παρατραχειακή κύστη αέρα, εκκόλπωμα τραχείας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρατραχειακή συλλογή αέρα αποτελεί σπάνιο απεικονιστικό εύρημα η διαφορική διάγνωση του οποίου συμπεριλαμβάνει πολλαπλές οντότητες. Το εκκόλπωμα της τραχείας είναι μια σπάνια αιτία παρατραχειακής κύστης αέρα και συνήθως αποτελεί τυχαίο εύρημα κατά τον απεικονιστικό έλεγχο. Τα εκκοιλώματα της τραχείας είναι συνήθως ασυμπτωματικά ωστόσο χρόνιος βήχας, δύσπνοια, δυσκαταποσία και επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις μπορούν να αποτελούν κλινικές εκδηλώσεις τους.

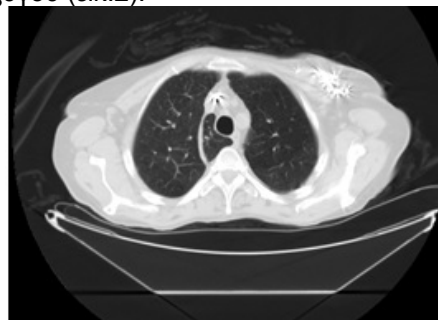
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γυναίκα ασθενής 70 ετών νοσηλεύεται με εμπύρετο έως 38 OC και ακροαστικά ευρήματα από την κλινική εξέταση των πνευμόνων. Έχει γνωστό ιστορικό διατατικής μυοκαρδιοπάθειας και υποβάλλεται σε Ro θώρακος και CT θώρακος. Η CT θώρακος πραγματοποιήθηκε με τομές πάχους 5χιλ. πριν και μετά την ενδοφλέβια έγχυση ιωδιούχου σκιερής ουσίας. Στις εγκάρσιες τομές της CT αναδεικνύεται μια δεξιά παρατραχειακή κύστη αέρα, 8 εκ. υπέρθεν της τρόπιδας, χωρίς όμως να είναι εμφανής η επικοινωνία της κύστης με την τραχεία (εικ.1).



Εικόνα 1: Κύστη αέρα δεξιά παρατραχειακά (εγκάρσια τομή)

Στις οβελιαίες ανασυνθέσεις αναγνωρίζεται η παρατραχειακή κύστη αέρα καθώς και η επικοινωνία της με την τραχεία κατά το οπίσθιο τοίχωμα αυτής, ευρήματα συμβατά με εκκόλπωμα τραχείας (εικ.3). Συνοδό εύρημα αποτελεί ο λοβός της αζύγου (εικ.2).

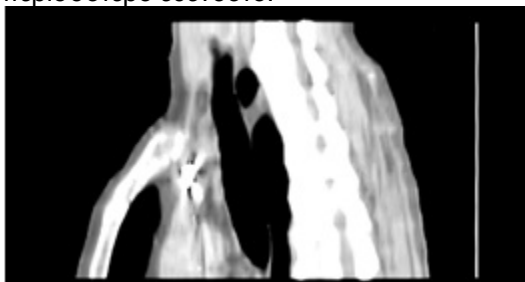


Εικόνα 2: Λοβός αζύγου.

ΣΧΟΛΙΟ

Η διαφορική διάγνωση της παρατραχειακής κύστης αέρα, όταν δεν υπάρχει ιστορικό κάκωσης της περιοχής, περιλαμβάνει το εκκόλπωμα της τραχείας, την λαρυγγοκήλη, την φαρυγγοκήλη, το εκκόλπωμα Zenker, την κορυφαία κήλη του πνεύμονα και την παραυπεζωκοτική εμφυσηματική κύστη στην κορυφή του πνεύμονα [1,2].

Το εκκόλπωμα της τραχείας είναι μια σπάνια οντότητα. Μελέτες αναφέρουν την παρουσία του στο 1% των νεκροτομικών παρασκευασμάτων [1,2]. Σχεδόν όλα τα εκκολπώματα της τραχείας ανευρίσκονται δεξιά παρατραχειακά, κυρίως διότι σε αυτό το ύψος αριστερά της τραχείας βρίσκεται ο οισοφάγος που της παρέχει στήριξη, αφήνοντας το τοίχωμα της δεξιάς πλευράς της τραχείας περισσότερο ευένδοτο.



Εικόνα 3: Εκκόλπωμα τραχείας. Στην οβελιαία ανασύνθεση είναι εμφανής η επικοινωνία με τον αυλό της τραχείας.

Υπάρχουν δύο είδη εκκολπωμάτων τραχείας: τα συγγενή και τα επίκτητα. Τα συγγενή εκκολπώματα είναι κατά κύριο λόγο μονήρη, ιστολογικά προσομοιάζουν με την τραχεία και αντιπροσωπεύουν έναν υπεράριθμο τραχειακό

κλάδο 4 με 5 εκατοστά κάτω από τις γνήσιες φωνητικές χορδές και λίγα εκατοστά πάνω από την τρόπιδα. Τα επίκτητα συνήθως σχετίζονται με αυξημένη ενδοτραχειακή πίεση προκαλού- μενη από χρόνια βήχα ή ΧΑΠ [3]. Ιστολογικά αποτελούνται από αναπνευστικό επιθήλιο και εντοπίζονται σε οποιοδήποτε ύψος της τραχείας. Μπορεί να είναι πολλαπλά. Το σύνδρομο Mounier-Kuhn είναι σπάνιο και περιλαμβάνει πολλαπλά εκκολπώματα τραχείας, διάταση τραχείας και κύριων βρόγχων, βρογχιεκτασίες και επαναλαμβανόμενα επεισόδια λοιμώξεων κατώτερου αναπνευστικού [4].

Συνήθως τα εκκολπώματα τραχείας δεν προκαλούν συμπτώματα. Χρόνιος βήχας, επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του αναπνευστικού, συριγμός, δύσπνοια, δυσφωνία, δυσκολία στην τοποθέτηση τραχειοσωλήνα είναι συμπτώματα που έχουν συσχετιστεί βιβλιογραφικά με τα εκκολπώματα της τραχείας [5,6]. Η ασθενής μας δεν ήταν καπνίστρια και είχε γνωστό ιστο- ρικό διατατικής μυοκαρδιοπάθειας με το οποίο δεν αναφέρεται βιβλιογραφικά συσχέτιση.

Η αξονική τομογραφία αποτελεί την απεικονιστική εξέταση εκλογής για την ανάδειξη του εκκολπώματος της τραχείας και οι οβελιαίες ανασυνθέσεις αποδεικνύονται ιδιαίτερα χρήσιμες. Η αντιμετώπιση είναι συχνότερα συντηρητική ιδίως για ηλικιωμένους ασθενείς με χορήγηση αντιβιοτικών, βλεννολυτικών και αναπνευστική φυσιοθεραπεία. Η χειρουργική αποκατάσταση μπορεί να αποτελέσει επιλογή για νεότερους ασθενείς [1,5].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sota – Hurtado E. J, Penuela – Ruiz L, Rivera – Sanchez I , Torres – Jimenez J. Tracheal Diverticulum : A Review of the literature. Lung 2006; 184: 303-307
2. Goo Jm, ImJ ,Ahn J.M et al. Right paratracheal air cyst in the thoracic inlet: Clinical and radiologic significance. A. J. R. Am J. Roentgenol 1999; 173: 65-70
3. InfanteM ,Matravelli F , Valenie M et al. Tracheal diverticulum: A rare cause and consequence of chronic cough. Eur. J. Surg. 1994; 160: 315-316
4. RahalKarMD ,Lakhkar D. L , Joshi S.W , Gundawar

S. Tracheal diverticula. Report of 2 cases. Ind. J. Radiol.Imag. 2004; 14: 197 – 198

5. Stephen WaiteMD ,Ashu SharmaMD , Stephen MuchnickiMD.RightParatracheal Air Cyst / Tracheal Diverticulum. Applied Radiology 2003; 32C8

6. Dinner M , Ward R , Yun E. Case report: Ventilation difficulty secondary to tracheal diverticulum. Journal of cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2003, 17 : 355-356.

CASE REPORT**Tracheal diverticulum: A rare entity. A case report.**

Z. Antoniou, A. Tzannetaki, A. Chalazonitis

Radiology Department, “Alexandra” General Hospital, Athens, Greece

(Scientific Chronicles 2012;17(3):168-169)

ABSTRACT

An air filled paratracheal cyst is a rare radiological finding and several entities must be included in the differential diagnosis. A tracheal diverticulum is a rare cause of paratracheal air cyst and can be congenital or acquired. It is usually asymptomatic and needs no special treatment. We present a case of a 70 year old woman with tracheal diverticulum and a brief review of the literature.

Keywords: paratracheal air cyst, tracheal diroplasty.

Αδενοκαρκίνωμα ορθού με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου: περιγραφή περίπτωσης

Α. Ζήζη-Σερμπετζόγλου¹, Α. Μαρίνης², Ν.Τεπελένης¹, Μ. Βούλτσος², Β.Σαββαΐδου¹, Σ. Ρίζος²

¹ Παθολογοανατομικό Εργαστήριο και ² Α' Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

(Επιστημονικά Χρονικά 2012;17(3):170-172)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Άνδρας ηλικίας 70 χρονών προσήλθε στο νοσοκομείο μας με ιστορικό αλλαγής στις συνήθειες του εντέρου, διαλείπων μετεωρισμό και περιοδική αιμορραγία από το ορθό. Κατά την διερεύνηση του ασθενούς, η κολονοσκόπηση ανέδειξε πολυποειδές μόρφωμα στο μέσο τριτημόριο του ορθού. Ελήφθησαν βιοψίες που ανέδειξαν αδενοκαρκίνωμα του ορθού. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε χαμηλή πρόσθια εκτομή του ορθοσιγμοειδούς και το παρασκεύασμα στάλθηκε στο παθολογοανατομικό εργαστήριό. Η εξέταση του όγκου ανέδειξε ένα χαμηλής διαφοροποίησεως αδενοκαρκινώμα του ορθού αποτελούμενο σχεδόν εξ ολοκλήρου από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου. Η παραγωγή εξωκυτταρίου βλέννης έφτανε μέχρι το 75% του νεοπλάσματος. Το νεόπλασμα διηθούσε το περικολικό λίπος. Εντός των αγγείων ανευρέθηκαν πολλαπλά καρκινωμάτωδη έμβολα και οι 3 από τους 10 εξαιρεθέντες λεμφαδένες ήταν θετικοί για μεταστατικές εστίες. Αυτή είναι μια σπάνια περίπτωση αδενοκαρκινώματος του ορθού με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου με συχνότητα εντόπισης που αγγίζει το 1%.

