

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- **Ψυχολογικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας επί ενηλίκων**
Π. ΧΕΡΑΣ, Α. ΧΑΤΖΟΠΟΥΛΟΣ, Δ. ΜΗΤΣΙΜΠΟΥΝΑΣ 14-15
- **Συστηματική αμυλοείδωση με γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια**
Ι. ΓΚΑΜΠΡΑΝΗΣ, Μ. ΖΙΑΚΑ, Γ. ΚΑΠΕΤΑΝΟΣ, Τ. ΜΑΡΓΑΡΙΤΗΣ, Μ. ΙΩΑΝΝΟΥ, Γ. ΝΑΡΗΣ,
Γ. ΠΑΠΑΛΑΓΑΡΑ, Ν. ΠΑΠΑΔΟΥΛΗΣ, Γ. ΜΑΚΡΥΓΙΑΝΝΗΣ, Α. ΝΤΟΒΑΣ 16-19
- **Χειρουργική αντιμετώπιση όγκων ιππουρίδας και μητρικού κώνου**
Ν. ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΔΗΣ, Δ. ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΣ, Κ. ΒΛΑΧΟΣ, Σ. ΖΕΡΒΑΚΗΣ, Γ. ΣΑΒΒΑΝΗΣ, Α. ΑΝΔΡΟΥΛΗΣ 20-24
- **Σύνδρομο διαμερίσματος. Διάγνωση και αντιμετώπιση**
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Γ. ΒΑΣΟΣ, ΜΕΤΑΝΙΑ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ, ΘΕΜΙΣΤΟΚΛΕΟΥΣ Σ. ΓΕΩΡΓΙΟΣ,
ΖΕΡΒΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ, ΨΥΧΑΡΗΣ Π. ΙΩΑΝΝΗΣ, ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ Ι. ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ 25-32
- **Ηπατοτοξικότητα σε ασθενή που ελάμβανε Αζαθειοπρίνη στα πλαίσια θεραπείας ελκώδους κολίτιδας**
Π. ΣΦΗΚΑΣ, Ι.Γ. ΚΑΛΛΙΑΚΜΑΝΗΣ, Β. ΠΑΠΑΛΙΜΝΑΙΟΥ, Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ, Κ. ΚΑΛΛΙΓΕΡΟΣ, Ε. ΚΑΡΚΑΝΤΖΟΣ 33-36
- **Η επιδημιολογία του νεφροκυτταρικού καρκινώματος**
ΣΠΥΡΙΔΟΠΟΥΛΟΣ Ν. ΘΕΜΙΣΤΟΚΛΗΣ, ΓΙΑΛΑΜΑΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ, ΠΕΤΡΙΔΟΥ Θ. ΕΛΕΝΗ, ΚΑΖΙΑΝΗ ΚΑΤΕΡΙΝΑ 37-40
- **Η κυματομορφή parvus tardus ως ενδεικτικό κριτήριο στην στένωση της νεφρικής αρτηρίας**
Γ. ΑΝΑΣΤΟΠΟΥΛΟΣ, Γ. ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΥ, Σ. ΜΠΕΝΑΚΗΣ, Π. ΤΡΑΚΑΝΙΑΡΗ, Ε. ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΥ,
Θ. ΤΡΕΚΛΑ, Χ. ΝΤΑΒΑΤΖΙΚΟΣ, Π. ΧΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΣ, Δ. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ 41-44
- **Συγχρονισμένη έμμηνος ρύση. Ανασκόπηση**
ΚΥΡΙΑΚΗ ΠΑΛΑΤΑΤΖΙΔΟΥ 45-48
- **Διαδερμική θερμοκαυτηρίαση όγκων του πνεύμονος: αναλλακτική θεραπευτική αντιμετώπιση**
ΡΟΠΠΑ-ΛΕΠΙΔΑ Ν, ΣΤΡΟΥΜΠΟΥΛΗ Ε, ΝΤΑΝ Σ, ΚΟΚΚΙΝΑΚΗ Α, ΛΟΥΡΜΠΑΚΟΥ Α, ΓΑΛΑΝΗ Π. 49-53
- **Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού: πλασμοκύτωμα λιθοειδούς**
ΒΟΥΓΙΟΥΚΛΑΚΗ ΜΑΡΙΑ, ΜΠΕΛΗΓΙΑΝΝΗΣ ΧΑΡΗΣ, ΤΡΟΥΜΑ ΕΛΙΣΒΕΤΤΑ, ΔΑΡΛΑΣΗΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ, ΣΥΡΟΥ ΕΛΕΝΗ,
ΡΙΖΒΟΓΛΟΥ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΑΡΔΑΒΑΝΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ, ΚΑΛΩΡΑΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ, ΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ 54-56
- **Οξεία σκωληκοειδίτις και κύηση**
Ν. ΜΑΤΣΑΣ, Ν. ΜΠΑΛΤΑΓΙΑΝΝΗΣ, ΓΡΗΓ. ΣΟΛΩΜΟΥ, Ε. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣ 57-59
- **Σύνδρομο Sheehan**
ΙΑΒΑΤΣΟ Χ., ΜΑΥΡΟΜΑΤΗΣ Ι. 60-62

Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Μελέτης Ψυχοσωματικών Προβλημάτων.

Ψυχολογικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας επί ενηλίκων

Π. ΧΕΡΑΣ, Α. ΧΑΤΖΟΠΟΥΛΟΣ, Δ. ΜΗΤΣΙΜΠΟΥΝΑΣ

Στη μελέτη μας αναφέρονται τα συχνότερα ψυχολογικά προβλήματα που αντιμετωπίζουν τα παχύσαρκα άτομα. Καθίσταται σαφές ότι η παχυσαρκία επηρεάζει δυσμενώς τη σχέση τους με τον εαυτό τους και τον κοινωνικό περίγυρο.

Εισαγωγή

Η παχυσαρκία αποτελεί πολύπλευρο κοινωνικό πρόβλημα, το οποίο απασχολεί όχι μόνο τους ιατρούς όλων των ειδικοτήτων αλλά και το ευρύτερο κοινό. Υπολογίζεται ότι σε οικονομικώς εύρωστα κράτη, πλέον του 10% του πληθυσμού ηλικίας άνω των 30 ετών συνίσταται εκ παχύσαρκων ατόμων. Σε μέσων αιώνων η παχυσαρκία υπήρξε διαδοχικώς, μεταξύ άλλων το αντικείμενο του φθόνου, σεβασμού και θαυμασμού, αστειότητας και πειράγματος, τέλος δε υστερίας και άγχους δια την θεωρούμενη σήμερα υπευθυνότητά της επί της αύξησεως της νοσηρότητας και της μείωσης του προσδόκιμου της επιβιώσεως.

Η συσχέτιση της παχυσαρκίας με την υγεία είχε ήδη γίνει από τον Ιπποκράτη, ο οποίος έγραφε «Οι παχέες σφόδρα κατά φύσιν ταχυθάνατοι γίνονται μάλλον των ισχνών» (οι παχύσαρκοι πεθαίνουν νωρίτερα από τους αδύνατους).

Ως παχυσαρκία χαρακτηρίζεται η αύξηση του λιπώδους ιστού, η οποία βεβαίως συνεπάγεται και αύξηση του σωματικού βάρους. Η μέτρηση του λιπώδους ιστού απαιτεί πολύπλοκες, εξειδικευμένες και δαπανηρές τεχνικές, οι οποίες δεν προσφέροντο για την εκτίμηση της παχυσαρκίας στην καθημερινή πράξη, αλλά χρησιμοποιούνται μόνο σε εξειδικευμένα εργαστήρια για καθαρά ερευνητικούς σκοπούς.

Απλούστερος τρόπος εκτίμησης της παχυσαρκίας, αλλά και ο ευρύτερα χρησιμοποιούμενος, είναι ο πηλίκον ΣΒ/Ύψος², όπου το σωματικό βάρος (ΣΒ) εκφράζεται σε χιλιόγραμμα και το ύψος σε μέτρα. Ο παραπάνω λόγος καλείται Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΣΜ) – (Body Mass Index, BMI) και θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει με σχετική ακρίβεια τη μάζα του λιπώδους ιστού, επομένως και το βαθμό παχυσαρκίας. Σε ορισμένα άτομα, (αθλητές και άλλους) η συσχέτιση μπορεί να μειονεκτεί λόγω υπέρμετρης αύξησης της μυϊκής μάζας, που βεβαίως συνεπάγεται και αύξηση του σωματικού βάρους, επομένως και του ΔΣΜ. Ως φυσιολογικές τιμές του ΔΣΜ θεωρούνται το 20.0 –25.0, ενώ τιμές 25.1 –29.9 χαρακτηρίζουν τα υπέρβαρα άτομα, βαθμός παχυσαρκίας 1, 30.0

–39.9 τα παχύσαρκα άτομα, βαθμός παχυσαρκίας 2 και τέλος τιμές ≥ 40.0 χαρακτηρίζουν τη νοσογόνο παχυσαρκία, βαθμός παχυσαρκίας 3.

Εκτός από τη συνολική αύξηση του λίπους που αντικατοπτρίζεται στο ΔΜΣ, η παχυσαρκία διακρίνεται περαιτέρω σε δύο τύπους, ανάλογα με την κατανομή του λίπους. Η κεντρικού τύπου (ανδροειδής ή σπλαχνική) χαρακτηρίζεται από αύξηση του ενδοκοιλιακού λίπους, ενώ η περιφερικού τύπου (γυνοειδής) από εναπόθεση λίπους κυρίως στους γλουτούς και τους μηρούς. Υπάρχουν ακριβείς τεχνικές εκτιμήσεως του ενδοκοιλιακού λίπους για τη διάγνωση του τύπου της παχυσαρκίας (αξονική τομογραφία, μαγνητικός συντονισμός), πλην όμως για την κλινική πράξη χρησιμοποιείται η σχέση Μέσης/Ισχίων (Waist/Hip ratio). Η περίμετρος της μέσης μετρείται στο μέσον της αποστάσεως μεταξύ του πλευρικού τόξου και της λαγόνιας ακρολοφίας, ενώ η περίμετρος των ισχίων στο ύψος των μειζόνων τροχαντήρων περιλαμβάνοντας τη μεγαλύτερη περίμετρο των γλουτών. Τιμές μεγαλύτερες του 0.90 για τους άνδρες και του 0.80 για τις γυναίκες θεωρείται ότι εκφράζουν κεντρικού τύπου κατανομή του λίπους.

Η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση πολλών παθολογικών καταστάσεων, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα (στεφανιαία νόσος, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια), σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, λιπώδης διήθηση του ήπατος, αύξηση εμφανίσεως χολόλιθων, αρθρίτιδα, σύνδρομο νυκτερινής άπνοιας, κυτταρίτιδα, θρομβοφλεβίτιδα, θλεβοθρόμβωση, αυξημένη συχνότητα μερικών νεοπλασμάτων όπως του παχέος εντέρου, μαστού, μήτρας, ωθηκών και προστάτη και ορμονικές διαταραχές όπως διαταραχές λειτουργίας των ωθηκών, αμηνόρροια, υπερτρίχωση, μητρορραγίες, καθώς και το σύνδρομο των πολυκυστικών ωθηκών.

Βαρύτερες, πάντως, είναι οι ψυχοκοινωνικές συνέπειες της παχυσαρκίας. Η παχυσαρκία επηρεάζει αρνητικά την αυτοεκτίμηση και τη σωματική εικόνα, η ακινησία περιορίζει πολύ τις εργασιακές και ψυχαγωγικές δραστηριότητες και η ταπεινώση αποτελεί

καθημερινή εμπειρία όταν το μέγεθος του σώματος εμφανίζεται τεράστιο συγκριτικά με τις συνηθισμένες κλίμακες για τα έπιπλα, τα οχήματα και τα ρούχα.

Σκοπός, λοιπόν, της παρούσης μελέτης είναι η παρουσίαση των συχνότερων ψυχολογικών προβλημάτων σε παχύσαρκους ενήλικες.

Ασθενείς και Μέθοδος: Σε διάστημα 4 ετών (1999-2002) παρακολουθήσαμε 25 παχύσαρκους ηλικίας 30-45 ετών (βάρος σώματος τουλάχιστον 30% μεγαλύτερο του ανώτερου φυσιολογικού). Από τους παχύσαρκους 12 ήταν γυναίκες και 13 άνδρες. Όλοι παραπέμφθηκαν για ψυχοθεραπεία, μετά από αποτυχία τους να συμμορφωθούν σε διαιτητική αγωγή. Οι ασθενείς έκαναν υποστηρικτικού τύπου θεραπεία με συχνότητα μια φορά την εβδομάδα για διάστημα 6 μηνών έως 2 έτη. Η διαγνωστική εκτίμηση έγινε με συνέντευξη, ενώ πληροφορίες για το ιστορικό ελήφθησαν και από τους συγγενείς.

Αποτελέσματα: Όλοι οι ασθενείς με παχυσαρκία εμφάνιζαν χαμηλή αυτοεκτίμηση, ενώ 3 γυναίκες και 1 άνδρας είχαν και αυτοκτονικό ιδεασμό (20%). 19 ασθενείς (76%), ανέφεραν διαταραγμένες σχέσεις με τους συναδέλφους τους στην εργασία και φαινόμενα κοροϊδίας και εξευτελισμού τους. 3 ασθενείς (12%) ανέφεραν ότι δυσκολεύονταν στη σύναψη σχέσεων με το αντίθετο φύλο. 12 ασθενείς (48%), 9 γυναίκες και 3 άνδρες ανέφεραν έντονα συναισθήματα ενοχής για την αποτυχία τους να χάσουν βάρος. Όλοι οι ασθενείς ανέφεραν διαταραχή στη σχέση με τους συζύγους τους λόγω της αδυναμίας τους να συμμορφωθούν με τις δίαιτες που έπρεπε να ακολουθήσουν. 11 ασθενείς (44%), 8 γυναίκες και 3 άνδρες πληρούσαν τα κριτήρια DSM-IV για δυσθυμική διαταραχή και 2 ακόμα γυναίκες (8%) πληρούσαν τα κριτήρια για μείζον καταθλιπτικό σύνδρομο.

Συζήτηση

Οι ψυχολογικοί και κοινωνικοί παράγοντες μπορεί να συμμετέχουν στην πρόκληση αλλά και να είναι αποτέλεσμα της παχυσαρκίας. Η έλλειψη αυτοεκτίμησης που πηγάζει: α) από την αδυναμία των παχύσαρκων ατόμων, να ακολουθήσουν δραστηριότητες των γύρων τους, β) την εμφάνιση

του σώματος τους, και γ) την διαφορετική αντιμετώπιση των παχύσαρκων από τον κοινωνικό περίγυρο, οδηγεί με μαθηματική ακρίβεια στην απομόνωση. Οι κοινωνικές επαφές φθίνουν, τόσο σε εργασιακό όσο και κοινωνικό επίπεδο. Δεν είναι λίγες οι φορές που οι παχύσαρκοι αντιμετωπίζονται με θυμηδία και απαξίωση. Υφίστανται καθημερινή κριτική και όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα της μελέτης μας ένα σημαντικό ποσοστό αυτών αναπτύσσει συναισθήματα ενοχής για την αποτυχία τους να χάσουν βάρος. Οι σχέσεις με το αντίθετο φύλο καθίστανται ιδιαίτερα προβληματικές. Οι μετέχοντες στη μελέτη μας, ανέφεραν διαταραγμένο συζυγικό βίο λόγω ακριβώς της κατάστασης στην οποία βρίσκονται. Η νέα αυτή πραγματικότητα που δημιουργείται σε οικογενειακό, εργασιακό και κοινωνικό επίπεδο μπορεί να οδηγήσει σε απομόνωση, κατάθλιψη και να δημιουργήσει ένα φαύλο κύκλο πολυφαγίας- αυξήσεως βάρους με αντιδραστικό μηχανισμό.

Συμπερασματικά, η παχυσαρκία έχει πολλαπλές επιπτώσεις στους ενήλικες. Επηρρεάζει δυσμενώς τη σχέση τους με τον εαυτό τους, με τους συναδέλφους τους στην εργασία, αλλά και με τους συγγενείς τους, ενώ ένα υψηλό ποσοστό ενηλίκων περισσότερο από το 52% εμφανίζουν κλινική κατάθλιψη.

ABSTRACT

Pshycological effects of obesity in adults

P. HERAS, A. HATZOPOULOS, D. MITSIBOUNAS

In this paper, we present the most frequent pshycological disorders in patients suffering from obesity. It is clear that obesity influences unfavourably their relationship with themselves and their social environment.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Τριχοπούλου Α, Τριχόπουλος Δ, Προληπτική Ιατρική. Αθήνα, 1986:159-160.
2. World Health Organization. Obesity epidemic puts millions at risk from related diseases. Pre Release WHO / 46 1997:Jun 12.
3. Richardson SA, Hastorff AH, Goodman N, Dombusch SM cultural uniformity in reaction to physical disabilities. An social Rev 1961,26:241-247.
4. Παπαηλιού Α. Δίαιτα θεωρία και πράξη. Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα, 1993: 479-484.

□

¹Β' Παθολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας

²Τμήμα Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστημίου Λάρισας

³Τμήμα Αιμοδοσίας Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας - Αιματολογικό Ιατρείο

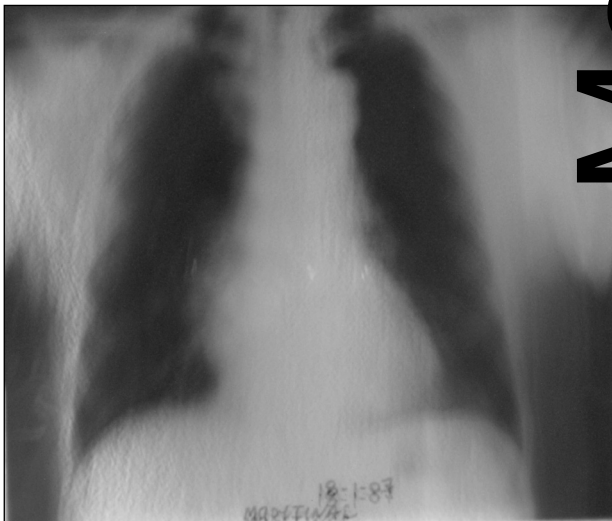
Συστηματική αμυλοείδωση με γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια

Ι. ΓΚΑΜΠΡΑΝΗΣ¹, Μ. ΖΙΑΚΑ¹, Γ. ΚΑΠΕΤΑΝΟΣ¹, Τ. ΜΑΡΤΙΝΙΔΗΣ¹, Μ. ΙΩΑΝΝΟΥ², Γ. ΝΑΡΗΣ¹, Γ. ΠΑΠΑΛΑΓΑΡΑ¹, Ν. ΠΑΠΑΔΟΥΛΗΣ³, Γ. ΜΑΚΡΥΓΙΑΝΝΗΣ, Α. ΝΤΟΒΑΣ¹

Περιγραφή περίπτωσης

Το περιστατικό αφορά άνδρα ηλικίας 60 ετών ελληνικής καταγωγής, έγγαμο, επιχειρηματία, βαρικόπικο καπνιστή από 40/ετίας (50-100 σιγάρετα / ημέρα). Είναι δεινός χρήστης αλκοόλ, χωρίς όμως να παρουσιάζει χαρακτηριστικά αλκοολικής εξάρτησης. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται αρτηριακή υπέρταση από οκταετίας, η οποία ρυθμίζεται ικανοποιητικά με Amlodipine 5 mg και δεν υπάρχει επιβαρημένο κληρονομικό ιστορικό.

Ο ασθενής οδηγήθηκε στα εξωτερικά ιατρεία της κλινικής μας μετά από επεισόδια αιμοπτύσεων, τα οποία ακολούθησαν μικρή περίοδο λίγων ημερών με δεκαδική πυρετική κίνηση. Από την πρώτη κλινική εκτίμηση διαπιστώσαμε μέτρια ψηλαφητούς τραχηλικούς και μασχαλιαίους λεμφαδένες. Στην ακτινογραφία του θώρακα παρατηρήσαμε διεύρυνση του μεσοθωρακίου και διόγκωση των πυλών του πνεύμονα ενώ ο αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος δεν ανέδειξε παθολογικά στοιχεία πλην της αυξημένης ΤΚΕ (40/2h) και μετρίου βαθμού υποκαλιαιμίας (K^+ = 3,1 mEq/L).



Στην αξονική τομογραφία του θώρακα και της κοιλίας διαπιστώσαμε πυλαία λεμφαδενοπάθεια, λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου καθώς επίσης και μικρούς μασχαλιαίους λεμφαδένες. Τα συμπαγή όργανα της κοιλίας ήταν ελεύθερα αλλά παρατηρήθηκαν λίγοι μικροί λεμφαδένες οπισθοπεριτοναϊκά. Η CT εγκεφάλου έδειξε πολλαπλά μικρά ισχαιμικά έμφρακτα. Το triplex των καρωτιδίων και των σπονδυλοβασικών αρτηριών ήταν φυσιολογικά. Ο Ασθενής υπεβλήθη σε βρογχοσκόπηση η οποία απέδωσε τις αιμοπτύσεις σε βρογχιεκτασίες. Με τις ανάλογες εργαστηριακές εξετάσεις αποκλείστηκαν νοσήματα όπως η πνευμονία, το νεόπλασμα του πνεύμονα, η σαρκοείδωση η ελμινθίαση και άλλα μεταδοτικά νοσήματα. Ο ασθενής ανέκοψε το κάπνισμα και το αλκοόλ και έλαβε αγωγή με κοινή αντιβίωση, αντιβηχικά και τρανεξαμινικό οξύ. Οι αιμοπτύσεις σταμάτησαν μετά από 10 ημέρες, δεν παρουσίασε πυρετό και η γενική του κατάσταση ήταν άριστη ευρισκόμενος σε πλήρη κοινωνική και επαγγελματική δραστηριότητα.

Λόγω του υπάρχοντος διαγνωστικού προβλήματος αποφασίστηκε η διενέργεια βιοψίας λεμφαδένα, εξέταση μυελού των οστών και οστεομυελική βιοψία. Οι εξετάσεις έδειξαν:

Τραχηλικός λεμφαδένας: Ο λεμφαδένας καταλαμβάνεται κεντρικά από ομοιογενή άμορφη, ηωσινόφιλη ουσία έτσι ώστε ο λεμφαδενικός ιστός να την περιβάλλει με την μορφή δακτυλίου. Σε ιστοχημικό και ανοσοφαινοτυπικό επίπεδο διαπιστώθηκε θετική έκφραση της ως άνω ουσίας σε Congo red και Amyloid P – component αντίστοιχα. Κατά τον ανοσοφαινοτυπικό έλεγχο δεν ταυτοποιήθηκε “περιορισμός” των ελαφρών ή και βαρειών αλύσεων των ανοσοσφαιρινών. Με βάση τα παραπάνω επιβεβαιώθηκε η παρουσία εναποθέσεων αμυλοειδούς στο λεμφαδενικό παρέγχυμα, χωρίς συμμετοχή μονοκλωνικού πλασματοκυτταρικού πληθυσμού. **Ομάδα μασχαλιαίων λεμφαδένων:** Τα ευρήματα τοποθετούνται, ιστολογικά κυτταροχημικά, ανοσοφαινοτυπικά και μοριακά στα ίδια πλαίσια με εκείνα της προηγούμενης βιοψίας λεμφαδένα: Congo red +, Amyloid P-component +, χωρίς ανίχνευση κλωνικότητας σε ανοσοφαινοτυπικό επίπεδο

και σε επίπεδο PCR ανάλυσης. Σε αντίθεση με τους λεμφαδένες. Η **οστεομυελική βιοψία** είναι ελεύθερη εναποθέσεων αμυλοειδούς, η δε πλασμοκυτταρική συνιστώσα αντιπροσωπεύει το 1% του όλου κυτταρικού πληθυσμού του μυελού. Επιπρόσθετα ο μυελός χαρακτηρίζεται από υπερπλασία της ερυθράς σειράς και σχετικά αυξημένη ίνωση.

Από τις λοιπές εξετάσεις: Ο ενδοσκοπικός έλεγχος του πεπτικού συστήματος ήταν αρνητικός και στη βιοψία του ορθού δεν διαπιστώθηκαν εναποθέσεις αμυλοειδούς. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα ήταν φυσιολογικό και το υπερηχογράφημα καρδιάς έδειξε ελαφρά μειωμένη διαστολική λειτουργία, αλλά πολύ καλή συστολική λειτουργία. Το NT-proBNP και ο ποσοτικός προσδιορισμός της Τροπονίνης Τ δεν είχαν αποκλείσεις από το φυσιολογικό. Η φυσιολογική καρδιακή λειτουργία δεν είναι συμβατή με την εναπόθεση αμυλοειδούς.

Η κεατινίνη του ορού ήταν 1,31mg/dl, ή ουρία 38mg/dl και η κάθαρση της κρεατινίνης 64,3 ml/min. Η αλβουμίνη ορού ήταν 4,3 gr/dl. Και το λεύκωμα ούρων 24ώρου ήταν κάτω από 0,32 gr ενώ δεν ανιχνευθήκαν Bence jones αλυσίδες κατά την ανοσοηλεκτροφόρηση. Οι κ ελαφρές αλυσίδες των ούρων ήταν 49,4 mg/lit (1.35-24.19 mg/l) και οι λ ελαφρές αλυσίδες των ούρων ήταν 6,12 mg/lit (0.24-6.6 mg/l). Οι κ ελαφρές αλυσίδες του ορού ήταν 21,4 mg/lit (3.30-19.40 mg/l) και οι λ ελαφρές αλυσίδες του ορού ήταν 24,5 mg/lit (5.71- 26.30 mg/l). Ο ανοσολογικός έλεγχος ήταν αρνητικός. Από τις ανοσοσφαιρίνες του ορού η IgA και IgM ήταν φυσιολογικές, ενώ υπήρξε αύξηση της IgM της τάξης των 4,5 gr/lit, αλλά χωρίς την ανίχνευση παραπρωτεΐνης κατά την ανοσοηλεκτροφόρηση.

Με τα παραπάνω δεδομένα, ο ασθενής παραπέμφθηκε για εκτίμηση στο **UK National Amyloidosis centre** του Λονδίνου. Εκεί υποβλήθηκε, επιπλέον, σε ολοσωματικό SAP σπινθηρογράφημα, όπου διαπιστώθηκε εναπόθεση αμυλοειδούς στο σπλήνα και λιγότερο στο ήπαρ και στους νεφρούς.

Συζήτηση

Η αμυλοείδωση είναι αποτέλεσμα σειράς αλλαγών στην αναδίπλωση των πρωτεϊνών, οι οποίες οδηγούν στην εναπόθεση αδιάλυτων ινιδίων αμυλοειδούς στον εξωκυττάριο χώρο οργάνων και ιστών. Οι αμυλοειδώσεις ταξινομούνται ανάλογα με την ταυτότητα της πρωτεΐνης που σχηματίζει τα ινίδια. Οι συστηματικές αμυλοειδώσεις είναι νεοπλασματικής, φλεγμονώδους, γενετικής ή ιατρογενούς προέλευσης, ενώ οι τοπικές ή περιορισμένες σε όργανα αμυλοειδώσεις έχουν σχέση με την γήρανση και τον διαβήτη και εμφανίζονται σε μεμονωμένα όργανα χωρίς ένδειξη συστηματικής προσβολής¹. Οι συχνότερες μορφές συστηματικής αμυλοείδωσης είναι η *αμυλοείδωση ελαφρών αλύσεων (AL)*, (πρωτοπαθής ιδιοπαθής αμυλοείδωση ή σχετιζόμενη με πολλαπλό μύελωμα) και η *αμυλοείδωση από αμυλοειδες Α(AA)*, (δευτεροπαθής, αντιδραστική ή επίκτητη αμυλοείδωση), η οποία εμφανίζεται συχνότερα ως επιπλοκή χρόνιου φλεγμονώδους νοσήματος¹.

Οι περισσότεροι ασθενείς με πρωτοπαθή αμυ-

λοείδωση (AL) παρουσιάζουν κοινά συμπτώματα όπως αδυναμία ή καταβολή και απώλεια βάρους². Κατά τη στιγμή της διάγνωσης το 80% των ασθενών εμφανίζουν κάποιου είδους καρδιακή συμμετοχή σχετιζόμενη με τη ασθένεια τους και τουλάχιστον 17% έχουν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η νεφρική ανεπάρκεια είναι παρούσα σε ποσοστό 28%, το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα σε ποσοστό 21%, η πολυνευροπάθεια στο 17%, και η ορθοστατική υπόταση στο 11% των ασθενών³. Επίσης είναι πολύ συχνά μη ειδικά συμπτώματα από το γαστρεντερικό, όπως διάρροια κοιλιακό άλγος σύνδρομο δυσαπορρόφησης, απόφραξη, διάρρηση εντέρου, καθώς και αιμορραγία από το ανώτερο όσο και από το κατώτερο γαστρεντερικό⁴.

Στην δική μας περίπτωση ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι καμία από τις προαναφερθείσες νοσολογικές οντότητες δεν είναι παρούσα ή δεν έχει εκδηλωθεί ακόμα. Αντίθετα υπάρχει έκδηλη λεμφαδενοπάθεια υποδηλωτική είτε αμυλοείδωσης των λεμφαδένων^{2,5,6,7}, είτε αμυλοείδωσης που συνδέεται με λεμφοματοειδή πάθηση (lymphomatous process)⁸. Επίσης εκτός από μια μόλις υποσημενόμενη αύξηση των IgM, δε ανιχνεύτηκε καμία παραπρωτεΐνη ορού ή πρωτεΐνη Becce Jones. Τα επίπεδα των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων (free light chains-FLCs) είναι ουσιαστικά φυσιολογικά γεγονός που σημαίνει ότι δεν έχουμε κανένα στοιχείο για πλασμοκυτταρική δυσκρασία.

Είναι γνωστό ότι το 20% περίπου των ασθενών με πρωτοπαθή αμυλοείδωση (AL) έχουν πολλαπλό μύελωμα, οι υπόλοιποι έχουν άλλες μονοκλωνικές γαμμαπάθειες, νόσο των ελαφρών αλυσίδων ή ακόμα γαμμασφαιριναιμία (παράγονται ελαφρές αλυσίδες αλλά όχι ακέραιες ανοσοσφαιρίνες)¹. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των FLCs (free light chains) είναι βασικός δείκτης της διάγνωσης αλλά και του θεραπευτικού αποτελέσματος στην πρωτοπαθή αμυλοείδωση (AL). Η πρόγνωση των ασθενών με αυτή την ασθένεια μπορεί να βελτιωθεί εάν η αναλογία κ/λ ομαλοποιηθεί μετά από εντατική χημειοθεραπεία^{9,10,11}.

Ένα άλλο πρόβλημα που αντιμετωπίσαμε στην διαγνωστική προσέγγιση του άρρωστου ήταν ότι δεν κατέστη δυνατή η ταυτοποίηση του τύπου του αμυλοειδούς με την ανοσοιστοχημική μελέτη των βιοψιών παρά την εξέτασή του από τρία συνολικά αξιόπιστα κέντρα στην Ελλάδα και στο εξωτερικό. Επίσης η μη ύπαρξη αμυλοειδούς στην οστική βιοψία και στην βιοψία του ορθού δεν επέτρεπαν τον χαρακτηρισμό της συστηματικής αμυλοείδωσης.