Λέξεις ευρετηρίου: καρκίνος ορθού, κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αδενοκαρκίνωμα ορθού με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου αποτελεί υπότυπο του βλεννώδους αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου. Χαρακτηρίζεται από εκσεσημασμένη παραγωγή εξωκυτταρίου και ενδοκυτταρίου βλέννης σε ποσοστό μεγαλύτερο από 50%. Αντιπροσωπεύει το 1,1% του συνολού των καρκινωμάτων του παχέος εντέρου. Όπως έχει επιβεβαιωθεί από μια σειρά μελετών αποτελεί μια ξεχωριστή βιολογική οντότητα, με διαφορετική οδό καρκινογένεσης, πρόγνωσης και συσχέτισης με κλινικοπαθολογικούς παραμέτρους.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

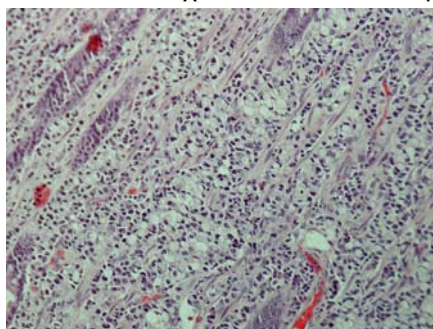
Άνδρας ηλικίας 70 χρονών προσήλθε στο νοσοκομείο μας με ιστορικό τριών μηνών από μη ειδικά συμπτώματα όπως πυρετός, υπογάστριο άλγος, αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου, τινεσμό και κάποια άλλα πιο σοβαρά συμπτώματα που περιλάμβαναν αιμορραγία και παρουσία βλέννης στα κόπρανα. Η κολονοσκόπηση που ακολούθησε ανέδειξε την παρουσία χωροκατακτητικής εξεργασίας στο μέσο τριτημόριο του ορθού. Η αξονική τομογραφία

κοιλίας και η ακτινογραφία θώρακος δεν ανέδειξαν τη παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η ιστολογική εξέταση των βιοψιών επιβεβαίωσε την ύπαρξη αδενοκαρκινώματος του ορθού. Λόγω, όμως, πάχυνσης του τοιχώματος του ορθού με θολερότητα του περικολικού λίπους και της παρουσίας λεμφαδένων περιορθικά από μαγνητική τομογραφία της πύελου που διενεργήθηκε για σταδιοποίηση, ο ασθενής υποβλήθηκε αρχικά σε βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας (40 cGy) και χημειοθεραπείας διάρκειας 20 ημερών και στη συνέχεια υποβλήθηκε σε χαμηλή πρόσθια εκτομή του ορθοσιγμοειδούς. Η παθολογοανατομική εξέταση του παρασκευάσματος σε πολλαπλές τομές παραφίνης οδήγησε στη διάγνωση χαμηλής διαφοροποίησεως αδενοκαρκινώματος του ορθού αποτελούμενο σχεδόν εξ ολοκλήρου από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου. Η παραγωγή εξωκυτταρίου βλέννης έφτανε μέχρι το 75% του νεοπλάσματος. Το νεόπλασμα καταλάμβανε τον βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο χιτώνα, διασπούσε το μυϊκό και διηθούσε το περικολικό λίπος. Τρεις από τους δέκα εξαιρεθέντες

λεμφαδένες ανευρέθησαν θετικοί για μεταστάσεις, ενώ εντοπίσθηκαν καρκινικά έμβολα στα περιοριστικά αγγειακά στελέχη. Ο ασθενής ακολούθως υποβλήθηκε σε συμπληρωματική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία.

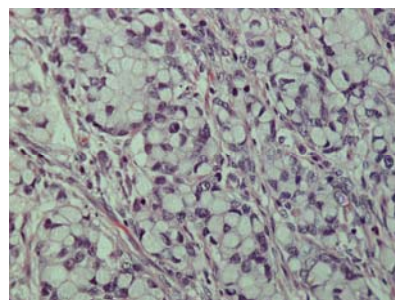
ΣΧΟΛΙΟ

Το αδενοκαρκίνωμα ορθού με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου σύμφωνα με την W.H.O. [1] ορίζεται ως το αδενοκαρκίνωμα που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% εξωκυτταρίου και κυρίως ενδοκυτταρίου βλέννης. Παρατηρείται πιο συχνά σε άτομα νεαρής ηλικίας (18 έως 29 ετών). Η εντόπισή του είναι συχνότερη στο δεξιό κόλο και τείνει να έχει μεγαλύτερη διάμετρο όγκου από τα υπόλοιπα αδενοκαρκινώματα [2]. Το πρωτοπαθές αδενοκαρκίνωμα με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου του ορθού όπως πρωτοπεριγράφηκε το 1951 στο κλασικό άρθρο από τους Laufman και Saphir είναι σπάνιο [3]. Η συχνότητα εντόπισής του αγγίζει μόλις το 1 %. Η ιστολογική του εικόνα είναι χαρακτηριστική και αποτελείται από κύτταρα με ενδοκυτταροπλασματική βλέννη και περιφερικά τοποθετημένους πυρήνες. Μπορεί να συνοδεύεται και από λίμνες εξωκυτταρίας βλέννης, χωρίς καρκινικά κύτταρα. Όταν εντοπίζεται στο κόλο και στο ορθό ανευρίσκεται συνήθως σε προχωρημένο στάδιο, γιατί αργεί να δώσει συμπτώματα [4]. Γι αυτό το λόγο αδενοκαρκινώματα που να περιορίζονται στον βλεννογόνο και στον υποβλεννογόνο είναι σπάνια. Στη βιβλιογραφία μόλις 26 τέτοιες περιπτώσεις έχουν παρουσιαστεί. Παραμένει ωστόσο ακόμα αδιευκρίνιστο πως προκύπτουν τα αδενοκαρκινώματα αυτά, αν ακολουθούν δηλαδή τις δύο κλασικές οδούς καρκινογένεσης, από την εξαλλαγή προϋπάρχοντος πολύποδα [5] ή με *de novo* ανάπτυξη. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί αδενοκαρκινώματα με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου χωρίς το αδενικό στοιχείο, στα οποία ανευρίσκονται μόνο



Σχήμα 1 Καρκίνωμα ορθού αποτελούμενο από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου (H&E, x200).

τα χαρακτηριστικά κύτταρα με την ενδοκυτταρία βλέννη, όπως επίσης έχουν αναφερθεί αδενοκαρκινώματα αυτού του τύπου χωρίς την παρουσία πολύποδα [6], πράγμα που συνηγορεί υπέρ της *de novo* ανάπτυξης. Σε αρκετές μελέτες έχει μελετηθεί η σχέση τους με γενετικούς παράγοντες και κληρονομικά σύνδρομα. Επειδή τα αδενοκαρκινώματα αυτά εντοπίζονται κυρίως στο δεξιό κόλο, είναι πολυεστιακά και έχουν ειδικούς ιστολογικούς χαρακτήρες υπάρχει συσχέτιση με καρκινικά σύνδρομα όπως το hereditary non polyposis cancer [7]. Η ανάλυση των γονιδίων MLH1 και MSH2 έδειξε ότι τα αδενοκαρκινώματα αυτά είναι θετικά στο MSH2 και αρνητικά για MLH1. Εξετάστηκαν επίσης και για μικροδορυφορική αστάθεια, η οποία εντοπίζεται στο 30% των περιπτώσεων [8]. Σε ορισμένες επίσης περιπτώσεις βρέθηκε να συνοδεύονται από καρκινικά κύτταρα στο περιφερικό αίμα, όπως συμβαίνει σε διάφορους καρκίνους, όπως το λοβιακό καρκίνωμα του μαστού [9]. Βρέθηκε επίσης ότι και τα γονίδια K-ras και p53 παρουσιάζουν μετάλλαξη [10] σε αυτού του τύπου τα καρκινώματα. Πάντως η συχνότητα μετάλλαξης του K-ras στα αδενοκαρκινώματα με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου είναι σημαντικά χαμηλότερη απ ό τι στα αδενοκαρκινώματα ανώτερης και μέσης διαφοροποίησης [11]. Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι τα αδενοκαρκινώματα με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου πιθανόν να έχουν διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο από τα υπόλοιπα αδενοκαρκινώματα. Λάθη στη μεταγραφή του DNA φαίνονται να εμπλέκονται στην οδό καρκινογένεσής τους. Έχει αναφερθεί επίσης και η συσχέτισή τους με σύγχρονους όγκους καλής και μέσης διαφοροποίησης και με τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου σε ποσοστό 14%. Συχνότερα συνοδεύονται με ελκώδη κολίτιδα [12] και λιγότερο συχνά με νόσο Crohn [13]. Στην βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί ελάχιστες τέτοιες περιπτώσεις.