Η εξέλιξη αυτή μας οδήγησε στην λύση του ολοσωματικού SAP σπινθηρογραφήματος (SAP-Scan). Η εξέταση αυτή λόγω του υψηλού της κόστους αλλά και της τεχνικής της πολυπλοκότητας είναι διαθέσιμη μόνο στο UK National Amyloidosis Center (London)¹².

Το SAP (serum amyloid-p component) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη του πλάσματος η οποία ανήκει στην οικογένεια των πενταξινών και ανευρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στις εναποθέσεις αμυλοειδούς όλων των τύπων. Το σπινθηρογράφημα με ραδιοσημασμένο

με ¹²³I SAP είναι μια δυναμική τεχνική χρήσιμη για τη διάγνωση και τον ποσοτικό προσδιορισμό των εναποθέσεων του αμυλοειδούς. Μετά από ενδοφλέβια έγχυση, ο ανιχνευτής διανέμεται μεταξύ των ελευθέρων και συνδεδεμένων με αμυλοειδές SAP αποθηκών, σε αναλογία με το μέγεθος τους και μπορεί στη συνέχεια να απεικονισθεί και να ποσοτικοποιηθεί. Αυτή η ασφαλής μη επεμβατική εξέταση παρέχει ανεκτίμητες πληροφορίες για την παρουσία την κατανομή και την έκταση του αμυλοειδούς σε όλο το σώμα, ενώ η απεικόνιση σε συνέχειες εκτιμά τη πρόοδο της νόσου και την ανταπόκριση στην θεραπεία. Η μέθοδος δεν είναι χρήσιμη για την ανάλυση της καρδιακής και ενδοεγκεφαλικής αμυλοειδωσης¹². Η καρδιακή δυσλειτουργία στην συστηματική αμυλοειδωση μπορεί να εκτιμηθεί με ασφάλεια με το ηλεκτροκαρδιογράφημα, το υπερηχογράφημα, την μέτρηση του Νατριουρετικού πεπτιδίου τύπου Β (Natriuretic peptid type-B (NT-ProBNP), το οποίο σχετίζεται με την αριστερή κοιλιακή δυσλειτουργία και τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και τη Τροπονίνη Τ, η οποία είναι ευαίσθητος δείκτης της ισχαιμικής καρδιακής βλάβης^{3,13}.

Στον ασθενή μας η ανίχνευση SAP έδειξε ότι το αμυλοειδές δεν είναι περιορισμένο στους λεμφαδένες αλλά περιλαμβάνει το ήπαρ, τον σπλήνα και τους νεφρούς. Πρόκειται δηλαδή για συστηματικό τύπο αμυλοειδωσης. Επειδή από τα κέντρα αναφοράς (UK National Amyloidosis Center) δεν περιγράφκε ποτέ κανένας τύπος συστηματικής αμυλοειδωσης με λεμφαδενική συμμετοχή εκτός από τον AL οδηγηθήκαμε στο εξ αποκλεισμού συμπέρασμα, ότι πρόκειται για πρωτοπαθή αμυλοειδωση (AL) με λεμφαδενική συμμετοχή, στα πλαίσια μίας ελλοχεύουσας πλασμοκυτταρικής δυσκρασίας.

Στην συνολική εκτίμηση του ασθενούς, η καρδιά δεν φαίνεται να πάσχει, η ηπατική λειτουργία είναι φυσιολογική και από την νεφρική λειτουργία εντοπίσαμε μόνο ικανού βαθμού μικρολευκωματουρία. Είναι φανερό λοιπόν ότι κατά την στιγμή της διάγνωσης ο ασθενής δεν πάσχει από καμία ανεπάρκεια οργάνου, το γεγονός αυτό κάνει σαφώς πιο ελπιδοφόρο την πρόγνωση και επεκτείνει τις δυνατότητες της θεραπευτικής προσέγγισης.

Είναι γνωστό ότι η πρόγνωση των ασθενών με γενικευμένη αμυλοειδωση (AL) είναι πτωχή, ο μέσος χρόνος επιβίωσης από την στιγμή της διάγνωσης είναι 13¹⁴ έως 34¹⁵ μήνες. Πολλοί ασθενείς, που ραπεύονται με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων μυελικών κυττάρων (Stem cells), επιτυγχάνουν συχνά πλήρη ίαση από την πλασμοκυτταρική δυσκρασία και χαρακτηριστική υποστρόφι της δυσλειτουργίας οργάνων που σχετίζεται με την εναπόθεση αμυλοειδούς¹⁵.

Ασθενείς ηλικιωμένοι ή μη επιλέξιμοι για αυτόλογη μεταμόσχευση μπορούν να υποβληθούν σε από του στόματος χορήγηση μελφαλάνης και πρεδνιζόνης, αλλά η απάντηση σε αυτή την θεραπεία είναι γενικά φτωχή¹⁵. Πολύ καλά αποτελέσματα έδειξε ο συνδυασμός αυτόλογης μεταμόσχευσης και χορήγησης υψηλών δόσεων μελφαλάνης που αύξησε

εντυπωσιακά την πενταετή επιβίωση σε αυτούς τους άρρωστους^{16,17}. Πρόσφατες θεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν την θαλιδομίδη μόνη ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και την ρετουξιμάμπη σε ασθενείς με CD20 θετικούς κλώνους¹².

Μας προτάθηκε ως θεραπεία πρώτης γραμμής το σχήμα της κυκλοφωσφαμίδης, θαλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης σύμφωνα με το πρωτόκολλο για MRC μυέλωμα. (UK National Amyloidosis Center). Η τοξικότητα της θαλιδομίδης είναι σημαντική, σε διάφορες μελέτες αποφασίστηκε η διακοπή του φαρμάκου, σε ποσοστά από 25 – 65% λόγω τοξικότητας^{17,18}. Οι σημαντικότερες από τις παρενέργειες της θαλιδομίδης είναι έντονη κατακράτηση υγρών, γενικευμένο οίδημα, πνευμονικό οίδημα, επιδείνωση της νεφρικής ανεπάρκειας, έντονες αλλεργικές εκδηλώσεις, σημαντικές εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις και συγκοπτικά επεισόδια¹⁹.

Η απόφαση για την έναρξη μίας τέτοιας τοξικής θεραπείας ήταν πολύ δύσκολη, γιατί στην ουσία επρόκειτο για μία εκ των ωφελούντων θεραπεία, χωρίς να είναι σαφές πως θα μπορούσε να εκτιμηθεί το αποτέλεσμα αφού οι free light chains (FLCs) του ορού είναι σήμερα μόνο ελαφρά αυξημένες και δεν υπάρχει καμία προφανής παραπρωτεΐνη ή παραπρωτεϊνουρία^{9,10,11}. Η επιφύλαξη αυτή μας εκφράστηκε και από τους προτείνοντες το εν λόγω θεραπευτικό σχήμα, επισημαίνοντας ότι εάν δεν υπάρξει καμία θετική απάντηση μέσα σε 3-4 μήνες, θα πρέπει να αναθεωρήσουμε τα δεδομένα.

Έγινε λεπτομερής και εκλαϊκευμένη ενημέρωση του ασθενούς και συναποφασίστηκε ή μη λήψη ειδικής αγωγής. Επικεντρώσαμε το ενδιαφέρον μας στην προστασία των οργάνων στόχων της νόσου, πλήρη διακοπή του καπνίσματος και του αλκοόλ, αυστηρά υγιεινή διατροφή και υγιεινό τρόπο ζωής, επαρκή ενυδάτωση στενή παρακολούθηση του ισοζυγίου υδάτος και ηλεκτρολυτών, ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και στενή ιατρική παρακολούθηση.

Ο ασθενής επανεκτιμήθηκε στο κέντρο αναφοράς έξι μήνες μετά. Κλινικά ήταν ασυμπτωματικός και σε άριστη φυσική κατάσταση, οι free light chains (FLCs) και το SAP scan δεν έδειξαν ουσιώδεις διαφορές, διαπιστώθηκε σημαντική υποχώρηση της λεμφαδενοπάθειας η οποία είναι δύσκολο να αποδοθεί. Η πρόταση για συνδυασμένη χημειοθεραπεία παραμένει δεδομένου ότι η παρουσία αμυλοειδούς στην SAP scan και η παρουσία αμυλοειδούς στην λεμφαδενική βιοψία είναι ισχυρές ενδείξεις για άμεση έναρξη, είναι όμως πιο ισχυρό το ερώτημα πότε θα αρχίσει αυτή η θεραπεία, αφού ο ασθενής παρέμεινε ασυμπτωματικός έξι μήνες μετά και δεν παρουσίασε δραματικές αλλαγές στις εξετάσεις.

Μία πρόταση είναι να τεθεί ο ασθενής κάτω από αυστηρό πρωτόκολλο παρακολούθησης, με εκτίμηση της λευκωματουρίας, μέτρηση λευκωμάτων ούρων 24ώρου κάθε 3 μήνες, ΗΚΓ και υπερηχοκαρδιογράφημα καρδιάς κάθε 6 μήνες, FLCs, ολοσωματικό CT scan και γενική επανεκτίμηση 12 μήνες μετά στο UK National Amyloidosis Center. Ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε χημειοθεραπεία όταν υπάρξουν σαφείς

αποδείξεις για επιδείνωση της νόσου ή γίνει εμφανής η ελλοχεύουσα πλασμοκυτταρική δυσκρασία.

Συμπεράσματα

- Η γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια είναι μια σπάνια αλλά χαρακτηριστική εκδήλωση της συστηματικής αμυλοείδωσης.

- Το Serum Amyloid – P component σπινθηρογράφημα (SAP scan) δίνει την δυνατότητα να εκτιμηθεί και να ποσοτικοποιηθεί η επέκταση της νόσου.

- Η απόφαση για έναρξη θεραπείας στην συστηματική αμυλοείδωση τύπου AL πρέπει να ληφθεί πολύ προσεκτικά και μόνο όταν η ελλοχεύουσα πλασμοκυτταρική δυσκρασία είναι εμφανής ή όταν υπάρχουν αποδείξεις για σημαντική ανεπάρκεια οργάνου στόχου.

- Η εξέλιξη της νόσου πολλές φορές είναι ιδιαίτερα αργή και δεν απαιτεί άμεση ειδική θεραπεία.

ABSTRACT

Primary systemic amyloidosis presenting with massive generalized lymphadenopathy

I. GKAMPRANIS, M. ZIACA, G. KAPETANOS, A. MARGARITHS, M. IOANNOY, G. NARIS, G. PAPALAGARA, N. PAPADOYLIS, G. MAKRYGIANNIS, A. DOVAS

Primary systemic amyloidosis (AL) is a potentially fatal disease resulting from tissue deposition of amyloid fibrils which are derived from monoclonal immunoglobulin light chains. Patients with unexplained heart failure, hepatomegaly, nephrotic syndrome, or peripheral neuropathy should be evaluated for primary systemic (amyloid light-chain, or AL) amyloidosis, first seeking for evidence of a clonal plasma cell disorder in serum and urine, using immunofixation studies as well as a bone marrow biopsy. Serum amyloid P component scintigraphy (SAP scan) may be an alternative method to help suggest the diagnosis and to follow the course of the disease. We present here the case of a 60-year-old man who presented with massive generalized lymphadenopathy. The diagnosis of primary systemic amyloidosis (AL) was based on lymph node biopsy and SAP scan.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Amyloidosis. J.D. Sipe, A.S.Cohen. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th editions Ελληνική έκδοση Παρισιάνου Α.Ε. 2005 (2180-2185).
2. Primary Amyloidosis Presenting with Massive generalized Lymphadenopathy. S. Kutlai, T. Hasan, K. Keven, et al. Leukemia and lymphoma. 2002. Vol.43(7), pp. 1501-1503.
3. Primary (AL) amyloidosis in plasma cell disorders. MullerAM, Geibel A, Neuman HP, et al. Oncologist. 2006. Jul-Aug; 11(7):824-30.
4. High incidence of gastrointestinal tract bleeding after autologous stem cell transplant for primary systemic amyloidosis. Kumer S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Bone Marrow Transplant. 2001 Aug; 28(4):381-5
5. Primary Amyloidosis Involving Mediastinal Lymph Nodes: Diagnosis by Transbronchial Needle Aspiration. Respiration. V. Leiro, A. Fernandez-Villar, R. Bandris, et al.
6. Localized amyloidosis of cervical lymph nodes. Shi Qunli, Fan Kewu, Chen Hui. CMJ 2000; 113(2): 184-185.
7. Amyloidoma of Lymph Node. S.K. Mohanty, R. Arora, N. Kakkar. American journal of haematology 70:177-179 (2002).
8. Adapting to AL- amyloidosis. D.C. Seldin,V. Sancharawala. The hematologic journal. 2006; 91(12),1591.
9. Serum levels of free light chain before and after chemotherapy in primary systemic AL amyloidosis.Matsuda M, Yamada T, Shimojima Y, et al. Intern Med. 2005 May; 44(5):399-400.
10. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lamda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. Katzmman JA, Clark RJ, Abraham RS,et al. Clin Chem. 2002 Sep; 48 (9): 1437- 44.
11. Diagnostic performance of quantitative kappa and lamda free light chain assays in clinical practice. Katzmman JA, Abraham RS, Dispenzieri A, et al. Clin Chem. 2005 May; 51(5): 878-81. Epud 2005 Mar 17.
12. Amyloidosis. Pepys MB. Annu Rev Med. 2006; 57:223-41.
13. Therapy and management of systemic AL (Primary) amyloidosis. Palladini G, Perfetti V, Merlini G. Swiss Med Wkly. 2006 Nov 11; 136(45-46): 715-20.
14. Dose intensive melphalan with blood stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light-chain) amyloidosis: Survival and responses in 25 patients. Cpmenzo RL, Vosburgh E, Falk RH, et al. Blood 1998 May 15; 91(10): 3662-70.
15. Primary pulmonary amyloidosis associated with multiple myeloma. E.Ument.Ege,E.Uzaslan,A.Ursavas, et al.Tiiberkiiloz ve Toraks Dergisi 2006; 54(1):65-70.
16. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in AL amyloidosis: an 8-yr study. Skinner M, Sancharawala V, Seldin DC, et al. Ann intern Med. 2004 Jan 20; 140(2):85-93.
17. Tolerability and efficacy of thalidomide for the treatment of patients with light chain-associated (AL) amyloidosis.Seldin DC, Choufani EB, Demder LM, et al.Clin Lymphoma. 2003 Mar; 3(4):241-6.
18. The combination of thalidomide and intermediate -dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). Palladini G, Perfetti V, Perlini S, et al. Blood. 2005 Apr 1; 105(7):2949-51. Epud Nov 30.
19. Poor tolerance to high doses of thalidomide with primary systemic amyloidosis. Dispenzieri A, Lacy MQ, Rajkumar SV, et al. Amyloid 2003 Dec; 10(4): 257-61.

□

Νευροχειρουργική Κλινική Νοσοκομείου ΚΑΤ.

Χειρουργική αντιμετώπιση όγκων ιππουρίδας και μυελικού κώνου

Ν. ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΔΗΣ, Δ. ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΣ, Κ. ΒΛΑΧΟΣ, Γ. ΖΕΡΒΑΣ, Γ. ΣΑΒΒΑΝΗΣ, Α. ΑΝΔΡΟΥΛΗΣ

Περιγράφουμε 6 περιστατικά όγκων τελικού νημάτιου και μυελικού κώνου, που χειρουργήθηκαν στην κλινική μας την τελευταία εξαετία. Πρόκειται για 3 μυξοθηλωματώδη επενδυώματα, 2 λιπώματα και 1 μηνιγγίωμα. Σε όλες τις περιπτώσεις επετεύχθη πλήρης αφαίρεση, χωρίς νέα νευρολογικά ελλείμματα και χωρίς υποτροπή. Περιγράφεται ακόμη ημέτερη παραλλαγή χειρουργικής τεχνικής προς αφαίρεση λιπωμάτων ιππουρίδας.