Σχήμα 2 Καρκίνωμα ορθού αποτελούμενο από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου (H&E, x400).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. F. T. Bosman, F. Carneiro, R. H. Hruban and N. D. Theise. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Pathology and Genetics. 4th ed, Lyon, IARC, 2010:134-40.
2. Zivković V, Katić V, Dordević B, Krstić M, Pejović S, Petrović A. Clinico-pathological characteristics of colonic carcinoma in relation to localization and histologic type. *Vojnosanit Pregl.* 2007 Dec; 64(12):827-31.
3. Leopoldo S, Lorena B, Cinzia A, Gabriella DC, Angela Luciana B, Renato C, Antonio M, Carlo S, Cristina P, Stefano C, Maurizio T, Luigi R, Cesare B. Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features. *Ann Surg Oncol.* 2008 May; 15(5):1429-39.
4. Song W, Wu SJ, He YL, Cai SR, Zhang CH, Zhang XH, Zhan WH. Clinicopathologic features and survival of patients with colorectal mucinous, signet-ring cell or non-mucinous adenocarcinoma. *Chin Med J (Engl).* 2009 Jul 5; 122(13):1486-91.
5. Sun Hyung Kang, Woo Suk Chung, Chang Lim Hyun, Hee Seok Moon, Eaum Seok Lee, Seok Hyun Kim, Jae Kyu Sung, Byung Seok Lee, Hyun Yong Jeong. A Rare Case of a Signet Ring Cell Carcinoma of the Colon Mimicking a Juvenile Polyp. *Gut Liver.* 2012 January; 6(1): 129–131.
6. Hae Jung Kim, Min Kwan Kang, Hee Suk Lee, Do Sun Kim, Du Han Lee. Signet Ring Cell Carcinoma Arising from a Solitary Juvenile Polyp in the Colon. *J Korean Soc Coloproctology.* 2010 October; 26(5): 365–367.
7. Hsien-Lin Sim, Kok-Yang Tan, Pak-Leng Poon, Anton Cheng. Primary rectal signet ring cell carcinoma with peritoneal dissemination and gastric secondaries. *World J Gastroenterol.* 2008 April 7; 14(13): 2118–2120.
8. Joanne Young, Lisa A. Simms, Kelli G. Biden, Coral Wynter, Vicki Whitehall, Rozemary Karamatic, Jill George, Jack Goldblatt, Ian Walpole, Sally-Anne Robin, Michael M. Borten, Russell Stitz, Jeffrey Searle, Diane McKeone, Leigh Fraser, David R. Purdie, Kay Podger, Rachael Price, Ron Buttenshaw, Michael D. Walsh, Melissa Barker, Barbara A. Leggett, Jeremy R. Jass. Features of Colorectal Cancers with High-Level Microsatellite Instability Occurring in Familial and Sporadic Settings: Parallel Pathways of Tumorigenesis. *Am J Pathol.* 2001 December; 159(6): 2107–2116.
9. Misawa R, Kobayashi M, Ito M, Kato M, Uchikawa Y, Takagi S. Primary colonic signet ring cell carcinoma presenting carcinocythemia: an autopsy case. *Case Rep Gastroenterol.* 2008 Sep 30; 2(3):301-7.
10. Sameer AS, Chowdhri NA, Abdullah S, Shah ZA, Siddiqi MA. Mutation pattern of K-ras gene in colorectal cancer patients of Kashmir: a report. *Indian J Cancer.* 2009 Jul-Sep; 46(3):219-25.
11. Haigis KM, Kendall KR, Wang Y, Cheung A, Haigis MC, Glickman JN, Niwa-Kawakita M, Sweet-Cordero A, Sebolt-Leopold J, Shannon KM, Settleman J, Giovannini M, Jacks T. Differential effects of oncogenic K-Ras and N-Ras on proliferation, differentiation and tumor progression in the colon. *Nat Genet.* 2008 May; 40(5):600-8.
12. Psathakis D, Schiedeck TH, Krug F, Oevermann E, Kujath P, Bruch HP. Ordinary colorectal adenocarcinoma vs. primary colorectal signet-ring cell carcinoma: study matched for age, gender, grade, and stage. *Dis Colon Rectum.* 1999 Dec; 42(12):1618-25.
13. Anthony T, George R, Rodriguez-Bigas M, Petrelli NJ. Primary signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg Oncol.* 1996 Jul; 3(4):344-8.

CASE REPORT

Signet-ring cell adenocarcinoma of the rectum: a case report

Zizi-Serbetzoglou A¹, Marinis A², Tepelenis N¹, Voultsos M², Savaidou B¹, Rizos S²

¹ Pathology Department, ² First Department of Surgery, «Tzaneion» General Hospital, Piraeus, Greece

(Scientific Chronicles 2012;17(3): 170-172)

ABSTRACT

A 70 year old Caucasian male was admitted to our emergency ward with a three month history of change in bowel habits, occasional abdominal bloating and intermitted anal bleeding. Colonoscopy revealed a polypoid tumor in the middle third of the rectum. A biopsy was obtained and the pathology report showed a mucinous adenocarcinoma with signet ring cells and mucous pooling. The patient underwent a very low anterior resection. The microscopic description revealed an adenocarcinoma composed mainly of signet ring cells with a high level of mucin production along with mucin pool formation. Additionally, invasion into the perirectal fat and carcinomatous emboli in perirectal vascular spaces were demonstrated. Most importantly, 3 out of 10 lymph nodes were positive for metastatic disease. This is a rare case of rectal signet-ring cell adenocarcinoma with a reported incidence of less than 1% of all colon cancers.

Keywords: Rectal cancer, signet ring cells.

Επίσχεση ούρων σε γυναίκα οφειλόμενη σε καλοήγη όγκο του κυστικού αυχένα: Μια σπάνια περίπτωση θηλωματώδους κυστίτιδας

Κ. Σταματίου, Μ. Ολυμπίτης.

Ουρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

(Επιστημονικά Χρονικά 2012;17(3): 173-174)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ασθενής 56 ετών γυναίκα παραπέμφθηκε στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου μας με επίσχεση ούρων. Ανέφερε δυσουρία για περισσότερο από 1 μήνα. Στην κλινική εξέταση το έξω στόμιο της ουρήθρας αποφράσσονταν από μαλακό αιμορραγικό ιστό ο οποίος αφαιρέθηκε χειρουργικά. Το υπερηχογράφημα δεν έδειξε υδρονέφρωση ή πάχυνση του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης ενώ η τελευταία κενώθηκε πλήρως μετά την ούρηση. Στην κυστεοσκόπηση ελέγχου διαπιστώθηκε η παρουσία εξωφυτικής βλάβης στον αυχένα της ουροδόχου κύστης. Η ασθενής υποβλήθηκε σε διουρηθρική εκτομή του όγκου. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε θηλωματώδη κυστίτιδα. Ένα μήνα μετά τη διάγνωση η θεραπεία είχε άριστο αποτέλεσμα στην ανακούφιση από τα συμπτώματα. Το ως άνω αναφερόμενο, είναι το πρώτο περιστατικό θηλωματώδους κυστίτιδας που παρουσιάζεται με επίσχεση ούρων στην ελληνική βιβλιογραφία.

Λέξεις ευρετηρίου: θηλωματώδης κυστίτιδα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επιδημιολογία της επίσχεσης των ούρων στις γυναίκες δεν έχει διευκρινιστεί επαρκώς. Υπάρχουν πολυάριθμα αίτια που κατηγοριοποιούνται ευρέως σε φλεγμονώδη, φαρμακογενή, νευρογενή, ανατομικά, μυοπαθητικά και λειτουργικά. Σε αντίθεση με την επίσχεση των ούρων στους άνδρες τα αμιγώς αποφρακτικά αίτια είναι σπάνια []. Η αρχική διαχείριση περιλαμβάνει την κένωση της ουροδόχου κύστης (εάν η γυναίκα είναι συμπτωματική ή σε κίνδυνο επιπλοκών) και τη διόρθωση των πιθανών αιτίων. Η διερεύνηση πρέπει να επικεντρώνεται στον εντοπισμό της υποκείμενης παθοφυσιολογίας ή του αναστρέψιμου παράγοντα που προκαλεί την επίσχεση και βασίζεται στο λεπτομερές ιστορικό, τη γενική και γυναικολογική εξέταση την ανάλυση ούρων και το υπερηχογράφημα. Η κυστεοσκόπηση και ο ουροδυναμικός έλεγχος μπορεί να απαιτούνται σε ειδικές περιπτώσεις [1].

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Ασθενής 56 ετών γυναίκα παραπέμφθηκε στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου μας με

επίσχεση ούρων. Ανέφερε ήπια δυσουρία για περισσότερο από 1 μήνα και ιστορικό καθετηριασμού στα πλαίσια νοσηλείας για χειρουργική επέμβαση του πεπτικού. Πρόσφατο ιστορικό ουρολοιμώξεων δεν αναφέρθηκε. Στην κλινική εξέταση το έξω στόμιο της ουρήθρας αποφράσσονταν από μαλακό αιμορραγικό ιστό ο οποίος αφαιρέθηκε χειρουργικά. Το υπερηχογράφημα δεν έδειξε υδρονέφρωση ή πάχυνση του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης ενώ η τελευταία κενώθηκε πλήρως μετά την ούρηση. Στην κυστεοσκόπηση ελέγχου διαπιστώθηκε η παρουσία υπολειπόμενης εξωφυτικής βλάβης που εξορμάται από τον αυχένα της ουροδόχου κύστης. Η ασθενής υποβλήθηκε σε διουρηθρική εκτομή του όγκου. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε θηλωματώδη κυστίτιδα.