Σκοπός

Περιγράφουμε την πρόσφατη χειρουργική εμπειρία της κλινικής μας στη χειρουργική αντιμετώπιση όγκων ιππουρίδας και μυελικού κώνου.

Υλικό - Μέθοδοι

Πρόκειται για 6 περιστατικά όγκων ιππουρίδας και μυελικού κώνου, τα οποία χειρουργήθηκαν στην Κλινική μας την τελευταία εξαετία.

Η ιστολογική διάγνωση ήταν τρία μυξοθηλωματώδη επενδυώματα, δύο λιπώματα κι ένα μηνιγγίωμα.

Μυξοθηλωματώδες επενδύωμα

Τα επενδυώματα βρίσκονταν εντός της ιππουρίδας, με επέκταση στον μυελικό κώνο. Αφαιρέθηκαν ολικά σ' όλες τις περιπτώσεις. Υπήρχε προσωρινή επιδείνωση της κυστεορθικής λειτουργίας σε μια περίπτωση (Εικ. 1-2).

Από τα ενδοσκληρίδια επενδυώματα, το 50% είναι ενδομυελικά και εντοπίζονται ύπερθεν του μυελικού κώνου και το 50% σχετίζονται με τον μυελικό κώνο και την ιππουρίδα¹.

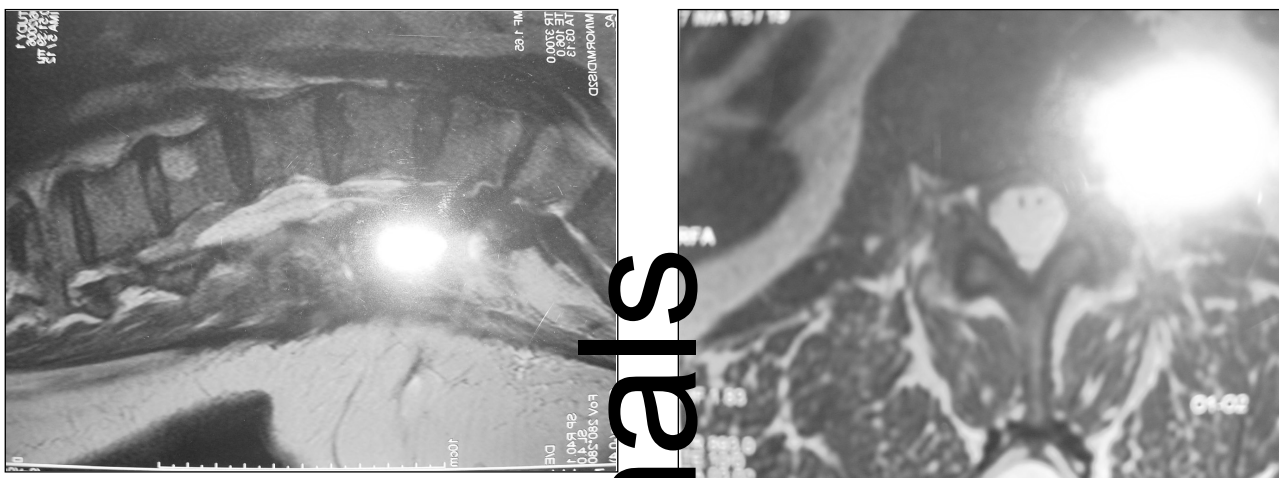
Στην οσφυοίερη περιοχή, τα επενδυώματα αποτελούν το 90% των ενδοσκληριδίων όγκων².



Εικ. 1. Μυξοθηλωματώδες επενδύωμα Ο1-Ο3. Προεγχειρητική μαγνητική τομογραφία.



Εικ. 2. Μυξοθηλωματώδες επενδύωμα, ίδιο περιστατικό. Μετεγχειρητική μαγνητική τομογραφία, ολική αφαίρεση.



Εικ. 3. Λίπωμα ιππουρίδας Ο1-Ο3. Προεγχειρητική οβελία κι εγκάρσια εικόνα μαγνητικής τομογραφίας.



Εικ. 4. Ίδιο περιστατικό. Μετεγχειρητική τομογραφία, οβελία κι εγκάρσια τομή. Ολική αφαίρεση.

Τα επενδυμώματα της ιππουρίδας είναι πιο συχνά μεταξύ της τρίτης και πέμπτης δεκαετίας ζωής, είν

Τα μυξοηλωματώδη επενδυμώματα είναι καλοήθη (grade I) κι αποτελούν τον κυρίαρχο ιστολογικό τύπο της περιοχής. Η ιστολογική τους εικόνα χαρακτηρίζεται από μια θηλωματώδη διάταξη από κυβοειδή ή επιμήκη κύτταρα που περιβάλλουν ένα αγγειοβριθή πυρήνα από συνδετικό ιστό πλούσιο σε υαλίνη και με μικρό αριθμό κυττάρων⁴.

Ολική εξαίρεση είναι εφικτή για όγκους μικρού και μεσαίου μεγέθους που παραμένουν καλά περιγεγραμμένοι εντός του τελικού νηματίου και διαχωρίζονται εύκολα από τις ρίζες της ιππουρίδας.

Τυπικά υπάρχει ένα τμήμα υγιούς τελικού νηματίου μεταξύ του όγκου και του νωτιαίου μυελού. Τα εγγύς και άπω του όγκου τμήματα του νηματίου πρέπει να αφαιρεθούν για την εξαίρεση του όγκου.

Η εσωτερική αποσυμπίεση του όγκου αυξάνει τον κίνδυνο διασποράς μέσω του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και αντενδείκνυται.

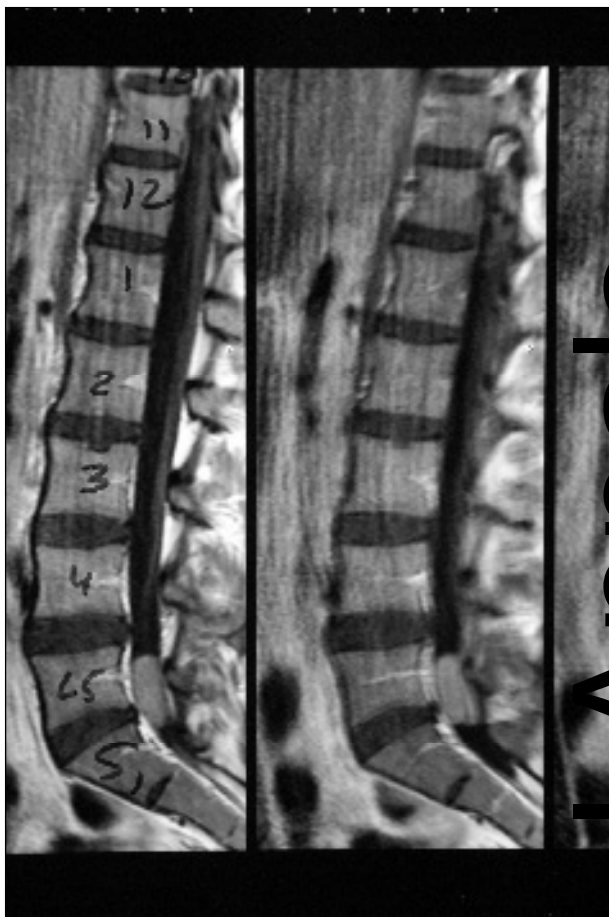
Η ολική εξαίρεση του όγκου είναι πιο δύσκολη όταν υπάρχει ταυτόχρονη συμμετοχή του μυελικού κώνου και του τελικού νηματίου. Περιγράφεται τότε αφαίρεση «δίκην φελλού» από τον μυελικό κώνο.

Ακόμα και μετά από αρχικά ολική εξαίρεση, έχουν αναφερθεί ποσοστά υποτροπής 4-29%⁵.

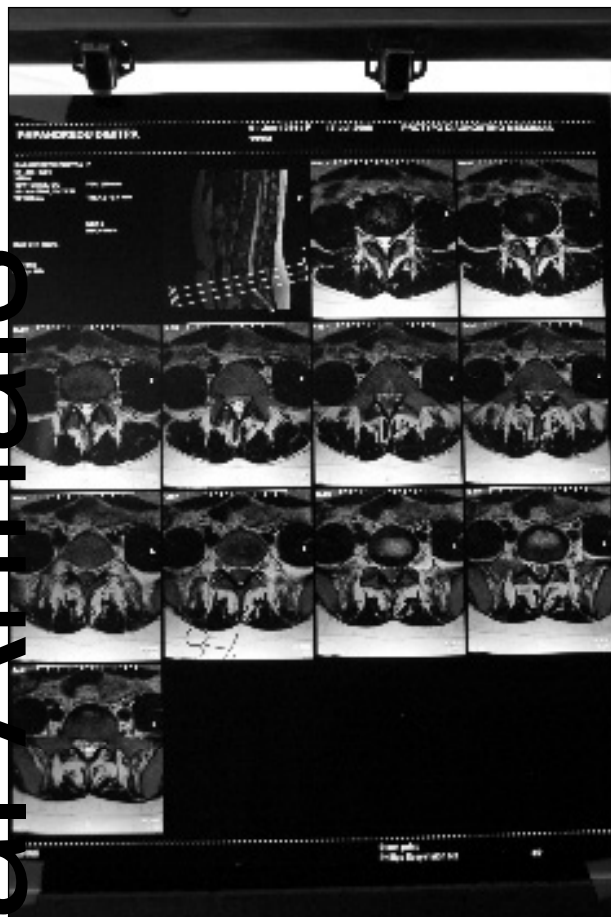
Λίπωμα

Τα λιπώματα περιέκλειαν την ιππουρίδα κι έφθαναν μέχρι τον μυελικό κώνο. Περιγράφεται νέα παραλλαγή χειρουργικής τεχνικής που επέτρεψε την ολική αφαίρεσή τους, γεγονός σπάνιο στην βιβλιογραφία. Υπήρχε μια περίπτωση προσωρινής επιδείνωσης της κινητικής λειτουργίας των κάτω άκρων (Εικ. 3).

Χειρουργική τεχνική: Αφαίρεση του υποδορίου



Εικ. 5. Μηνιγγίωμα O5. Προεγχειρητική μαγνητική τομογραφία, οβελιαία τομή.



Εικ. 6. Ίδιο περιστατικό. Προεγχειρητική μαγνητική τομογραφία, εγκάρσιες τομές.

μέρους του λίπωματος το οποίο ακολουθήθηκε προεγχειρητικά, η μηνιγγία, η οποία διανοίχτηκε περίξ αυτού και στην συνέχεια στην μέση γραμμή.

Αφαίρεση του λίπωματος με υπερηχητικό αναρροφητήρα.

Ορισμένες ρίζες βρίσκονταν πολύ κοντά στην μηνιγγία και δεν υπήρχαν μεγάλες περιοχές του λίπωματος απαλλαγμένες νευρικών στοιχείων και η μαγνητική τομογραφία δεν βοηθούσε ιδιαίτερα στην εντοπισμό τους. Ορισμένες ρίζες ήταν συγκεντρωμένες μαζί όπως στην αραχνοειδίτιδα γεγονός που εξηγούσε τον προεγχειρητικό πόνο.

Δεν χρησιμοποιήθηκε καθόλου έλξη, πίεση ή διαθερμία.

Με τον υπερηχητικό αναρροφητήρα αφαιρέθηκε το λίπωμα αφήσαμε όμως ένα λεπτό στρώμα γύρω από κάθε ρίζα ώστε να μην καταστρέψουμε τα αγγεία των ριζών.

Τελευταία αφαιρέθηκε η πρόσφυση στον μυελικό κώνο.

Σύγκλιση κατά στρώματα (Εικ. 4).

Τα λίπωματα είναι αμαρτώματα χωρίς νεοπλα-

σματική ανάπτυξη, των οποίων η ολική εξαίρεση σε ενήλικες σπάνια επιχειρείται και επιτυγχάνεται.

Η εκδήλωση του συνδρόμου του καθηλωμένου νωτιαίου μυελού σπάνια παρατηρείται σε ενήλικες, σε αντίθεση με τα παιδιά. Επίσης το λίπωμα είναι σπάνια προσπεφυμένο στα νευρικά στοιχεία και η αφαίρεσή του είναι πολύ δύσκολη.

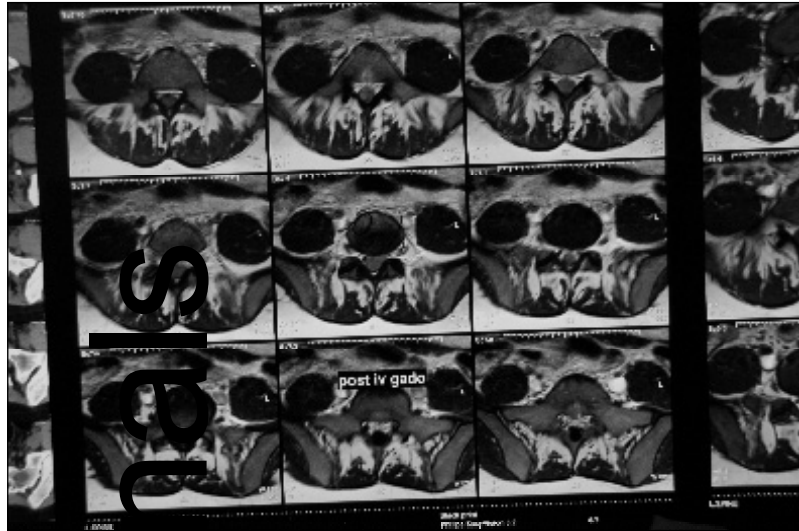
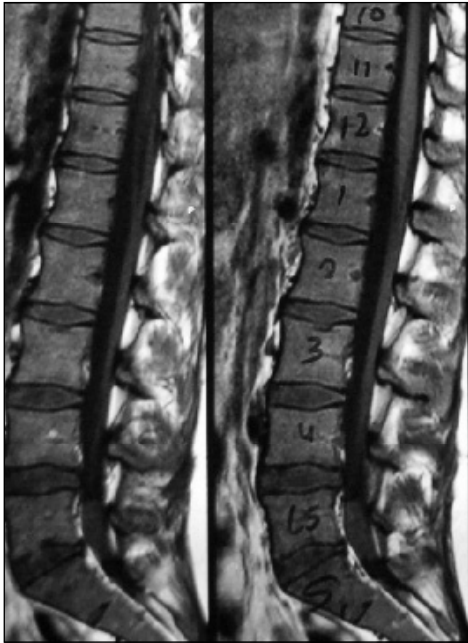
Οι περιπτώσεις προσπάθειας ολικής εξαίρεσης συνοδεύονται σε μεγάλο ποσοστό από νέα νευρολογικά ελλείμματα και ως εκ τούτου συνήθως συνιστάται μερική αφαίρεση και αποσυμπίεση.

Χωρίζονται σε ραχιαία τύπου 1, μεταβατικά τύπου 2 και ουραία ή τελικά τύπου 3⁶.

Ασυμπτωματικά μικρά λίπωματα του τελικού νηματίου μπορούν να εμφανισθούν στο 5% του γενικού πληθυσμού⁶.

Στους ενήλικους έχουμε δει επιδείνωση επί μακρόν σταθερής κλινικής εικόνας επί κακώσεως ή εγχειρήσεως σπονδυλικής στήλης, όπως σε σπονδυλοδεσία για σκολίωση, η οποία σκολίωση μπορεί άλλωστε να οφείλεται στο λίπωμα.

Στη μαγνητική τομογραφία εμφανίζουν χαρακτη-



Εικ. 7. Ίδιο προστάτικό. Μετεγχειρητική μαγνητική τομογραφία, οβελιαία κι εγκάρσιες τομές. Ολική αφαίρεση.

ριστικό σήμα, υπέρπυκνο στην T1 και υπόπυκνο στην T2, αντίθετα με τη μεγάλη πλειοψηφία των όγκων.

Στα παιδιά προτιμάται συχνά η εγχείρηση της νευρολογικής επιδείνωσης, σε ηλικία προ των 6 μηνών. Έτσι, επιτυγχάνεται διατήρηση της νευρολογικής λειτουργίας περίπου στο 95% των χειρουργημένων ασθενών, έναντι 50% στη φυσική πορεία της νόσου⁷. Αναφέρεται όμως και το αντίθετο, ότι σε ασυμπτωματικά παιδιά με λίπωμα του μυελικού κώνου η πρόγνωση είναι η ίδια, είτε αυτά χειρουργηθούν είτε όχι⁸. Στα ασυμπτωματικά παιδιά η εγχείρηση είναι υποχρεωτική σε περίπτωση ανισοτικού συριγγίου.

Στους ενήλικους υπάρχει απροθυμία για εγχείρηση. Αυτή οφείλεται στο ότι η κλινική πορεία είναι συνήθως καλοήθης, αλλά και στη δυσκολία ολικής αφαίρεσης του αμαρτώματος. Το λίπωμα είναι παραμυελικό (juxtamedullary). Αυτό σημαίνει ότι εξορμάται κάτωθεν της χοριοειδούς μήνιγγας και έχει στενή πρόσφυση στο μυελικό κώνο και τις ρίζες. Έτσι, η μετεγχειρητική νευρολογική επιδείνωση είναι πολύ συχνή.

Θεωρήσαμε ότι η μετεγχειρητική νευρολογική επιδείνωση μπορεί να οφείλεται στη στενή επαφή του λιπώματος με τα νευρικά στοιχεία. Αποφασίσαμε να χρησιμοποιήσουμε μόνο τον υπερηχητικό αναρροφητήρα. Γύρω από κάθε ρίζα αφήσαμε ένα λεπτό στρώμα λιπώματος, πάχους περίπου 1mm, ώστε να μην πιέσουμε τις ρίζες αλλά και για να διατηρήσουμε τα αγγεία των ριζών (vasa nervosum). Με έκπληξη διαπιστώσαμε στη μετεγχειρητική αξονική αλλά και μαγνητική τομογραφία ολική αφαίρεση του λιπώματος. Είτε το λεπτό υπόλειμμα υπέστρεψε είτε η διακριτική ικανότητα της μαγνητικής τομογραφίας

δεν επέτρεψε την απεικόνισή του.

Η μέθοδος που περιγράφουμε είναι σημαντική και για τη συχνότερη μετεγχειρητική επιπλοκή αυτών των χειρουργείων, την επανακαθήλωση του νωτιαίου μυελού. Αυτή εμφανίζεται στο 10-20% των χειρουργημένων, συνήθως μετά από 1-2 χρόνια⁹.

Μηνιγγίωμα

Παρουσιάζουμε τέλος περιστατικό ολικά αφαιρεθέντος μηνιγγιώματος της ιππουρίδας.

Εξορμάτο από το πρόσθιο τοίχωμα και περιελάμβανε την ιππουρίδα (Εικ. 5-6).

Επετεύχθη ολική αφαίρεση και κλινική βελτίωση (Εικ. 7).

Συμπεράσματα

Επετεύχθη ολική αφαίρεση σε όλα τα περιστατικά.

Κανένας όγκος δεν έχει υποτροπιάσει με μέση παρακολούθηση τρεισήμισι ετών.

Το τελικό κλινικό αποτέλεσμα ήταν πολύ καλό σε όλες τις περιπτώσεις.

ABSTRACT

Surgical removal of tumors of cauda equina and conus medullaris

N. SAKELLARIDIS, D. PANAGOPOULOS, K. VLACHOS, S. ZERVAS, G. SAVVANIS, A. ANDROULIS.

We describe 6 tumors of the cauda equina and conus medullaris operated in our Department during the last 6 years. There were 3 myxopapillary ependymomas, 2 lipomas and 1 meningioma. Complete removal, no new neurological signs and no recur-

rence have been achieved in all cases. A variation of surgical technique is described for the removal of the cauda equina lipomas.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mork SJ, Loken AC: Ependymoma: a follow-up study of 101 cases. *Cancer* 1977 (40) 907-915.
2. Fourny DR, Fuller GN, Gokaslan ZL: Intraspinal Extradural myxopapillary ependymoma of the sacrum arising from the filum terminale externa. Case report. *J Neurosurg (Spine 2)* 2000 (93) 322-326.
3. Sonneland PR, Scheithauer BW, Onofrio BM: Myxopapillary ependymoma. A clinicopathologic and immunocytochemical study of 77 cases. *Cancer* 1985 (56) 883-893.
4. Burtscher J, Felber S, Twerdy K, et al: Endoscope-assisted interlaminar removal of an ependymoma of the cauda equina. *Minim Invasive Neurosurg* 2002 (45) 41-44.
5. Celli P, Cervoni L, Cantore G: Ependymoma of the filum terminale: treatment and prognostic factors in a series of 28 cases. *Acta Neurochir* 1993 (124) 99-103.
6. Reigel DH, McLone DG. The tethered spinal cord. In Cheek WR, Marlin AE, McLone DG et al: *Pediatric Neurosurgery*. Philadelphia, Saunders, 1994, p.77-95.
7. Pierre-Kahn A, Lacombe J, Pichon J et al. Intraspinal lipomas with spina bifida; prognosis and treatment in 73 patients. *J Neurosurg* 65: 756-761, 1986.
8. Xenos C, Sgouros S, Walsh R et al. Spinal lipomas in children. *Pediatr Neurosurg*. 2000 Jun; 32(6): 295-307.
9. James HE, Williams J, Brock W et al. Radical removal of lipomas of the conus and cauda equina with laser microneurosurgery. *Neurosurgery*. 1984 Sep; 15(3): 340-3.

□

Από την Α' Ορθοπαιδική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών

Σύνδρομο διαμερίσματος Διάγνωση και αντιμετώπιση

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Γ. ΒΑΣΟΣ¹, ΜΕΤΑΝΙΑ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ¹, ΘΩΜΑΣ ΜΠΟΤΚΛΕΟΥΣ Σ. ΓΕΩΡΓΙΟΣ¹, ΖΕΡΒΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ¹, ΨΥΧΑΡΗΣ Π. ΙΩΑΝΝΗΣ¹, ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ Ι. ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ²

Ως Σύνδρομο Διαμερίσματος (ΣΔ) ορίζεται η παρεμπόδιση της αιματικής κυκλοφορίας σ' ένα κλειστό ανατομικό χώρο (διαμέρισμα) προκαλώντας ισχαιμία, με αποτέλεσμα νέκρωση των μυών, των νεύρων και τελικά του δέρματος. Τα διαμερίσματα στα οποία εμφανίζεται συχνότερα είναι στην καμπτική επιφάνεια του πήχη και στην κνήμη. Το ΣΔ εμφανίζεται ως οξύ, υποξύ ή χρόνιο με διαφορετικά αίτια και παθοφυσιολογική εξήγηση όταν η ενδοδιαμερισματική πίεση υπερβεί τα 30 mmHg. Κλινικά εκδηλώνεται με πόνο, ωχρότητα, παραισθησία, απουσία σφύξεων και τελικά παραλυση, ανάλογα πάντα με τη διάρκεια της ισχαιμίας. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με μια συσκευή μέτρησης της ενδοδιαμερισματικής πίεσης, οπότε η αντιμετώπιση πρέπει να είναι άμεση. Η χειρουργική διάνοξη του διαμερίσματος αποτελεί τη ριζική αντιμετώπιση ενός ΣΔ που έχει ήδη εγκατασταθεί, ενώ η χρήση υπερβαρικού οξυγόνου και μαννιτόλης έχουν υποβοηθητική δράση. Η έγκαιρη αντιμετώπιση έχει πολύ καλή πρόγνωση στην αποκατάσταση της λειτουργίας των ιστών, σε αντίθεση με την καθυστερημένη όπου οι βλάβες είναι μόνιμες και δεν αποκαθίστανται.

Λέξεις ευρετηρίου: Σύνδρομο διαμερίσματος (ΣΔ), οξύ ΣΔ (Ο.Σ.Δ.), υποξύ ΣΔ, χρόνιο ΣΔ (Χ.Σ.Δ.), διαμέρισμα, ενδοδιαμερισματική πίεση.

Εισαγωγή

Ο Richard von Volkmann¹ το 1872 παρατήρησε για πρώτη φορά μια νευρική βλάβη στον πήχη μετά από υπερκονδύλιο κάταγμα στο βραχίονα. Δέκα χρόνια αργότερα² την περιέγραψε ως μια παραλυτική συρρίκνωση που αναπτύσσεται μετά από ένα τραυματισμό στον πήχη λόγω αρτηριακής ανεπάρκειας και ισχαιμίας των ιστών, επεξηγώντας την ως αποτέλεσμα της σφικτικής επίδεσης κατά την αντιμετώπιση του. Ο Thomas³ το 1909 μελετώντας 107 περιστατικά διαπίστωσε ότι αυτή η βλάβη συμβαίνει και σε τραύματα στα οποία δεν τοποθετούνται νάρθηκες ή επίδεσμοι, προτείνοντας ότι η εξωτερική πίεση δεν είναι η μοναδική αιτία. Ο Murphy⁴ το 1914 συμπλήρωσε ότι μια διάχυτη αιμορραγία στους μύες του πήχη αυξάνει την ενδοδιαμερισματική πίεση διακόπτοντας την αιματική κυκλοφορία. Συνοψίζοντας ο Sir Robert Jones⁵ το 1928 καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η διαταραχή που περιέγραψε ο Volkmann μπορεί να οφείλεται σε εσωτερικούς, εξωτερικούς παράγοντες, ή και στα δύο. Οι Bywaters και Beall⁶ μελετώντας τα θύματα της αεροπορικής επίθεσης στο Λονδίνο το 1941 αναφέρουν τη σχέση των συνθλιπτικών κακώσεων με το σύνδρομο διαμερίσματος. Ο ορισμός δόθηκε τελικά από το Mubarak⁷ ως η αύξηση της πίεσης σ' ένα κλειστό οστεοϊνώδες διαμέρισμα με αποτέλεσμα παρεμπόδιση της μικροκυκλοφορίας. Η τρέχουσα βιβλιογραφία αναφέρει το ΣΔ με ποικίλους

αιτίους όπως οξύ, υποξύ, χρόνιο και υποτροπιάζων σύνδρομο, crush σύνδρομο και ισχαιμική συρρίκνωση Volkmann, ενδεικτικό της βαρύτητας του και της αμετάκλητης αναπηρίας που προκύπτει από τον αρκού μελέτης του.

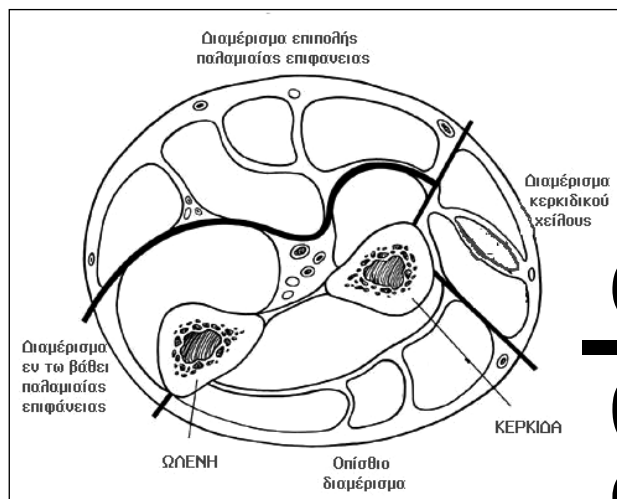
Ανατομία

Το ΣΔ εμφανίζεται συχνότερα στο διαμέρισμα του πήχη και στο πρόσθιο και εν τω βάθει οπίσθιο της κνήμης στο κάτω άκρο. Επειδή όμως το σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε ανελαστικό οστεοϊνώδες διαμέρισμα σπάνια το συναντούμε και στο βραχίονα, στην άκρα χείρα, το γλουτό, το μηρό, τον άκρο πόδα και στους οσφυϊκούς παρασπονδυλικούς μύες.

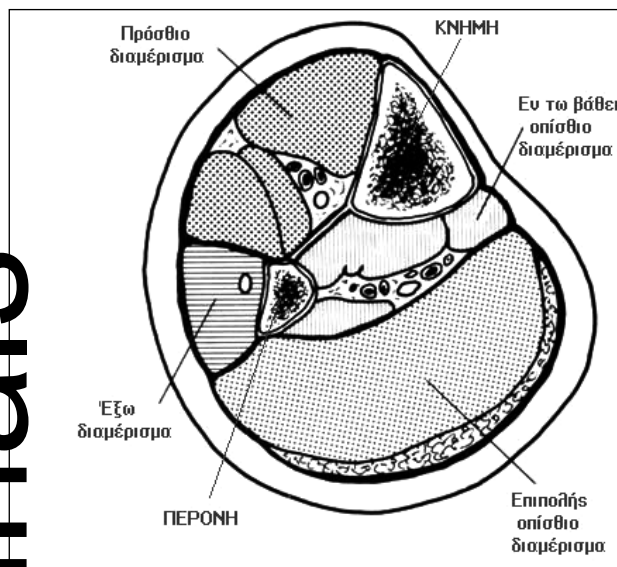
Στον πήχη υπάρχουν τέσσερα διαμερίσματα (Εικ. 1): το επιπολής της παλαμιαίας επιφάνειας, το εν τω βάθει της παλαμιαίας επιφάνειας, το οπίσθιο και του κερκιδικού χείλους (βραχιονοκερκιδικός, μακρύς και βραχύς εκτείνων τον καρπό). Τα πρόσθια διαμερίσματα προσβάλλονται συχνότερα αλλά το οπίσθιο και του κερκιδικού χείλους μπορούν επίσης να προσβληθούν μόνα ή σε συνδυασμό με τα άλλα. Κλινικά είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστεί προσβολή του επιπολής ή εν τω βάθει πρόσθιου διαμερίσματος εντούτοις πιο συχνά προσβάλλεται το εν τω βάθει (εν τω βάθει κοινός καμπτήρας δακτύλων, μακρός καμπτήρα αντίχειρα και τετράγωνος πρηνιστής).

Στην άκρα χείρα κάθε μεσόστεος μυς περιβάλ-

¹Είδ. Ορθοπαιδικός Χειρουργός, ²Επίκουρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής



Εικ. 1. Τα διαμερίσματα του πήχη είναι τέσσερα: 1. το επιπολής της παλαμιαίας επιφάνειας, 2. το εν τω βάθει της παλαμιαίας επιφάνειας, 3. το οπίσθιο και 4. του κερκιδικού χείλους.



Εικ. 2. Στην κνήμη υπάρχουν τέσσερα διαμερίσματα: 1. το πρόσθιο, 2. το έξω, 3. εν τω βάθει οπίσθιο, και 4. το επιπολής οπίσθιο διαμέρισμα.

λεται από μια λεπτή απονεύρωση, επέκταση της εν τω βάθει παλαμιαίας απονεύρωσης, δημιουργώντας σε κάθε μυ ένα ανένδοτο διαμέρισμα, όπως περιέγραψαν οι Halpern και Machizuki⁸. Ο προσαγωγός του αντίχειρα και οι μύες του θέναρος και του οπίσθιου θέναρος καλυπτόμενοι από επεκτάσεις της ίδιας απονεύρωσης περικλείονται επίσης σε ανένδοτα διαμερίσματα. Τέλος, τα νευραγγειακά δεμάτια κάθε δακτύλου διαμερισματοποιούνται από λεπτές στιβάδες απονεύρωσης οι οποίες τα κάνουν ευαίσθητα στο έντονο οίδημα.