ΣΧΟΛΙΟ

Η θηλωματώδης κυστίτιδα είναι αντιδραστικού τύπου βλάβη του ουροθηλίου που εμφανίζεται μετά από χειρουργείο της κύστης, χειρισμούς ή καθετηριασμούς. Μπορεί επίσης να οφείλεται σε

κυστεο-εντερικό συρίγγιο λόγω εκκολπωματίτιδας ή καρκίνου του σιγμοειδούς αλλά και σε υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις. Περιγράφεται και ως πολυποειδής κυστίτιδα και αναπτύσσεται σε συγκεκριμένες θέσεις της κύστης: οι βλάβες από το άκρο του καθετήρα αναπτύσσονται στο άνω τμήμα του οπισθίου τοιχώματος, οι βλάβες του κυστεο-εντερικού συρίγγιου στο οπισθοπλάγιο τοίχωμα και ιδιαίτερα μάλιστα στο αριστερό πλάγιο ενώ οι βλάβες, από χειρουργείο χειρισμούς της κύστης ή υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις εντοπίζονται στον αυχένα []. Οι βλάβες είναι πολλαπλές με ευρεία βάση και φυσαλιδώδη ή οιδηματώδη υφή. Οι πολυποειδείς αυτοί σχηματισμοί έχουν λεπτές θηλές που καλύπτονται από φυσιολογικό ή υπερπλαστικό ουροθήλιο. Ωστόσο, μπορεί να είναι μονήρης εξωφυτικού τύπου με σχετικά λεπτή βάση και ευρύτερες θηλές. Το ουροθήλιο είναι λεπτότερο αλλά χωρίς ατυπία. Τόσο στη μια όσο και στην άλλη περίπτωση η επιφανειακή στιβάδα είναι ακέραια και το στρώμα μπορεί να είναι οιδηματώδες ή σπανιότερα ινώδες. Εκτός από το στρώμα και τα αιμοφόρα αγγεία μπορεί να έχουν αλλοιώσεις χρόνιας φλεγμονής.

Στην πραγματικότητα, ο όρος θηλωματώδης κυστίτιδα αφορά τις βλάβες του πρώτου τύπου και πολυποειδική κυστίτιδα του δεύτερου. Όχι σπάνια οι βλάβες αυτές μπορεί να συγχέονται με θήλωμα ιδιαίτερα μάλιστα όταν απουσιάζει το ιστορικό πρόσφατου καθετηριασμού ή υποτροπιάζουσας ουρολοιμώξης []. Η παθοφυσιολογία αυτών των βλαβών δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, καθώς όμως παρατηρούνται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις (σηπτικές ή άσηπτες) θεωρείται ότι σχετίζονται με μεταπλαστικές αλλαγές του ουροθηλίου που τις απαρτίζει ή που τις περιβάλλει. Η πιο σημαντική διαφορική διάγνωση θηλωματώδους κυστίτιδας είναι το θηλώδες καρκίνωμα του μεταβατικού επιθηλίου καθώς οι λεπτές θηλές της πρώτης δύσκολα διακρίνονται από το καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης όταν το ουροθήλιο είναι υπερπλαστικό. Αντίθετα, η πολυποειδική κυστίτιδα στις περισσότερες περιπτώσεις διακρίνεται ευχερέστερα από το θηλώδες καρκίνωμα του μεταβατικού επιθηλίου. Κλειδί για την διάγνωση αποτελεί το ιστορικό σε συνδυασμό με την παθολογοανατομική εξέταση (). Αξιοσημείωτα στην περίπτωση.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mevcha A, Drake M. Etiology and management of urinary retention in women. *Indian J Urol.* 2010;26(2):230–235.
2. Hameed O, Humphrey PA. Pseudoneoplastic mimics of prostate and bladder carcinomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(3):427-43.
3. Cheng L, Bostwick DG. Overdiagnosis of bladder carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol.* 2008;30(5):261-4.
4. Buck EG. Polypoid cystitis mimicking transitional cell carcinoma. *J Urol.* 1984;131(5):963

CASE REPORT

Urinary retention due to benign tumor of the bladder neck in a woman; A rare case of papillary cystitis

K.Stamatiou, M. Olympitis

Urology Department, Tzaneio General Hospital, Piraeus, Greece

(Scientific Chronicles 2012;17(3): 173-174)

ABSTRACT

A 56-year-old woman patient was referred to the out patient department of our hospital presenting with urinary retention. She reported dysuria for more than one month. Upon clinical examination the external orifice of the urethra was obstructed by a hemorrhagic soft tissue, which was surgically removed. Ultrasonography didn't revealed hydronephrosis or thickening of the bladder wall. Cystoscopic examination revealed a papillary lesion on the bladder neck. Patient underwent transurethral resection of the bladder tumor. Pathological examination of transurethral punch biopsy diagnosed papillary cystitis. One month after diagnosis, treatment resulted in an excellent relief of symptoms. To our knowledge, this is the first case of papillary cystitis presenting with urinary retention reported in the Greek literature

Keywords: papillary cystitis

V. ΒΡΑΧΕΙΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΕΙΣ

Κ. Τζιρογιάννης,

Παθολόγος, Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

(Επιστημονικά Χρονικά 2012;17(3): 175-177)

Η από του στόματος αγωγή για τα ινομυώματα φαίνεται πολλά υποσχόμενη σύμφωνα με τα πρώιμα αποτελέσματα μελετών.

Η ulipristal acetate αποτελεί τροποποιητή (modulator) των υποδοχέων προγεστερόνης που βρίσκεται στο στάδιο των κλινικών μελετών για την θεραπεία της υπερμηνορροίας αποτόκου ινομυωμάτων.

Σε δύο πρόσφατες μελέτες φάσης III η καινούργια από του στόματος θεραπεία απεδείχθη περισσότερο αποτελεσματική από την εικονική θεραπεία (n=242) ενώ η αποτελεσματικότητα της ήταν συγκρίσιμη με εκείνη της μοναδικής σήμερα υπάρχουσας φαρμακευτικής αγωγής (μηνιαίες ενέσεις αγωνιστή GRH, n=303).

Οι συμμετέχουσες ασθενείς και στις δύο μελέτες εμφάνιζαν συμπτώματα από την ύπαρξη ινομυωμάτων και είχαν προγραμματιστεί για χειρουργική αφαίρεση. Τρίμηνη θεραπεία με από του στόματος ulipristal acetate σε δόση 5 ή 10 mg ημερησίως ήταν αποτελεσματική στον έλεγχο της αιμορραγίας σε ποσοστό > 90% των ασθενών και στις δύο μελέτες ενώ 75% των γυναικών που συμμετείχαν ανέφεραν ταχεία επέλευση αμηνόρροιας. Η leuprolide acetate ήταν εξίσου αποτελεσματική στον έλεγχο των αιμορραγιών με βραδύτερη όμως δράση όσον αφορά την επίτευξη αμηνόρροιας.

Και οι δύο φαρμακευτικές αγωγές προκάλεσαν συρρίκνωση των ινομυωμάτων και της μήτρας και ήταν εξίσου αποτελεσματικές στην αύξηση των τιμών του αιματοκρίτη. Η ulipristal ανεξαρτήτως δόσεως προκάλεσε σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εξάψεων σε σχέση με την leuprolide.

Το 50% των γυναικών που συμμετείχαν στις δύο μελέτες υπεβλήθηκε τελικά σε χειρουργική επέμβαση γεγονός που δεν επέτρεψε στους ερευνητές να εξακριβώσουν αν η ulipristal είναι αποτελεσματική στην αποφυγή της χειρουργικής εκτομής ή αν την καθιστά ασφαλέστερη.

Όπως και οι λοιποί τροποποιητές των υποδοχέων προγεστερόνης η ulipristal προκαλεί καλά χαρακτηρισμένες ιστολογικές αλλαγές στο ενδομήτριο των οποίων η σημασία και εξέλιξη δεν είναι πλήρως γνωστές αν και φαίνονται, τουλάχιστον μέχρι τώρα, καλοήθεις. Τα βιοπτικά παρασκευάσματα από γυναίκες από τις προηγούμενες δύο μελέτες οι οποίες δεν υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση παρέχουν ενδείξεις ότι οι παραπάνω ενδομητρικές αλλαγές είναι μάλλον προσωρινές γεγονός που καθιστά εφικτή και ασφαλή την φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της υπερμηνορροίας λόγω ινομυωμάτων στο μέλλον. Οι ερευνητές και από τις δύο μελέτες καταλήγουν ότι χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες μακρού χρόνου παρακολούθησης στο σημείο αυτό. Τονίζεται επίσης τέλος ότι οι γυναίκες ασθενείς και στις δύο μελέτες ήταν Καυκάσιες και με κατά τι χαμηλότερο σωματικό βάρος από την πλειοψηφία των γυναικών που προσέρχονται σε νοσοκομεία ή εξωτερικά ιατρεία με μητρορραγίες που οφείλονται στην παρουσία ινομυωμάτων..

N Engl J Med 2012;366:409-420

N Engl J Med 2012;366:421-432

2. Μη σαφή συμπεράσματα από την εφαρμογή συστημάτων ηλεκτρονικής συνταγογράφησης

Τα ηλεκτρονικά συστήματα συνταγογράφησης είναι εξαιρετικά διαδεδομένα αν και οι αποδείξεις ότι η εφαρμογή τους αποτρέπει λάθη είναι αποσπασματικές. Όταν η ηλεκτρονική συνταγογράφηση εφαρμόστηκε σε επιλεγμένες πτέρυγες δύο νοσοκομείων στην Αυστραλία ο ολικός αριθμός των λαθών συνταγογράφησης μειώθηκε σημαντικά και το μεγαλύτερο μέρος από την παρατηρούμενη βελτίωση οφειλόταν στον περιορισμό των δυσανάγνωστων, ασαφών, ατελών και παρανόμων συνταγών. Τα ηλεκτρονικά συστήματα συνταγογράφησης είχαν πολύ μικρότερη επίδραση στα ιατρικά λάθη συνταγογράφησης όπως η συνταγογράφηση λάθος φαρμάκου ή λάθος δόσεως. Για παράδειγμα στο πρώτο νοσοκομείο στο οποίο εφαρμόστηκε η ηλεκτρονική συνταγογράφηση καταγράφηκαν από τους φαρμακοποιούς 1.36 (95% CI 1,08-1.64) ιατρικά λάθη συνταγογράφησης ανά εισαγωγή πριν την εφαρμογή της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης και 1.65 ιατρικά λάθη μετά την εφαρμογή (95% CI 1.28-2.01) γεγονός που ανακλά σαφή τάση μη βελτίωσης (δεδομένου ότι σαν κοντρόλ χρησιμοποιήθηκαν 3 πτέρυγες με τον κλασικό τρόπο συνταγογράφησης στο ίδιο νοσοκομείο). Η ανάλυση των συνολικών δεδομένων και από τα δύο νοσοκομεία κατέδειξε ότι η εφαρμογή της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης μείωσε συνολικά τα σοβαρά λάθη συνταγογράφησης (από 0.25 ανά εισαγωγή σε 0.14 ανά εισαγωγή επί συνόλου 3

πτερύγων στις οποίες εφαρμόστηκε η ηλεκτρονική συνταγογράφηση, $P=0.0002$, ενώ για τις 3 πτέρυγες ελέγχου από 0.30 ανά εισαγωγή σε 0.25 ανά εισαγωγή, $P=0.4$).