Στην κνήμη υπάρχουν επίσης τέσσερα διαμερίσματα (Εικ. 2), που καθορίζονται από τα οστά της κνήμης, της περόνης, το πρόσθιο και οπίσθιο μεσομύο διάφραγμα και την κνημιαία περιτονία. Το πρόσθιο διαμέρισμα περιλαμβάνει το εν τω βάθει περονιαίο νεύρο, και τρεις κύριους μύες, τον πρόσθιο κνημιαίο, το μακρύ εκτείνων τους δακτύλους και το μακρύ εκτείνων το μεγάλο δάκτυλο. Το έξω διαμέρισμα περιλαμβάνει το κοινό περονιαίο νεύρο με τους επιπολείς κλάδους του και τους μακρύ και βραχύ περονιαίο μύες. Το εν τω βάθει οπίσθιο περιέχει το κνημιαίο νεύρο, τον οπίσθιο κνημιαίο μυ, το μακρύ καμπτήρα του μεγάλου δακτύλου και το μακρύ καμπτήρα των δακτύλων. Τέλος το επιπολής οπίσθιο διαμέρισμα περιλαμβάνει το γαστροκνήμιο νεύρο, το γαστροκνήμιο και τον υποκνημίδιο μυ.

Αιτιολογία

Ποικιλία αιτιών μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο διαμερίσματος με ένα μεγάλο αριθμό υποψήφιων ασθενών που μπορούν να διαφύγουν της προσοχής, όπως περιέγραψε ο McQueen⁹ (Πίνακας 1). Αν το ταξινομήσουμε σε οξύ και χρόνιο τα αίτια είναι

διαφορετικά, κάτι που αποδεικνύει και η διαφορετική παθοφυσιολογική εξήγηση του συνδρόμου.

Η παρατεταμένη εξωτερική πίεση σ' ένα διαμέρισμα, π.χ. η καταπλάκωση ενός άκρου σ' ένα ατύχημα ή ύπνος στο άκρο όπως συμβαίνει σε ναρκομανείς με λήψη υπερδοσολογίας¹⁰ αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα αίτια Οξέως Συνδρόμου Διαμερίσματος (ΟΣΔ). Ο Owen¹¹ αναφέρει σ' αυτή την περίπτωση πίεση 48 mmHg στο χέρι όταν πιέζεται από το κεφάλι, 178 mmHg όταν πιέζεται από τις πλευρές στο θώρακα, και 72 mmHg στο ένα πόδι όταν καταπλάκωται από το άλλο. Ιατρογενώς το ίδιο συμβαίνει και με το βραχίονα σε φάση αναισθησίας. Παρατεταμένη εξωτερική πίεση μπορεί να προκαλέσουν ακόμα οι γύψινοι νάρθηκες, οι γύψινοι επίδεσμοι, οι νάρθηκες με χρήση αέρα και τα anti-shock παντελόνια, η χρήση ελαστικών επιδέσμων με μεγάλη τάση σε κάκωσεις και τραύματα και η ίσχυαμος περίδεση ενός άκρου κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης^{12,13}. Στα εγκαύματα οι ανελαστικές πλέον στιβάδες του δέρματος προκαλούν πίεση εκ των έξω στους υποκείμενους οίδηματώδεις ιστούς με αποτέλεσμα το ΟΣΔ. Έχει ακόμα περιγραφεί σε έμβρυα¹⁴ κατά την ενδομήτρια ζωή τους λόγω αλλαγής της θέσης τους στη μήτρα ή στραγγαλισμού ενός άκρου από τον ομφάλιο λώρο.

Οι συνθλιπτικές κακώσεις, όπως ένα άμεσο τραύμα από ατύχημα, λάκτισμα ποδοσφαιριστή στο γλουτό¹⁵ ή κάταγμα στην περιοχή του αντιβραχίου^{16,17} ή της κνήμης¹⁸, αποτελούν τις συχνότερες αιτίες αύξησης της πίεσης μέσα στο ίδιο το διαμέρισμα χωρίς εφαρμογή εξωτερικής πίεσης. Σε αιμορροφιλικούς ασθενείς^{19,20} ή ασθενείς με λήψη αντιπηκτικής αγωγής²¹ μια κάκωση πολύ μικρότερης έντασης πρέ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1**Αίτια Οξέως Συνδρόμου Διαμερίσματος**

- Παρατεταμένη εξωτερική πίεση
 - καταπλάκωση άκρου
 - νάρθηκες, επίδεσμοι
 - ίσχαιμος περιδέση
 - εγκαύματα
 - ενδομήτρια ζωή εμβρύου
- Μείωση ενδοδιαμερισματικού όγκου
 - συνθλιπτικές κακώσεις
 - εσωτερική αιμορραγία
 - διατιτραίνοντα τραύματα
 - ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκων
 - τοπικές φλεγμονές
 - νεφρωσικό σύνδρομο

πει να μας βάζει σε υποψία λόγω πιθανής πρόκλησης εσωτερικής αιμορραγίας. Το ίδιο μπορεί να συμβεί σε διατιτραίνοντα τραύματα (π.χ. πυροβολισμούς²²), λόγω μη εμφανούς αγγειακής κάκωσης. Αύξηση επίσης του όγκου μέσα στο διαμέρισμα προκαλούν τα υπέρτονα διαλύματα που χρησιμοποιούνται για τη διάλυση των αναισθητικών φαρμάκων κατά την ενδοφλέβια τοπική αναισθησία²³, οι ενδοφλέβιες ναρκωτικές ουσίες και τα σκιαγραφικά που χορηγούνται για τις αγγειογραφίες²⁴. Ο Rowland²⁵ περιέγραψε αύξηση της πίεσης σε τοπικές φλεγμονές κάτι που επιβεβαίωσε αργότερα και ο Schnall και συν.²⁶, όπως και σε δήγματα φιδιών. Η αδυναμία ανάλογης αύξησης του όγκου του διαμερίσματος σε όλες αυτές τις περιπτώσεις έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση Ο.Σ.Δ.

Χρόνιο Σύνδρομο Διαμερίσματος συμβαίνει συνήθως με την παρατεταμένη άσκηση, η οποία αυξάνει την ενδοδιαμερισματική πίεση λόγω διόγκωσης-υπερτροφίας και οιδήματος των μυών μέχρι και 20%. Παρατηρείται συνήθως σε δρομείς μεγάλων αποστάσεων²⁷, σε αθλητές άρσης βαρών²⁸ και σε στρατιώτες με έντονη σωματική δραστηριότητα, όπως συμβαίνει στις Ειδικές Δυνάμεις. Σ' αυτό μπορεί να ενταχθεί και το σύνδρομο διαμερίσματος στα μεσόστεους μύες της άκρας χείρας²⁹ από υπερβολική χρήση των χεριών.

Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου διαμερίσματος στηρίζεται στη διαταραχή της φυσιολογικής μοιόστασης των ιστών τοπικά, με αύξηση της ιστικής πίεσης, μείωση της ροής του αίματος στα τριχοειδή και νέκρωση τελικά των ιστών λόγω ανεπάρκειας οξυγόνου. Η παροχή οξυγόνου στους ιστούς οφείλεται στην πίεση διάχυσης των τριχοειδών, η οποία καθορίζεται ως η διαφορά διαστολικής τριχοειδικής πίεσης πλην την ενδοδιαμερισματική³⁰. Φυσιολογικά

ο μεταβολισμός των κυττάρων απαιτεί οξυγόνο με τάση 5-7 mmHg, η οποία αποδίδεται με τριχοειδική πίεση περίπου 25 mmHg και διάμεση πίεση 4-6 mmHg. Γενικά, φυσιολογική πίεση στο διαμέρισμα θεωρείται από 0-8 mmHg. Όταν η πίεση στο διάμεσο χώρο αυξηθεί και υπερνικήσει την τριχοειδική πίεση η αιματική ροή διακόπτεται και τα τοιχώματα των αγγείων συμπιέτουν, με αποτέλεσμα διακοπή της παροχής οξυγόνου στους ιστούς³¹. Επί υποξίας τα κύτταρα παράγουν αγγειοδραστικές ουσίες (π.χ. ορπαμίνη, σεροτονίνη) οι οποίες αυξάνουν τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου των τριχοειδών. Επιτρέπεται έτσι περαιτέρω απώλεια υγρών και μεγαλύτερη αύξηση της διάμεσης πίεσης επιδεινώνοντας την ισχαιμία των ιστών. Τα κύτταρα προσπαθώντας να αντεπεξέλθουν προχωρούν σε αναερόβια γλυκόλυση με μείωση του ιστικού PH και επιδείνωση της ιστικής βλάβης. Έτσι επέρχεται νέκρωση των ιστών (μυών και νεύρων) και απελευθέρωση μεγάλης ποσότητας μυοσφαιρίνης³². Αναπόφευκτη είναι η απώλεια του άκρου και μέσω νεφρικής ανεπάρκειας συνήθως πιθανών και της ζωής³³.

Η αντοχή των ιστών στην ισχαιμία διαφέρει. Ο Matsen και συν.³⁴, απέδειξαν ότι οι μύες επανέρχονται στη φυσιολογική λειτουργία τους μετά από 2-4 ώρες ισχαιμίας σε ποσοστό 68%, ενώ για μόνιμη βλάβη απαιτούνται 4-12 ώρες και επάνοδο μόνο 8%. Ο νευρικός ιστός αρχίζει να παρουσιάζει διαταραχές αγωγιμότητας σε 30 λεπτά ισχαιμίας, μόνιμες βλάβες όμως και μη αναστρέψιμες συμβαίνουν με παρέλευση 2-24 ωρών. Αντίστοιχα ήταν και τα αποτελέσματα των μελετών του Rorabeck³² ο οποίος τονίζει τη σημασία της διάρκειας της αυξημένης πίεσης στην αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας των ιστών. Πιέσεις από 40-80 mmHg για 4 ώρες όπως υποστήριξε προκαλούν παροδικές διαταραχές, ενώ παράταση άνω των 12 ωρών προκαλεί μόνιμη βλάβη. Το βέβαιο είναι πάντως ότι οι βλάβες είναι συνάρτηση της τιμής της αυξημένης πίεσης και του χρόνου που διαρκεί. Η σχέση βλάβης με πίεση είναι γεωμετρική, ενώ της πίεσης με τη διάρκεια αντιστρόφως ανάλογη, αφού για παράδειγμα πίεση 40 mmHg για 14 ώρες δεν προκάλεσε μόνιμη βλάβη της νευρικής λειτουργίας, κάτι που συνέβηκε σε 7 ώρες με αύξηση της πίεσης στα 50 mmHg.

Ο Herpenstall και συν.³⁶ πρόσθεσε ένα ακόμα στοιχείο, τις αυξημένες μεταβολικές ανάγκες σ' ένα τραυματισμένο ιστό, οπότε η εγκατάσταση του συνδρόμου διαμερίσματος γίνεται με ενδοδιαμερισματική πίεση 30 mmHg, σε αντίθεση με ένα φυσιολογικό ιστό όπου χρειάζονται 40 mmHg.

Η παθοφυσιολογία του χρόνιου συνδρόμου διαμερίσματος είναι διαφορετική. Όπως περιγράφει ο Reneman³⁷ κατά τη διάρκεια της άσκησης ο όγκος της γαστέρας του μύος αυξάνεται κατά 20% προκαλώντας προσωρινή αύξηση της πίεσης μέσα στο διαμέρισμα και παροδική ισχαιμία στους μύες. Το Χ.Σ.Δ. προκαλείται όταν οι επαναλαμβανόμενες συσπάσεις των μυών διατηρούν αυτή την πίεση και εμποδίζουν την αιματική κυκλοφορία η οποία δεν επανέρχεται κατά την ανάπαυση των μυών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Κλινικά συμπτώματα Σ.Δ. – 5 Ρς

1. Pain - πόνος
2. Pallor - ωχρότητα
3. Paraesthesia - παραισθησία
4. Palseness - απουσία σφύξεων
5. Paralysis - παράλυση

Κλινική εικόνα

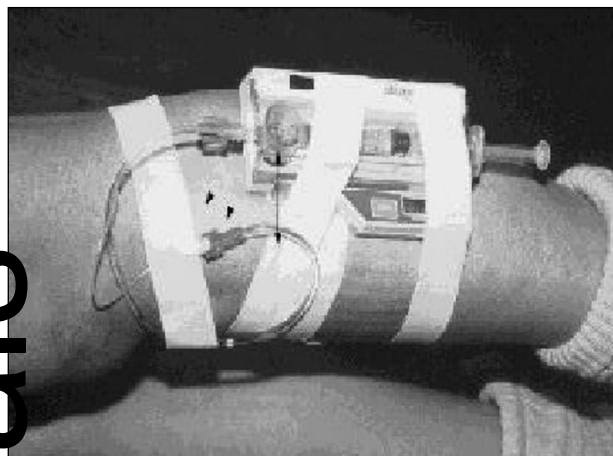
Το Ο.Σ.Δ. εμφανίζεται κλινικά με πέντε χαρακτηριστικά συμπτώματα (Πίνακας 2), τα οποία αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως 5Ρs³⁸ (Pain-πόνος, Pallor-ωχρότητα, Paraesthesia-παραισθησία, Palseness-απουσία σφύξεων, Paralysis-παράλυση), τα οποία όμως δεν είναι διαγνωστικά αλλά ενδεικτικά. Ακόμα απαιτούν τον ασθενή σε πλήρη εγρήγορση, χωρίς νευρική βλάβη από τραύμα στη σπονδυλική στήλη, ενώ δύσκολα προσδιορίζονται στα παιδιά.

Ο πόνος είναι χαρακτηριστικό σύμπτωμα, όταν δεν είναι ο αναμενόμενος για το τραύμα που προηγήθηκε. Διαγνωστική είναι η αναπαραγωγή του με παθητική διάταση του προσβεβλημένου μύα. Η ευαισθησία παρατηρείται στο δέρμα πάνω από το διαμέρισμα, το οποίο είναι οιδηματώδες και σε μεγάλη τάση. Υπαισθησία με ελαττωμένη αισθητικότητα παρατηρείται στις άκρες των δακτύλων, και πιθανόν να είναι πρώιμο σύμπτωμα. Ειδικά σε πίεση του επιπολής περονιαίου νεύρου παρατηρείται πρώιμη απώλεια αισθητικότητας ανάμεσα στο 1^ο και 2^ο δάκτυλο. Παισθησία με αίσθημα νυγμών και καύσος είναι επίσης από τα πρώτα συμπτώματα. Ψηλάφηση των αρτηριών περιφερικά του διαμερίσματος μπορεί να είναι δυνατή ή όχι. Σπάνια αναφέρεται και μειωμένη αντίληψη των δονήσεων με την αύξηση της ενδοδιαμερισματικής πίεσης.

Το Χ.Σ.Δ. εμφανίζεται με λιγότερα και πιο ελαφρά συμπτώματα από το Ο.Σ.Δ. Τυπικός ασθενής είναι ένας επαγγελματίας δρομέας στη δεύτερη ή τρίτη δεκαετία της ζωής του, που περιγράφει ένα πόνο κατά την άσκηση και ένα αίσθημα πίεσης μέσα στο πόδι του, ξεκινά 30-40 λεπτά μετά το τρέξιμο και λύεται 25-30 λεπτά μετά τη διακοπή του. Πιο συχνά αναφέρεται και παραισθησία στο εμπλεκόμενο διαμέρισμα ενώ κλινικά πιθανόν να υπάρχει ευαισθησία στην περιοχή. Ο Detmer και συν.³⁹ αναφέρει αμφοτερόπλευρη εντόπιση του Χ.Σ.Δ. στο 82 % των ασθενών του. Ο Froken και συν.⁴⁰ αναφέρει κήλες στις περιτονίες σε 39 % των περιπτώσεων με Χ.Σ.Δ. οι οποίες ψηλαφούνται και κλινικά.