Τα δύο νοσοκομεία εφάρμοσαν διαφορετικά εμπορικά συστήματα ηλεκτρονικής συνταγογράφησης με περιορισμένη δυνατότητα θεωρητικής υποστήριξης για την αποφυγή λαθών. Τα σχετιζόμενα με μη εξοικείωση με το σύστημα λάθη ήταν συχνά και στα δύο νοσοκομεία (0.57/εισαγωγή) και συνολικά απετέλεσαν το 1/3 του συνόλου των λαθών συνταγογράφησης που καταγράφηκαν μετά την αλλαγή.

Τα οφειλόμενα στην λειτουργικότητα και/ή στον σχεδιασμό των συστημάτων ηλεκτρονικής συνταγογράφησης λάθη μπορεί να καλύπτουν πιθανή μείωση στα ιατρικά λάθη συνταγογράφησης αναφέρουν στα σχόλια τους οι ερευνητές της μελέτης. Ελάχιστον αλλαγές στα ηλεκτρονικά συστήματα όπως η ιεράρχηση των συνταγογραφούμενων φαρμάκων με βάση την καταλληλότητα ανά περίπτωση θα μπορούσαν να βοηθήσουν σημαντικά στην απαλοιφή των περισσότερων κοινών λαθών. Η καλύτερη εκπαίδευση των γιατρών, η παροχή και θεωρητικής ιατρικής βοήθειας, και η συνεχής αξιολόγηση και τελειοποίηση των ηλεκτρονικών συστημάτων μπορούν όλα να βοηθήσουν επίσης σημαντικά καταλήγουν.

PloS Med 2012;9(1):e1001164

3. Οι φωτογραφίες ενθαρρύνουν τα παιδιά σχολικής ηλικίας ώστε να καταναλώνουν περισσότερα λαχανικά

Η τοποθέτηση φωτογραφιών λαχανικών στις καφετέριες και στους δίσκους σερβιρίσματος φαίνεται να αποτελεί φτηνό, πρακτικό και αποτελεσματικό τρόπο για την αύξηση κατανάλωσης λαχανικών από παιδιά σχολικής ηλικίας. Το παραπάνω διεπιστώθη για πρώτη φορά σε δημοτικό σχολείο των ΗΠΑ όπου η τοποθέτηση φωτογραφιών συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση στην κατανάλωση καρότων και πράσινων φασολιών κατά τη διάρκεια ενός μόνο γεύματος σε σχέση με αντίστοιχο γεύμα χωρίς "φωτογραφικά βοηθήματα".

Το παραπάνω "φωτογραφικό" πείραμα στοίχισε μόλις 3 δολάρια ΗΠΑ (2.3 ευρώ) ανά 100 δίσκους. Την μέρα του πειράματος 15% των μαθητών (96/647) κατανάλωσε πράσινα φασόλια και 37% (238/647) καρότα σε σχέση με το 6% (42/666) και

12% της ομάδας κοντρόλ ($P=0.001$ και για τις δύο κατηγορίες λαχανικών). Μετά το πέρας του γεύματος υπολογίστηκε η συνολική κατανάλωση λαχανικών από τους μαθητές με ζύγιση των υπολειμμάτων (συμπεριλαμβανομένων και εκείνων στο πάτωμα!!) και ευρέθη ότι η κατανάλωση λαχανικών ήταν κατά 6 γραμ αυξημένη στην υπό εξέταση ομάδα σε σχέση με την ομάδα κοντρόλ (95% CI 6.3-6.5).

Το υπουργείο υγείας των ΗΠΑ αποστέλλει συχνά εγκυκλίους στα σχολεία ώστε να αυξηθεί η κατανάλωση λαχανικών από τους μαθητές και η παραπάνω απλή και πρακτική παρέμβαση χρήζει περαιτέρω μελέτης δηλώνουν οι ερευνητές..

JAMA 2012; doi:10.1001/JAMA.2012.170

4. Τα δεδομένα από τους εμβολιασμούς για τους ροτα.ι.ους είναι ενθαρρυντικά στις ΗΠΑ

Τα εμβόλια για τους ροτα.ι.ους έχουν στο παρελθόν εγείρει πολλά ερωτηματικά σε σχέση με την ασφάλεια τους δεδομένου ότι το πρώτο εμβόλιο συνοδευόταν με επεισόδια εγκολεασμού σε νεογνά και για τον λόγο αυτό αποσύρθηκε από την κυκλοφορία το 1999. Τα νεώτερα εμβόλια θεωρούνται γενικά ασφαλή και επιπλέον αποδείξεις για αυτό προέκυψαν από τα αποτελέσματα μελέτης επανεξέτασης της ασφάλειας του πενταδύναμου RV5 εμβολίου που συστήνεται για νεογνά στις ΗΠΑ.

Οι ερευνητές στην παραπάνω μελέτη δεν διαπίστωσαν αυξημένο κίνδυνου εγκολεασμού σε νεογνά που εμβολιάστηκαν με το RV 5 εμβόλιο και οι παρατηρήσεις τους στηρίχτηκαν σε δεδομένα από 800.000 εμβολιασμούς μεταξύ των ετών 2006 και 2010. Επιβεβαιωτική ανάλυση κατέδειξε επίσης ότι η επίπτωση του εγκολεασμού σε εμβολιασμένα νεογνά ήταν παρόμοια με εκείνη για την πενταετία πριν την εισαγωγή του RV5 εμβολίου (παρατηρηθέντες εγκολεασμοί μετά εμβολιασμό

21 και πριν την εισαγωγή του RV 5 εμβολίου 20.9, τυποποιημένη αναλογία επίπτωσης 1.01, 95% CI 0.62-1.54).

Καμία ανάλυση δεν είναι τελεία δηλώνουν οι ερευνητές αλλά είναι πεπεισμένοι ότι ο κίνδυνος εγκολεασμού μετά εμβολιασμό με το RV 5 πολυδύναμο εμβόλιο είναι εξαιρετικά χαμηλός. Η σοβαρή λοίμωξη από ροτα.ι.ους μπορεί να αποβεί θανατηφόρα και η συχνότητα των λοιμώξεων μειούται σταθερά από την εισαγωγή του εμβολίου. Το ποσοστό των νεογνών που εμβολιάστηκαν το 2009 ήταν κατά τι χαμηλότερο από το 75% των νεογνών που θα μπορούσαν να εμβολιαστούν. Το παραπάνω ποσοστό σίγουρα θα πρέπει να αυξηθεί καταλήγουν οι ερευνητές ιδιαίτερα μετά και την επιβεβαίωση για την ασφάλεια του πενταδύναμου εμβολίου..

JAMA 2012;307:598-604

5. Η θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού αυξάνει με την μεγαλύτερη ηλικία κατά τη διάγνωση της νόσου

Συμφώνα με πρόσφατη μελέτη που συμπεριέλαβε 1000 μεθεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με δυνητικά ιάσιμο καρκίνου του μαστού ο κίνδυνος θανάτου από τη νόσο είναι αυξημένος όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία των ασθενών γυναικών κατά την διάγνωση.

Η αθροιστική πενταετής θνησιμότητα του καρκίνου του μαστού ήταν 5.7% για γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 65 ετών, 6.3% για γυναίκες ηλικίας 65-74 ετών και 8.3% για γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών. Η παραπάνω διαφορά στην θνησιμότητα δεν εξηγείτο επίσης πλήρως από τις παρατηρούμενες διαφορές στα επιμέρους χαρακτηριστικά των όγκων και στις διαφορετικές θεραπείες. Μετά από πλήρη εξουδετέρωση όλων των πιθανών συγχρητικών παραγόντων οι γυναίκες ηλικίας άνω των 75 ετών κατά την διάγνωση παρουσίαζαν 63% μεγαλύτερη πιθανότητα να πεθάνουν από καρκίνο του μαστού σε σχέση με τις γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 65 ετών (αναλογία κινδύνου 1.63, 95% CI 1.23-2.16). Όλες οι συμμετέχουσες ασθενείς είχαν όγκους θετικούς για ορμονικούς υποδοχείς.

Όπως είναι αναμενόμενο η συνολική θνησιμότητα από όλες τις αιτίες είναι υψηλότερη σε μεγαλύτερες ηλικιακά γυναίκες και τελικά ο καρκίνος του μαστού ευθύνεται μόνο για το 1/3 των θανάτων γυναικών ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών κατά την διάγνωση της νόσου. Σε γυναίκες μικρότερης ηλικίας ο καρκίνος του μαστού ευθύνεται για πολύ μεγαλύτερο ποσοστό των συνολικών θανάτων και αυτό έχει οδηγήσει στην ψευδή γενική εντύπωση ότι ο καρκίνος του μαστού είναι λιγότερο επικίνδυνος σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας σχολιάζουν οι ερευνητές. Δηλώνουν επίσης ότι, με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης τους, η μεγαλύτερη ηλικία κατά την διάγνωση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θάνατο από καρκίνο του μαστού. Καταλήγουν δε ότι χρειάζεται περισσότερη ερεύνα για να εξηγηθεί το παραπάνω.

JAMA 2012; 307:590-597

VI. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Κατευθυντήριες οδηγίες για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II: Η διαχρονική διαδρομή και οι ενδιαφέρουσες αλλαγές..