Διάγνωση

Η έγκαιρη διάγνωση είναι σημαντικότερη λόγω των ανεπανόρθωτων βλαβών που συμβαίνουν με την εξέλιξη του Σ.Δ. Η κλινική εξέταση θέτει την υποψία της διάγνωσης του συνδρόμου σε όλες τις προαναφερθέντες καταστάσεις που δυνατό να εμφανιστεί. Όταν δεν είναι επαρκής ή δυνατή, απαραίτητη



Εικ. 3. Το Wick monitor για συνεχής παρακολούθησης της ενδοδιαμερισματικής πίεσης, όπως το περιγράψε ο Scholender και συν.⁴⁴

είναι η μέτρηση της ενδοδιαμερισματικής πίεσης, το ρόλο της οποίας αναφέρει από τη δεκαετία του '70 ο Whitesides⁴¹ για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση. Επιπρόσθετα η συνεχής παρακολούθησή της (monitoring) είναι επιβεβλημένη σε ασθενείς με επιδεινούμενη γενική ή νευρολογική κατάσταση, συνεχή αναισθησία ή πάρεση από tourniquet, όπως αναφέρουν οι Luk και Pun⁴² (Εικ. 3). Η μέτρηση μπορεί να γίνει με διάφορες συσκευές που έχουν περιγραφεί, όπως την αυτοσχέδια συσκευή του Whitesides,⁴³ το Wick monitor που περιγράψε ο Scholender και συν.⁴⁴ και ο μαθητήρας με σχισμή (slit catheter)⁴⁵. Κατά τις μετρήσεις ο Whitesides⁴¹ θέτει τη διάγνωση σε πίεση 10-30 mmHg πάνω από τη διαστολική και σύμφωνα κλινικά ευρήματα. Ο Mubarac και συν.⁷ μετρώντας άμεσα την πίεση στο διαμέρισμα θέτει τη διάγνωση στα 30 mmHg και άνω. Ο Matsen και συν.³⁴ υποστηρίζει τη συνεχή παρακολούθηση για 3 ώρες και αναφέρει εγκατάσταση του Σ.Δ. αν η πίεση διατηρείται σταθερά μεγαλύτερη από 45 mmHg. Οι Steinberg και Gelbermann⁴⁶ εφάρμοσαν μια μη επεμβατική τεχνική με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Μέτρησαν τη σκληρότητα της επιφάνειας του διαμερίσματος του άκρου και την συσχέτισαν ικανοποιητικά με την ενδοδιαμερισματική πίεση.

Στο Χ.Σ.Δ. οι τιμές που αναφέρει ο Pedovitz και συν.⁴⁷ μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βάση για διάγνωση του συνδρόμου. Αυτοί θεώρησαν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια ως διαγνωστικά: α) σε ανάπαυση πριν την άσκηση πίεση 15 mmHg ή περισσότερο, β) πίεση 30 mmHg ή περισσότερο 1 λεπτό μετά την έναρξη και γ) πίεση 20 mmHg ή περισσότερο 5 λεπτά μετά την άσκηση. Οι Nkele, Aidow και Grant⁴⁸ αναφέρουν ότι παρόλο που η πίεση κατά την ανάπαυση κυμαίνεται σε πολύ ευρείες τιμές, 95% των ασθενών είχαν ενδοδιαμερισματική πίεση μικρότερη των 12 mmHg. Αυτές οι τιμές δεν επηρεάζονται ιδιαίτερα από την ηλικία,

αλλά από τη θέση του ασθενούς. Οι μετρήσεις πρέπει να γίνονται με τον ασθενή ύπτιο και τον άκρο πόδα κατακόρυφο.

Η γενική αίματος, η μέτρηση της CPK, της μυοσφαιρίνης ορού και ούρων (παρουσία και ποσοτικός προσδιορισμός), η τοξικολογική εξέταση ούρων και ο PT και aPTT είναι απαραίτητες εργαστηριακές εξετάσεις για έλεγχο της γενικής κατάστασης του ασθενούς και την παρακολούθηση της νέκρωσης των μυών.

Ο Rorabeck⁴⁹ αναφέρει υποσχόμενα αποτελέσματα από το MRI ως ένα διαγνωστικό μη επεμβατικό εργαλείο. Όπως όμως στη συνέχεια αναφέρει ο ίδιος σε επόμενη μελέτη με τον Amendola⁵⁰ είναι δυνατή η απεικόνιση της εξοίδησης και της νέκρωσης των μυών, όπως και στην αξονική τομογραφία, χωρίς να θέτουν τη διάγνωση του συνδρόμου.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος των αγγείων δείχνει την ροή του αίματος στο διαμέρισμα η οποία διακόπτεται με την εγκατάσταση του συνδρόμου, οπότε και θεωρείται αξιόπιστη ένδειξη για ισχαιμία των μυών, ενώ βοηθά και στη διαφοροδιάγνωση από την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση.

Διαφορική διάγνωση

Διαφορική διάγνωση τόσο του Ο.Σ.Δ. όσο και του Χ.Σ.Δ. πρέπει να γίνει από γενικές παθήσεις που αφορούν όλα τα διαμερίσματα και από παθήσεις των κατά τόπου διαμερισμάτων και ιδιαίτερα της κνήμης (Πίνακας 3). Γενικά η κυτταρίτιδα, δηλητηρίαση από δήγμα μέδουσας, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και θρομβοφλεβίτιδα, αεριογόνος γάγγραινα, νεκρωτική απονευρίτιδα, περιφερικό αγγειακό τραύμα και ραβδομύλυση μπορούν να εκδηλωθούν με όμοια κλινική εικόνα. Η μέτρηση της CPK, της μυοσφαιρίνης ορού και ούρων (παρουσία και ποσοτικός προσδιορισμός), η τοξικολογική εξέταση ούρων, η γενική αίματος και ο PT και aPTT είναι διαφοροδιαγνωστικά για τις κάτω καταστάσεις.

Στο πρόσθιο σύνδρομο διαμερίσματος της κνήμης Δ.Δ. πρέπει να γίνει από περιοστίτιδα, παγίδευση του επιπολής περωναίου νεύρου, τενοντίτιδα του οπίσθιου κνημιαίου, κάταγμα κόπωσης της κνήμης και διαλείπουσα χωλότητα λόγω ανώμαλης έκφυσης της έσω κεφαλής του γαστροκνημίου, η οποία προκαλεί πίεση στην ιγνυακή αρτηρία. Αν η φυσική εξέταση και ο εργαστηριακός έλεγχος που προαναφέρθηκε δεν είναι διαγνωστικά απαιτούνται άλλες εξετάσεις. Η περιοστίτιδα εύκολα απεικονίζεται στο σπινθηρογράφημα οστών με διάχυτη πρόσληψη που καταλαμβάνει το ένα τρίτο του οστού. Το κάταγμα κόπωσης παρουσιάζεται ως μια πιο εντοπισμένη πρόσληψη του ραδιενεργού ισότοπου, παρόλο που το 90% απ' αυτά φαίνεται σε απλή ακτινογραφία στην περιοχή του πόνου. Η παγίδευση του περωναίου νεύρου μπορεί να διαγνωστεί με προκλητά δυναμικά ή όπως περιέγραψε ο Styf⁵¹ πίεση στο σημείο που το νεύρο αναδύεται από την περιτονία προκαλεί πόνο κατά την ενεργητική υπό αντίσταση πελματιαία κάμψη και αναστροφή του άκρου ποδός. Το σημείο Tincl είναι επίσης θετικό στην ίδια περιοχή.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3
Διαφορική Διάγνωση

- Κυτταρίτιδα
- Δήγμα μέδουσας
- Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση
- Θρομβοφλεβίτιδα
- Αεριογόνος γάγγραινα
- Νεκρωτική απονευρίτιδα
- Περιφερικό αγγειακό τραύμα
- Ραβδομύλυση
- Περιοστίτιδα
- Παγίδευση νεύρων
- Τενοντίτιδες
- Κατάγματα κόπωσης

Οι πιο πάνω καταστάσεις εμφανίζονται αντίστοιχα και στα άλλα διαμερίσματα οπότε με τον ίδιο τρόπο γίνεται και η διάγνωση.

Αντιμετώπιση

Το σύνδρομο διαμερίσματος όπως φαίνεται αποτελεί συνήθως επιπλοκή μιας κάκωσης. Επομένως η αντιμετώπιση του τραυματία με βάση τις αρχές του ATLS (A,B,C) αποτελεί το πρώτο μέλημα, πριν εντοπιστεί στο ίδιο το διαμέρισμα.

Το **αρχόμενο σύνδρομο διαμερίσματος** απαιτείται άμεση απελευθέρωση από την εξωτερική πίεση, π.χ. το γύψινο νάρθηκα, τους επιδέσμους, κλπ, γεγονός που μειώνει την ενδοδιαμερισματική πίεση μέχρι και 85%. Η θέση του άκρου είναι σημαντική αφού τοποθετώντας το στο επίπεδο της καρδιάς δημιουργείται η μέγιστη διαφορά πίεσης διάχυσης στο διαμέρισμα. Οι Styf και Wiger⁵¹ αναφέρουν ότι η ανύψωση του άκρου ποδός κατά 35 εκατοστά μειώνει την ενδοδιαμερισματική πίεση κατά 23 mmHg. Δεν επιτρέπεται όμως υπέρμετρη ανύψωση αφού μειώνεται η αρτηριακή ροή χωρίς σημαντική αύξηση της φλεβικής επαναφοράς, οπότε επιδεινώνεται η ισχαιμία.

Αν τα συμπτώματα δεν υποχωρούν ή επιδεινώνονται σε 30-60 λεπτά η **εγκατάσταση του οξέος συνδρόμου** απαιτεί χειρουργική απελευθέρωση του διαμερίσματος με διατομή των υπερκείμενων περιτονιών. Διάφορες τιμές έχουν προταθεί ως το όριο για έναρξη χειρουργικής θεραπείας. Ο Whitesides⁴¹ εισηγείται διάνοιξη του διαμερίσματος σε πίεση 10-30 mmHg πάνω από τη διαστολική και σύμφωνα κλινικά ευρήματα ενώ ο Mubarak και συν.⁷ εισηγείται τη διάνοιξη μόνο όταν η πίεση υπερβεί τα 30 mmHg. Ο Matsen και συν.³⁴ υποστηρίζει τη συνεχή παρακολούθηση για 3 ώρες και προχωρεί στη θεραπεία αν η πίεση διατηρείται σταθερά μεγαλύτερη από 45 mmHg. Χρήσιμα όμως για τη διενέργεια επέμβασης είναι τα κριτήρια που έθεσαν οι Mubarak-Owen-Hargens¹¹:



Εικ. 4. Εκτεταμένη διατομή των περιτονιών του πήχη, σχήματος S, από την κοιλότητα του αγκώνα μέχρι τον καρπό, όπως περιέγραψε ο Henry⁵².



Εικ. 5. Απλή διάνοιξη των οπίσθιων διαμερισμάτων της κνήμης, όπως την περιέγραψαν οι Darey, Rorabeck και Fowler⁵³.

1. Ασθενής με φυσιολογική ενδοδιαμερισματική πίεση και θετικά κλινικά ευρήματα, ή με πίεση μεγαλύτερη από 30 mmHg και όταν είναι άγνωστη ή πάνω από 8 ώρες η διάρκεια των συμπτωμάτων.

2. Μη συνεργάσιμος ή αναισθητός ασθενής με πίεση μεγαλύτερη από 30.

3. Ασθενής με χαμηλή αρτηριακή πίεση και ενδοδιαμερισματική πίεση μεγαλύτερη από 20 mmHg.

Γενικά όμως ισχύει ο κανόνας ότι επί αμφίβολης διάγνωσης γίνεται διάνοιξη του διαμερίσματος για να επιτραπεί στο οίδημα να παροχετευτεί και να αποσυμπιεστούν οι ιστοί.

Η θεραπεία του **χρόνιου συνδρόμου διαμερίσματος** συνήθως είναι χειρουργική. Η συντηρητική θεραπεία μπορεί να βοηθήσει σε ασθενείς που είναι πρόθυμοι να ελαττώσουν σημαντικά ή να διακόψουν τις αθλητικές τους δραστηριότητες. Αυτή έγκειται σε: α) διακοπή της άσκησης, παγοθεραπεία και ανύψωση του άκρου, β) λήψη ασπιρίνης ή ιμπουπροφαίνης και επιστροφή σε ελαφρά άσκηση μέχρι το σημείο επανεμφάνισης των συμπτωμάτων. Εντούτοις οι περισσότεροι ασθενείς προτιμούν να συνεχίσουν τις δραστηριότητες τους και απαιτούν χειρουργική απελευθέρωση του διαμερίσματος. Σύμφωνα με τον Detmer και συν.³⁹ 90% των ασθενών θεραπεύονται ή τα συμπτώματα υποχωρούν σημαντικά μετά την επέμβαση.

Οι **προσπελάσεις** που έχουν επικρατήσει για τα διαμερίσματα του **πήχη** είναι οι δύο που περιγράφηκαν από τον Henry⁵². Πρόκειται για μια επιμήκη οπίσθια στην εκτατική επιφάνεια και μια πιο μεγάλη, σχήματος S που ξεκινά από την κοιλότητα του αγκώνα και επεκτείνεται περιφερικά μέχρι τον καρπό, συνέχεια με τομή για καρπιαίο σωλήνα (Εικ. 4).

Τρεις προσπελάσεις έχουν περιγραφεί για την **κνήμη**, η πρώτη με εκτομή της περόνης, η δεύτερη

με απλή διάνοιξη περιφερικά της περόνης, των Darey-Rorabeck-Fowler⁵³ και η τρίτη με διπλή διάνοιξη όπως περιέγραψαν οι Mubarak και Hargens⁵⁴ (Εικ. 5).

Η διατομή της περόνης αν και είναι ριζική θεραπεία σπάνια ενδείκνυται λόγω πολλών προβλημάτων που δημιουργεί. Η απλή τομή ίσως είναι ικανοποιητική αν τα μαλακά μόρια δεν είναι εκτεταμένα παραμορφωμένα. Επειδή όμως αυτό σπάνια συμβαίνει, η διπλή διάνοιξη είναι η ασφαλέστερη και η πιο αποτελεσματική και γενικά πρέπει να προτιμάται.

Η χορήγηση οξυγόνου είναι υποβοηθητική, ενώ για την αντιμετώπιση του συνδρόμου νεότερες μελέτες προτείνουν και θεραπείες με **υπερβαρικό οξυγόνο**⁵⁵. Στις θεραπείες αυτές ο ασθενής αναπνέει οξυγόνο 100% με πίεση μεγαλύτερη της ατμοσφαιρικής το οποίο κατανέμεται 2-3 φορές περισσότερο στους ιστούς. Επομένως τα πλεονεκτήματα του είναι: α) σε ιστούς όπου υπάρχει μειωμένη αιματική ροή, αποδίδεται μεγαλύτερη ποσότητα οξυγόνου και κερδίζεται χρόνος για τη βιωσιμότητα τους, β) προάγεται έμμεσα η νεοαγγείωση, η ινοβλαστική δραστηριότητα και η σύνθεση του κολλαγόνου, βοηθώντας έτσι την αναδόμηση του πάσχοντος ιστού, γ) έχει αντιμικροβιακή δράση, με αναστολή των τοξινών, απενεργοποίηση μικροβίων(π.χ. κλωστηρίδια) και προάγει την φαγοκυττάρωση, ενώ αυξάνει τη δράση των αμινιγλυκοσιδών και δ) προκαλεί αγγειοσύσπαση και επομένως εμποδίζει το οίδημα στους υποξικούς ιστούς. Ο Bouachour και οι Wattel και συν.⁵⁶ κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το υπερβαρικό οξυγόνο βελτιώνει την επούλωση των ιστών και μειώνει τα ποσοστά ακρωτηριασμών και χειρουργικών διανοίξεων.

Μερικοί συγγραφείς^{57,58} προτείνουν τη χρήση **μαννιτόλης** ως αποιδηματικό και τη χρησιμοποιούν σε ρουτίνα. Η βελτιωτική της δράση είναι αμφίβολη και τα στοιχεία από τις σχετικές μελέτες ανεπαρκή.