Δρ. Ανδρέας Μελιδώνης

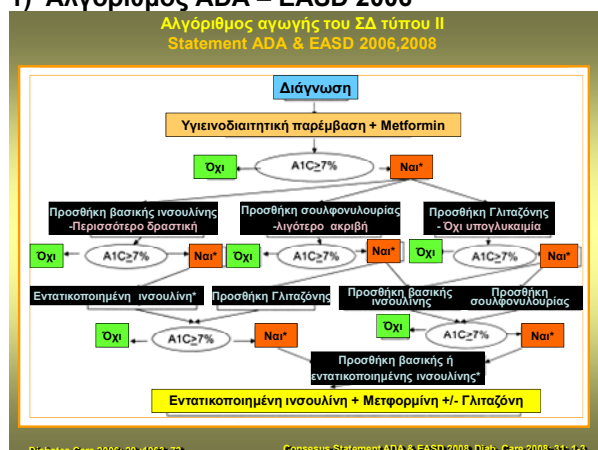
Συντονιστής Διευθυντής, Α'Π & Διαβητολογικού Κέντρου ΓΝΠ «Τζάνειο» - Πρόεδρος ΕΔΕ

(Επιστημονικά Χρονικά 2012;17(3): 178-181)

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει ευρύτερα αποδεκτό (από τα μέλη της ιατρικής κοινότητας) ότι η ιατρική βασισμένη σε δεδομένα και ενδείξεις (evidence based medicine) είναι η ορθή ιατρική που προσδιορίζει και προσανατολίζει την κλινική μας πράξη. Κατά συνέπεια, οι κατευθυντήριες οδηγίες που βασίζονται στην εκτίμηση αυτών των δεδομένων διαμορφώνουν ένα πλαίσιο ασφάλειας – σύγχρονης προσέγγισης και ορθής δράσης για την καθημερινή ιατρική και πρακτική.

Στον χώρο του σακχαρώδους διαβήτη από το 2006 πράττουμε και δρούμε στον αστερισμό των αλγόριθμων αντιδιαβητικής αγωγής.

1) Αλγόριθμος ADA – EASD 2006



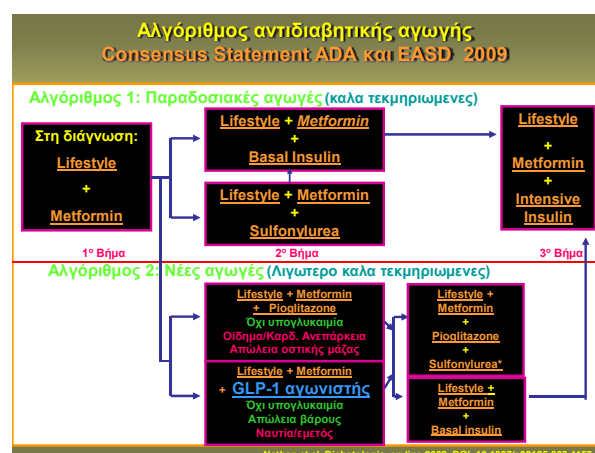
Το 2006, η ADA σε συνεργασία με την EASD, δύο κορυφαία, δηλαδή, επιστημονικά όργανα συγκρότησαν επιτροπή ειδικών η οποία αφού εξέτασε δεδομένα και στοιχεία κυρίως από προοπτικές, τυχαίοποιημένες μελέτες και μεταανάλυσεις, εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες (Guidelines) για την αντιδιαβητική αγωγή. Οι κατευθυντήριες οδηγίες είναι οι πρώτες δημοσιευμένες οδηγίες για το διαβήτη που προκύπτουν ως αποτέλεσμα συνεργασίας μεγάλων επιστημονικών εταιρειών.

Συμπερασματικά, τα σημαντικά στοιχεία που χαρακτηρίζουν τον αλγόριθμο ADA – EASD 2006 – 2008 είναι:

- Η χορήγηση μετφορμίνης άμεσα μετά την διάγνωση
- Οι πολλές εναλλακτικές προτάσεις του 2ου θεραπευτικού βήματος
- Η ένταξη στο 2ο βήμα του αλγόριθμου της βασικής ινσουλίνης (προσθήκη στην μετφορμίνη). Για πρώτη φορά σε επίσημη οδηγία, η ινσουλίνη συστήνεται τόσο γρήγορα στους διαβητικούς τύπου II.
- Η εξαιρετικά σαφής θέση ότι η μη επίτευξη του

γλυκαιμικού στόχου $A1C < 7\%$ επιβάλλει άμεσα εντατικοποίηση αγωγή και μετάβαση σε επόμενο βήμα στον θεραπευτικό αλγόριθμο.

2) Ο Αλγόριθμος ADA – EASD 2009



Χαρακτηριστικά στοιχεία του νέου αλγόριθμου

Α) Διάκριση των θεραπειών μετά το 1ο βήμα (που είναι παρόμοιο με τον παλαιό αλγόριθμο) στην σειρά των καλά τεκμηριωμένων παραδοσιακών αγωγών και στη σειρά των λιγότερων τεκμηριωμένων νέων αγωγών.

Β) Η αξιοσημείωτα θετική αξιολόγηση των σουλφονουριδίων και επικύρωση της θέσης τους στο β' βήμα (των επικυρωμένων αγωγών) του θεραπευτικού αλγόριθμου.

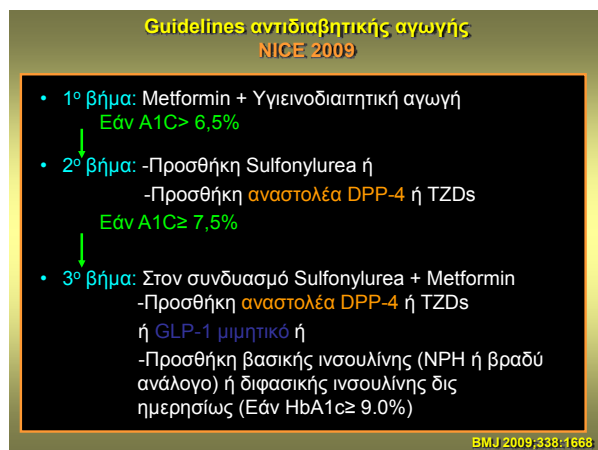
Γ) Η απορριπτική στάση της επιτροπής προς την ροζγλιταζόνη (τίθεται εκτός αλγόριθμου) και η θετική αξιολόγηση της πιογλιταζόνης. Φαίνεται από την επιτροπή να υιοθετείται λογική drug effect και όχι class effect για τις TZDs.

Δ) Η ένταξη της εξενατίδης στο β' βήμα του (έστω μη καλά τεκμηριωμένου) θεραπευτικού αλγόριθμου.

Ε) Η σαφώς επιφυλακτική στάση απέναντι στους αναστολείς DPP-IV και η μη ένταξή τους στον αλγόριθμο λόγω περιορισμένων κλινικών δεδομένων όπως αναφέρεται.

Στ) Επισημαίνεται πολύ σωστά από την επιτροπή ότι όταν υπάρχει σοβαρά απορρυθμισμένος διαβήτης με καταβολική συμπτωματολογία συνιστάται άμεση έναρξη ινσουλinoθεραπείας μαζί με αλλαγή τρόπου ζωής.

3) Αλγόριθμος NICE 2009



Προ Ζετίας, επίσης, δημοσιεύθηκαν και οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες αντιδιαβητικής αγωγής, από το National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) του Ηνωμένου Βασιλείου. Και αυτές παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Χαρακτηριστικά των οδηγιών του NICE

A) Η έμφαση στην πρώιμη και γρήγορη επιθετική αντιδιαβητική αγωγή (προκειμένου να υπάρχουν οι θετικές μακροχρόνιες συνέπειες από την καλή μεταβολική μνήμη).

B) Η θετική αξιολόγηση και ένταξη στον αλγόριθμο των νέων (ινκρετινικών) αγωγών. Στο 2ο θεραπευτικό βήμα εντάσσονται οι αναστολείς DPP-IV ενώ τα ινκρετινομημικά (εξενατίδη) εντάσσονται στο 3ο θεραπευτικό βήμα.

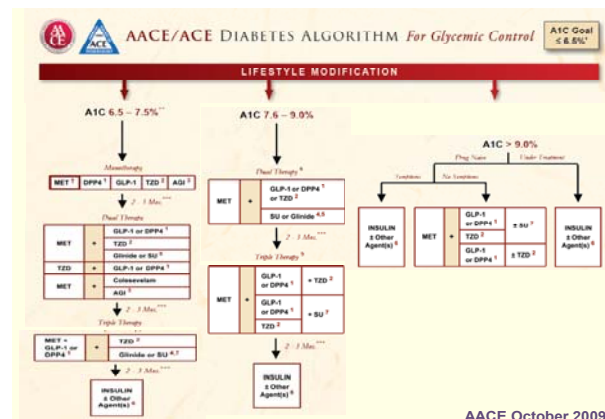
Γ) Στις αγωγές του β' βήματος δίνεται προτεραιότητα στην προσθήκη σουλφονυλουρίας. Οι άλλες εναλλακτικές αγωγές του β' θεραπευτικού βήματος χρησιμοποιούνται όταν υπάρχει δυσανεξία, κίνδυνος υπογλυκαιμίας ή αντένδειξη στην χρήση σουλφονυλουρίας.

Δ) Η ινσουλίνη υποχωρεί (σε σχέση με τους άλλους αλγόριθμους) στο γ' θεραπευτικό βήμα διάφορων συνδυασμών μη ενέσιμων αντιδιαβητικών αγωγών (εκτός εάν υπάρχει υπεργλυκαιμική καταβολική συμπτωματολογία. Σ' αυτή την περίπτωση συνιστάται άμεσα ινσουλινοθεραπεία).

Όσον αφορά δε, την έναρξη ινσουλινοθεραπείας φαίνεται στις οδηγίες μια μεγαλύτερη προτίμηση στις ενδιάμεσες ανθρώπινες NPH ινσουλίνη.

Συμπερασματικά, είναι πραγματικά ενδιαφέρον ο αλγόριθμος της NICE γιατί εκτός των άλλων συμπτκνώνει και τις νέες αγωγές από τις μελέτες του 2008, που δίνουν έμφαση στην πρώιμη εντατική αντιδιαβητική θεραπευτική αγωγή, ενώ εντάσσονται στον αλγόριθμο (με τρόπο που βοηθά στην καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών) και οι νέες ινκρετινικές αγωγές.

4) Ο αλγόριθμος AACE 2009



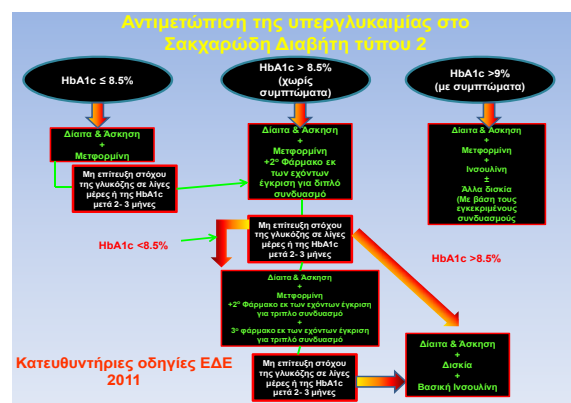
Ο αλγόριθμος της Αμερικανικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας και του Αμερ. Κολλεγίου Ενδοκρινολόγων είναι μία προσπάθεια συμπύκνωσης και σύνδεσης όλων των προηγούμενων βιβλιογραφικών δεδομένων και αλγοριθμικών προσπαθειών.

Ο νέος αλγόριθμος αξιοποιεί όλες τις αντιδιαβητικές κατηγορίες, είναι ιδιαίτερα αναλυτικός εμπεριέχει στοχευμένες και εξειδικευμένες προτάσεις αγωγής και αξιολογεί ιδιαίτερα τον πιθανό κίνδυνο υπογλυκαιμίας κάθε αντιδιαβητικής κατηγορίας. Κατά συνέπεια ευνοεί σημαντικά τη χρησιμοποίηση των ινκρετινικών αγωγών και αποθαρρύνει τη χρήση σουλφονυλουριών. Δίνεται προτεραιότητα στο συνδυασμό μετορμίνης και ινκρετινομιμητικών ή αναστολέων DPP-4 για λόγους ασφάλειας αλλά και αντιμετώπισης της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας.

Ενδιαφέροντα σημεία του αλγόριθμου της AACE είναι επίσης:

- Η κατηγοριοποίηση, ανάλογα με το επίπεδο HbA1c, των διαβητικών σε τρεις κατηγορίες (A1C < 7,5, A1C 7,5 - 9%, A1C > 9%) και οι προσαρμοσμένες οδηγίες σε κάθε κατηγορία
- Η ένταξη σε σχήμα διπλής αντιδιαβητικής αγωγής όταν HbA1C > 7,6%
- Η επιλογή TZDs στη θεραπευτική αγωγή όταν συνυπάρχει μεταβολικό σύνδρομο ή NAFLD
- Η άμεση έναρξη ινσουλινοθεραπείας όταν HbA1C > 9% και υπάρχουν καταβολικά συμπτώματα στον ασθενή.

5) Ο Αλγόριθμος της ΕΔΕ 2011



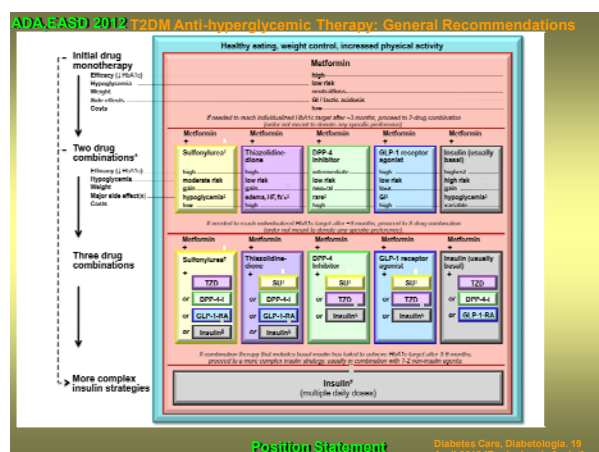
Το 2011 δημοσιεύθηκε (για πρώτη φορά) και ο

αλγόριθμος της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας. Ένας αλγόριθμος συνεκτικός, λειτουργικός και ιδιαίτερα αξιοποιήσιμος στη κλινική πράξη.

Ενδιαφέροντα στοιχεία του:

- Η κατηγοριοποίηση των διαβητικών σε τρεις κατηγορίες μεν, αλλά με άλλες προσδιοριστικές τιμές A1C που απηχούν κλινικά όρια που απαιτούν αλλαγές θεραπευτικής παρέμβασης ($A1C \leq 8,5$, $A1C > 8,5\%$, $A1C > 9\%$ με συμπτώματα)
- Η πρόταση πολλαπλών θεραπευτικών επιλογών (εκ των εχόντων έγκριση) στο 2ο θεραπευτικό βήμα, με αξιολόγηση της κάθε επιλογής και αντιστοίχιση με το μεταβολικό πρόβλημα του ασθενούς. Στο 2ο θεραπευτικό βήμα περιλαμβάνονται και οι νέες ινκρετινικές αγωγές (αναστολείς DPP-4, αγωνιστές GLP-1)
- Η χορήγηση διπλού συνδυασμού αντιδιαβητικής αγωγής όταν $A1C > 8,5\%$
- Η προσθήκη ινσουλίνης όταν υπάρχει είτε αποτυχία του τριπλού συνδυασμού ή $A1C > 9\%$ με παρουσία συμπτωμάτων.

6) Η πρόταση ομοφωνίας ADA – EASD 2012.



Τον Απρίλιο του 2012 κυκλοφόρησε στο διαδίκτυο η πρόταση ομοφωνίας (position statement) ADA – EASD. Ακολούθησε εκτενής δημοσίευση των προτάσεων μεγάλων διαβητολογικών εταιρειών στα έγκριτα Diabetes Care και Diabetologia τον Ιούνιο του 2012. Προτάσεις που κατα τα φαινόμενα θα αποτελέσουν τον προσεχή θεραπευτικό αλγόριθμο των δύο μεγάλων επιστημονικών εταιρειών.

Χαρακτηριστικά της νέας πρότασης:

- Η έντονη επισήμανση της ανάγκης εξατομίκευσης της θεραπευτικής αγωγής.
- Η εστίαση στη συμμετοχή του ασθενούς στην απόφαση της όποιας θεραπευτικής επιλογής (patient

– centered approach). Ο ασθενής πρέπει να είναι ενήμερος για τις εναλλακτικές επιλογές και να συμμετέχει (συναπόφαση) στη λήψη της κατάλληλης θεραπευτικής απόφασης.

Κατά τα άλλα.

- Η μετφορμίνη εξακολουθεί να είναι ο αδιαφιλονίκητος πρώτος πρωταγωνιστής στην έναρξη της θεραπευτικής αντιδιαβητικής αγωγής.
- Στο 2ο θεραπευτικό βήμα προτείνονται εξ ίσου και οι 5 θεραπευτικές κατηγορίες (σουλφονουλουρίες, πιογλιταζόνη, DPP-4 αναστολείς, GLP-1 αγωνιστές, ινσουλίνη). Όλες αυτές οι θεραπευτικές κατηγορίες εκτιμώνται βάσει κριτηρίων (αποτελεσματικότητα, κίνδυνος υπογλυκαιμίας, κίνδυνος πρόσκτησης βάρους, ανεπιθύμητες ενέργειες, κόστος). Στη βάση αυτής της αξιολόγησης θα πρέπει να επιλέγεται ο κατάλληλος θεραπευτικός συνδυασμός για το εξατομικευμένο πρόβλημα του κάθε ασθενούς
- Για πρώτη φορά, η πρόταση ομοφωνίας περιλαμβάνει οδηγίες για ειδικές καταστάσεις
 - Ηλικία (επιλογή ασφαλών φαρμάκων που δεν κάνουν υπογλυκαιμίες)
 - Παχυσαρκία (Lifestyle πρόγραμμα – μετφορμίνη – GLP -1 αγωνιστές ή DPP – 4 αναστολείς – βariatρική χειρουργική?)
 - Στεφανιαία νόσο (μετφορμίνη, σουλφονουλουρίες που δεν αναστέλλουν το ισχαιμικό Preconditioning, πιογλιταζόνη (?) κλπ)
 - Καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική νόσο, ηπατική ανεπάρκεια
 - Κόστος αγωγής (πλεονεκτούν ως έχουσες μικρότερο κόστος οι σουλφονουλουρίες και οι βασικές ινσουλίνες ανθρωπίνου τύπου)
 - Είναι σαφές ότι η νέα πρόταση είναι λιγότερο αλγοριθμική, μηχανιστική και απρόσωπη και πολύ περισσότερο ανθρωπο(ασθενό)κεντρική αφού για την λήψη της κλινικής απόφασης προτείνεται ληφθούν υπόψιν παράγοντες σχετιζόμενοι με την κοινωνικο-βιολογική πραγματικότητα του συγκεκριμένου ασθενούς (ιδιαιτερότητες, αξίες ασθενούς, ηλικία, διάρκεια διαβήτη, συννοσηρότητες, καρδιαγγειακές επιπλοκές, οικονομική κατάσταση κλπ).

Γενικά η νέα πρόταση ομοφωνίας ADA – EASD φαίνεται ότι θα φέρει πολλές συζητήσεις και ενδεχόμενες αντιρρήσεις, σίγουρα όμως θα απασχολήσει ιδιαίτερα τα προσεχή έτη την επιστημονική κοινότητα ως ο νέος κατα πάσα πιθανότητα επίσημος από το νέο έτος θεραπευτικός αλγόριθμος των μεγάλων επιστημονικών – διαβητολογικών εταιρειών.

Βιβλιογραφία

1. D. Nathan, J. Buse, M. Davidson et al. "Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes" *Diabetes Care* 2006;29:1963-72.
2. DM . Nathan, JB . Buse, MB. Davidson et al. "ADA/EASD consensus statement and algorithm for the treatment of Type 2 diabetes". *Diabetologia* 2009;52:17-30.
3. G . Schernthaner, AH Barnett, DG Betteridge et al: Is the ADA /EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia* 2010;53:1258 – 1269
4. NICE. Type 2 Diabetes: The management of type 2 diabetes: NICE clinical guidelines. National Institute for Health and Clinical Excellence 2009
5. Al. Adler , EJ. Shaw, T. Stokes et al. "Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: summary of NICE guidance" *BMJ* 2009;338: b1668
6. HN Rodbard, PS Jellinger, JA Davidson et al: Statemenet by AACE/ACE consensus panel on type two diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control: *End. Pract* 2009;15:540-559
7. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. «Αντιμετώπιση της Υπεργλυκαιμίας στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2». Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς 2011, σελ. 23-27
8. Α. Μελιδώνης: «Σακχ. Διαβήτης: Σύγχρονες προσεγγίσεις σε θέματα αιχμής». Εκδόσεις Παριζιάνου Αθήνα 2012.
9. Si. Inzucchi, R. Bergenstal, J. Buse et al. "Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)" *Diabetes Care* 2012; 35: 1364 – 1379

ΣΥΝΕΔΡΙΑ - ΙΟΥΛΙΟΣ 2012

5th IC-SCCE - International Conference from Scientific Computing to Computational Engineering

4-7 July, 2012, Αθήνα

Laboratory of Fluid Mechanics and Energy University of Patras, Tel: +30 261 099 6343, E-mail: info2012@scce.gr , Web: <http://www.scce.gr>**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΣΤΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

6-8/7/2012, Σκαφιδιά

Ελληνικό Κολλέγιο Μεταβολικών Νοσημάτων (Ε.ΚΟ.ΜΕ.Ν.)

Τηλ.: 2107210052-2107210001 email: info@congressworld.gr web site: www.congressworld

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2012

XXI World Congress of Asthma (WCA 2012)<http://www.wca-2012.com>, wca2012@frei.gr

13th EARA CONFERENCE EUROPEAN ASSOCIATION FOR RESEARCH ON ADOLESCENCE

29 Αυγούστου - 01 Σεπτεμβρίου 2012, Σπέτσες

Τηλ.: 210 7499300

Fax: 210 7705752

The Fetus as a Patient

31 Αυγούστου - 02 Σεπτεμβρίου 2012, Μύκονος

Royal Myconian & Myconian Imperial Resorts, Elia Beach

Tel.: 0030 210 6074200,

Fax: 0030 210 6074222

mail: md@mdcongress.gr

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2012

The Fetus as a Patient

1-2 Σεπτεμβρίου 2012, Royal Myconian Imperial Resort, Elia Beach, Μύκονος

Ελληνική Εταιρεία Υπερήχων στη Μαιευτική & Γυναικολογία

http://fetusasapatient2012.mdcongress.gr/index_48.asp?

τηλ. 2106074200

2nd INTERNATIONAL CONFERENCE ON MODEL HOSTS

1-6 Σεπτεμβρίου 2012, Rodos Palace, Ρόδος

Info:Era Ltd, Τηλ:210 3634944 ,Fax:210 3631690, Email: info@era.grWebsite: www.aegeanconferences.org**1st INTERNATIONAL CONFERENCE ON STEM CELLS**

6-11 Σεπτεμβρίου 2012, Minoa Palace, Χανιά

Info:Era Ltd, Τηλ:210 3634944, Fax:210 3631690, Email: info@era.grWebsite: www.aegeanconferences.org**3rd LUNG CANCER SEMINAR**

07-09 Σεπτεμβρίου 2012, Ίδρυμα Τηνιακού Πολιτισμού, Τήνος

Info:Era Ltd, Τηλ:210 3634944, Fax:210 3631690, Email: info@era.gr**2ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΣΤΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ "Η ΣΤΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΑΞΗ"**

13-14 Σεπτεμβρίου 2012, Ξενοδοχείο Hilton, Αθήνα

Info:Era Ltd, Τηλ:210 3634944, Fax:210 3633950, Email: info@era.grWebsite: www.oralpathmed.gr**11th BIENNIAL CONGRESS OF EAOM**

13-15 Σεπτεμβρίου 2012, Ξενοδοχείο Hilton, Αθήνα

Info:Era Ltd, Τηλ:210 3634944, Fax:210 3633950 Email: info@era.grWebsite: www.eaom2012.gr**Πανελλήνιο Συνέδριο Παιδοαλλεργιολογικής Εταιρείας**

14-16 Σεπτεμβρίου 2012, Καλαμάτα

Ελληνική Παιδοαλλεργιολογική Εταιρεία

Πληροφορίες: Τηλ.: 2610 432.200, E-mail: info@synedra.gr ,Internet: www.synedra.gr**5η Σύνοδος Ελληνικής Εταιρείας Έρευνας και Αντιμετώπισης του Ιού των Θηλωμάτων (HPV)**

14-16 Σεπτεμβρίου 2012 – Ξενοδοχείο Hyatt Regency, Θεσσαλονίκη

MDcongress, md@mdcongress.gr , τηλ. 2106074200

Καθηγητής: Θ. Αγοραστός

Link

Cardiovascular System Dynamics Society (CSDS) Conference 2012

20-23 September 2012, Rhodes

Cardiovascular System Dynamics Society (CSDS) Πληροφορίες: <http://www.csds.org/>**5η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ ΠΡΟΛΗΨΗ & ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ**

21-22 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ 2012, ΚΕΡΚΥΡΑ

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τ. 2106107213 E.info@themateam.gr

ΜΟΝΕΜΒΑΣΙΑ 2012: ΟΧΥΡΩΣΤΕ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑ ΣΑΣ!

22 Σεπτεμβρίου 2012, Αίθουσα Πέτρα, Μονεμβάσια

Ιατρικός Σύλλογος Λακωνίας

INFO: GK advertising

Website www.belife.grE-mail info@gkad.gr

Tel. 6945 597848, 210 9710130

Guidelines στον Διαβήτη II

22 Σεπτεμβρίου 2012 – Stratos Vassilikos

Ελληνικό Κολλέγιο Μεταβολικών Νοσημάτων (Ε.ΚΟ.ΜΕ.Ν.)

MDcongress, md@mdcongress.gr, τηλ. 2106074200**8ο ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΓΕΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

27-30 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ 2012, ΛΟΥΤΡΑΚΙ

Διοργανωτής: ΚΕΝΤΡΟ ΥΓΕΙΑΣ ΑΣΤΡΟΥΣ

Πληροφορίες: ΤΗΛ.: 2755022201, EMAIL.: e-vip@otenet.gr / www.e-vip.com.gr**Περιφερικό Συμπόσιο Γενικής Ιατρικής Ηπείρου και Ιονίων Νήσων**

28-30 Σεπτεμβρίου 2012, Ιωάννινα

Διοργανωτής: Περιφερικό Τμήμα ΕΛΕΓΕΙΑ

Πληροφορίες: Τηλ.: 2610 432.200, E-mail: info@synedra.grInternet: www.synedra.gr**1ο Forum Παιδιατρικής**

29 Σεπτεμβρίου 2012

Διοργανωτής: Παιδιατρική Κλινική Θεραπευτηρίου Metropolitan - Hospital

Info: GK advertising

Website www.belife.grE-mail info@gkad.gr

Tel. 210 9710130, 6945 597848



VII. ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ

Βασίλειος Κ. Κατράκης

Διευθυντής Ανασθησιολογίας από το 1952 έως το 1983 υπηρέτησε στο «ΤΖΑΝΕΙΟ» Νοσοκομείο.

Εγεννήθη στην Αθήνα το 1923. Το 1948 έλαβε πτυχίον Ιατρικής από το Πανεπιστήμιον Αθηνών με βαθμόν «Λίαν καλώς». Από το 1948 έως το 1952 υπηρέτησεν στον Στρατό με βαθμό από έφεδρος ανθυπίατρος έως έφεδρος ιατρός. Από το 1952 έως το 1954 ιατρός ανασθησιολογίας στο «Τζάνειο» Δημοτ. Νοσοκομείων Πειραιώς. Από το 1954 έως το 1955 άσκησις ειδικότητας ανασθησιολογίας στην Κοπεγχάγη. Το 1956 έλαβε την άδειαν εξασκήσεως ειδικότητας αναιθσιολογίας στη θέσιν επιμελητού στο «ΤΖΑΝΕΙΟΝ» Δημοτικόν Νοσοκομείον Πειραιώς μέχρι το 1959. Έως τότε ήτο Διευθυντής του Αναιθσιολογικού Τμήματος του «ΤΖΑΝΕΙΟΥ» Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Πειραιώς μέχρι την αποχώρησιν τον Μάρτιον του 1983.

Το 1961 συμμετείχε ως υπότροφος της Παγκοσμίου Οργανώσεως Υγείας μετεκπαίδευσιν στην σύγχρονον μορφή και οργάνωσιν της Ανασθησιολογίας.

Από το 1968 συντήρησε (και επισκεύασε) μηχανήμα αναπνευστικής υποστηρίξεως δια την ανάνηψιν και υποστήριξιν βαρέως πασχόντων και το 1974 εξόπλισεν το τμήμα με απινιδωτήν.

Εισήγαγε κα εφάρμοσε ευρέως την χρήσιν επισκληριδίου αναισθησίας, ως επίσης δια τον αποκλεισμόν συμπαθητικών νεύρων έρευνα και θεραπείαν προς αντιμετώπισιν ενδαρτηριτίδων, δυσκοπαθειών, έρπητος ζωστήρος (υποτροπιάζοντος) και χρονίων παγκρεατίτιδων.



*Σταμάτης Μαγιάτης,
Χειρουργός*