Πρόγνωση

Αν η διάνοιξη του διαμερίσματος γίνει σε 25-30 ώρες μετά την εγκατάσταση του συνδρόμου η πρόγνωση είναι καλή. Μικρή ή όχι αποκατάσταση του σκέλους πρέπει να αναμένεται όταν η θεραπεία γίνει καθυστερημένα. Αποτελέσματα δεν υπήρξαν σε διανοίξεις που έγιναν την 3^η ή 4^η μέρα. Αντιθέτως, αναπτύχθηκαν φλεγμονές στους νεκρωμένους μιστούς, οπότε σε τέτοιες περιπτώσεις οι διανοίξεις αντενδείκνυνται.

Συμπέρασμα

Η καλύτερη θεραπεία του Σ.Δ., οξέος και χρόνιου, είναι η πρόληψη. Η γνώση των περιπτώσεων που μπορεί να εμφανιστεί απαιτεί εγρήγορση ώστε να αντιμετωπιστεί με την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων και πριν εγκατασταθεί. Μέτρηση πιέσεων πάνω από 30 mmHg και εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων οδηγούν στη διάνοιξη του διαμερίσματος. Αν η αποσυμπίεση είναι έγκαιρη αποφεύγονται νεκρώσεις και ουλοποιήσεις στους πάσχοντες ιστούς, οπότε και ο ασθενής επανέρχεται πλήρως στην προγενέστερη δραστηριότητα του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- vonVolkman R. Verletzungen und krankheiten der bewegungsorgane. Handbuch der Allgemeinen und Speziellen Chirurgie. Vol 2. 1872: 234-920.
- Volkman R. Die ischaemischen Muskellähmungen und Contracturen, Zentralbl Chir 1881; 8:801.
- Thomas JJ. Nerve involvement in the ischaemic paralysis and contracture of Volkman, Ann Surg 1909; 49:330.
- Murphy JB. Myositis, JAMA. 1914; 63:1240.
- Jones Sir R. Address on Volkman's contracture with specific reference to treatment, Br Med J. 1928; 2:639.
- Bywaters EG, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. 1941. J Am Soc Nephrol. Feb 1998; 9(2): 322-325.
- Mubarak SJ, Owen CA, Hargens AR, et al. Acute compartment syndrome: diagnosis and treatment with the aid of the Wick catheter. J Bone Joint Surg. 1978; 60-A:1091.
- Halpern AA, Mochizuki RM. Compartment syndrome of the interosseous muscles of hand: a clinical and anatomic review. Orthop Rev. 1988; 9:121.
- McQueen MM, Gaston P, Court-Brown CM. Acute compartment syndrome. Who is at risk? J Bone Joint Surg Br. Mar 2000; 82(2): 200-3.
- Robson MC, Edstrom LE, Ariyan S, Krizek TJ. Forearm compartment syndrome, Orthop Rev. 1976; 5:57.
- Owen CA, Mubarak SJ, Hargens AR. Intramuscular pressures with limb compression clarification of the pathogenesis of the drug-induced muscle-compartment syndrome. N Engl J Med. May 24, 1979; 300(21): 1169-720.
- Green TL, Louis DS. Compartment syndrome of the arm: a complication of the pneumatic tourniquet: a case report, J Bone Joint Surg. 1983; 65-A:270.
- Rorabeck CH. Tourniquet-induced nerve ischemia: an experimental investigation, J Trauma. 1980; 20:280.
- Kline SC, Moore JR. Neonatal compartment syndrome, J Hand Surg. 1992; 17-A:256.
- Newmeyer WL, Kilgore ES Jr. Volkman's ischemic contracture due to soft tissue injury alone, J Hand Surg. 1976; 1:221.
- Stockley I, Harvey IA, Getty CJM. Acute volar compartment syndrome of the forearm secondary to fractures of the distal radius, Injury. 1988; 19:101.
- Simpson NS, Jupiter JB. Delayed onset of forearm compartment syndrome: a complication of distal radius fracture in young adults, J OrthopTrauma. 1995; 9:411.
- Tornetta P 3rd, Templeman D. Compartment syndrome associated with tibial fracture. Instr Course Lect. 1997; 46: 303-8.
- Lancourt JE, Gilbert MS, Posner MA. Management of bleeding and associated complication of hemophilia in the hand and forearm, J Bone Joint Surg. 1977; 59-A:451.
- Madigan RR, Hanna WT, Wallace SL. Acute compartment syndrome in hemophilia, J Bone Joint Surg.1981; 63-A:1327.
- Roberge RJ, McLane M. Compartment syndrome after simple venipuncture in an anticoagulated patient. J Emerg Med. Jul-Aug 1999; 17(4): 647-9.
- Moed BR, Fakhouri AJ. Compartment syndrome after low-velocity gunshot wounds to the forearm, J Orthop Trauma. 1991; 5:134.
- Hastings H, Misamore G. Compartment syndrome resulting from intravenous regional anesthesia, J Hand Surg. 1987; 12-A:559.
- Braun RM, Newman J, Thacher B. Injury to the brachial plexus as a result of diagnostic arteriography, J Hand Surg. 1978; 3:90.
- Rowland SA. Fasciotomy: the treatment of compartment syndrome. In Green DP, editor: Operative hand surgery. 4th ed. New York, Md: Churchill Livingstone; 1993.
- Schnall SB, Holtrom PD, Silva E. Compartment syndrome associated with infection of the upper extremity. Clin Orthop. 1994; 306:128.
- Styf J, Wiger P. Abnormally increased intramuscular pressure in human legs: Comparison of two experimental models. J Trauma. 1998; 45: 133-139.
- Pedowitz RA, Tourounghi FM. Chronic exertional compartment syndrome of the forearm flexor muscles. J Hand Surg. 1988; 13-A:694.
- Halpern AA, Mochizuki RM. Compartment syndrome of the interosseous muscles of hand: a clinical and anatomic review. Orthop Rev. 1980; 9:121.
- Gutyon AC. Textbook of Medical Physiology. 8th ed. Md: Harcourt Brace & Company; 1991: 171-184.
- Ashton H. The effect of increased tissue pressure on blood flow. Clin Orthop. Nov-Dec 1975; 113: 15-26.
- Rorabeck CH, Macnab I. The pathophysiology of the anterior tibial compartmental syndrome. Clin Orthop. Nov-Dec 1975; 113: 52-7.
- Bywaters EG, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. 1941. J Am Soc Nephrol. Feb 1998; 9(2): 330-332.
- Matsen FA, Winquist RA, Krugmire RB. Diagnosis and management of compartmental syndromes. J Bone Joint Surg. 1980; 62-A:286.
- Holden DEA. The pathology and prevention of Volkman's ischemic contracture. J Bone Joint Surg. 1979; 61-B:296.
- Heppenstall RB, Sapega AA, Scott R, et al. The compartment syndrome: an experimental and clinical study of muscular energy metabolism usingphosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy. Clin Orthop. 1988; 226:138.
- Reneman RS. The anterior and the lateral compartmental syndrome of the leg due to intensive use of muscles. Clin Orthop. Nov-Dec 1975; 113: 69-80.
- Topper SM. Hand and Microsurgery. In: Miller MD ed. Review of Orthopaedics. 3th ed. Philadelphia, NY: Saunders; 2000:319.
- Detmer DE. Diagnosis and management of chronic compartment syndrome of the leg. Semin Orthop. 1988; 3:223.
- Fronek J, Mubarak SJ, Hargens AR, et al. Management of chronic exertional anterior compartment syndrome of the lower extremity. Clin Orthop. 1987; 220:217.
- Whitesides TE Jr, Haney TC, Morimoto K, Haradi H. Tissue pressure measurements as a determinant for the need of fasciotomy. Clin Orthop. 1975; 113:43.
- Luk KDK, Pun WK. Unrecognized compartment syndrome in a patient with tourniquet palsy. J Bone Joint Surg. 1987; 69-B:97.

43. Whitesides TE, Haney TC, Harada H. A simple method for tissue pressure determination. *Arch Surg.* Nov 1975; 110(11): 1311-1313.
44. Scholender PF, Hargens AR, Miller SL. Negative pressure in the interstitial fluid of animals. *Science.* 1968; 161: 321.
45. Luks FI. An easy approach to the slit catheter technique in intracompartmental pressure measurement. *Surg Gynecol Obstet.* 1988; 167:518.
46. Steinberg BD, Gelberman RH. Evaluation of limb compartments with suspected increased interstitial pressure: a noninvasive method for determining quantitative hardness. *Clin Orthop.* 1994; 300: 248.
47. Pedowitz RA, Hargens AR, Mubarak SJ, Gershuni DH. Modified criteria for the objective diagnosis of chronic compartment syndrome of the leg. *Am J Sports Med.* 1990; 18:35.
48. Nkele C, Aindow J, Grant L. Study of pressure of the normal anterior tibial compartment in different age groups using the slit-catheter method. *J Bone Joint Surg.* 1988; 70-A:98.
49. Rorabeck CH. The diagnosis and management of chronic compartment syndrome AAOS Instr Course Lect. 1989; 38:466.
50. Amendola A, Rorabeck CH, Vellett D, et al. The use of magnetic resonance imaging in exertional compartment syndrome. *Am J Sports Med.* 1990; 18:29.
51. Styf J, Wiger P. Abnormally increased intramuscular pressure in human legs: comparison of two experimental models. *J Trauma.* Jul 1998; 45(1): 133-139.
52. Henry AK. *Exposures of long bones and other surgical methods.* Bristol, England, Md: John Wright & Sons; 1927.
53. Davey JR, Rorabeck CH, Fowler PJ. The tibialis posterior muscle compartment: an unrecognized cause of exertional compartment syndrome. *Am J Sports Med.* 1984; 12:391.
54. Mubarak SJ, Hargens AR. Compartment syndromes and Volkmann's contracture. In *Saunders monographs in clinical orthopaedics.* Vol. 3. Philadelphia, Md: WB Saunders; 1991.
55. National Baromedical Services. All About Hyperbaric Medicine page. Available at: <http://web.baromedical.com/about/about.html>. Last Updated July, 2003.
56. Wattel F, Mathieu D, Nevriere R. Acute peripheral ischaemia and compartment syndromes: a role for hyperbaric oxygenation. *Anaesthesia.* May 1998; 2: 63-65.
57. Daniels M, Reichman J, Brezis M. Mannitol treatment for acute compartment syndrome. *Nephron.* 1998; 79: 492-493.
58. Shah DM, Bock DE, Darling RC. Beneficial effects of hypertonic mannitol in acute ischemia-- reperfusion injuries in humans. *Cardiovasc Surg.* Feb 1996; 4(1): 97-100.

□

¹Γαστρεντερολογική Κλινική 1^{ου} Νοσοκομείου ΙΚΑ, Πεντέλη

²Ηπατολογικό Ιατρείο Γ.Ν.Α «Η Ελπίς»

³Α' Παθολογική Κλινική 1^{ου} Νοσοκομείου ΙΚΑ, Πεντέλη

Ηπατοτοξικότητα σε ασθενή που ελάμβανε Αζαθειοπρίνη στα πλαίσια θεραπείας ελκώδους κολίτιδας

Π. ΣΦΗΚΑΣ¹, Ι.Γ. ΚΑΛΛΙΑΚΜΑΝΗΣ¹, Β. ΠΑΠΑΛΙΜΝΙΩΤΗΣ¹, Γ. ΨΑΝΗΣ¹, Κ. ΚΑΛΛΙΓΕΡΟΣ³, Ε. ΚΑΡΚΑΝΤΖΟΣ¹

Η αζαθειοπρίνη είναι ανοσοκατασταλτικό φάρμακο του οποίου η θεραπευτική δράση επιτελείται μέσω της τροποποίησης της κυτταρικής ή χυμικής ανοσίας.

Η 6 μερκαπτοπουρίνη (6-MP) είναι το φαρμακολογικώς δραστικό προϊόν που προκύπτει από το μεταβολισμό της αζαθειοπρίνης.

Η αζαθειοπρίνη χρησιμοποιείται ευρέως στην θεραπεία ελκώδους κολίτιδος, όμως είναι φάρμακο το οποίο δε στερείται παρενεργειών που ορισμένες φορές είναι σοβαρές. Σας παρουσιάζουμε μια ενδιαφέρουσα περίπτωση ασθενούς 67 ετών που ελάμβανε αζαθειοπρίνη από διμήνου στα πλαίσια θεραπείας ελκώδους κολίτιδας ο οποίος προσήλθε αιτώμενος αίμας στο δεξιό υποχόνδριο ενώ εργαστηριακά διεπιστώθη επηρεασμένη ηπατική βιοχημεία.

Λέξεις κλειδιά: Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος εντέρου, αζαθειοπρίνη, τρανσαμινασαιμία

Εισαγωγή

Η πλειονότητα των ασθενών με νόσο Crohn ή με ελκώδη κολίτιδα που έχουν 3-4 παροξυσμούς ετησίως οι οποίοι απαιτούν αγωγή με κορτικοστεροειδή και όλοι όσοι υποτροπιάζουν με τη διακοπή των κορτικοστεροειδών αναμένεται να ανταποκριθούν στην θεραπεία με AZA και 6-MP.^{1,4} Όμως οι παρενέργειες της AZA ποικίλουν και αναφορικά είναι οι εξής: ναυτία, εξάνθημα, πυρετός, αρθραλγίες, λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία, καταστολή νωτιαίου μυελού, παγκρεατίτιδα, ηπατίτιδα, λοίμωξη.² Για αυτό το λόγο συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με μικρές δόσεις (50 mg ημερησίως) και βραδεία αύξηση της δόσης του φαρμάκου στα επίπεδα των 2.5 mg/kg ημερησίως με εβδομαδιαία παρακολούθηση της αιματολογικής εικόνας (αιματοκρίτης, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπεταλία, αλκαλική φωσφατάση, τρανσαμινάσες).³

Παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς ο οποίος παρουσίασε στεατοηπατίτιδα φαρμακευτικής αιτιολογίας μετά τη θεραπεία του με αζαθειοπρίνη.

Περιγραφή περίπτωσης

Ανδρας 67 ετών προσήλθε στο νοσοκομείο μας με αναφερόμενο άλγος στην ανατομική περιοχή του δεξιού υποχονδρίου από 24ωρου. Αναφέρεται πρόμοιο περιστατικό προ 4ημέρου οπότε επισκέφθηκε άλλο νοσοκομείο όπου διαπιστώθηκε για πρώτη φορά διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας. Από το ατομικό του αναμνηστικό προκύπτει υποθυρεοειδισμός και ελκώδη κολίτιδα πιστοποιούμενη από εκθέσεις βιοψικού υλικού παχέος εντέρου μετά από νοσηλεία σε ειδικό κέντρο των Αθηνών προ 5ετίας.

Ο ασθενής αναφέρει πρόσφατη έναρξη θεραπείας με αζαθειοπρίνη, η οποία χρονολογείται από 2μήνου. Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε ΑΠ: 120/70, αρτηριακή πίεση: 74, θ:36.6, S1,S2: ρυθμικοί και ευκρινείς, καρδιακός ήχος χωρίς παθήσεις, πνευμονικοί ήχοι χωρίς αλγία, ήχος άλωτος δεξιού υποχονδρίου κατά την εν τω βάθει ψηλάφηση, εντερικοί ήχοι παρόντες χωρίς μεταλλικό ήχο, ήχος ήπατος και σπλάγχνα: ψηλάφητα ενώ η παλπατική εξέταση ήταν αρνητική για μέλαινα. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν αυξημένες τιμές των: AST: 488U/L (φ.τ: 5-40U/L), ALT: 525U/L (φ.τ: 7-56U/L), GGT: 447U/L (φ.τ: 5-85U/L), ALP: 923U/L (φ.τ: 17-142U/L), CRP: 17mg/dl (φ.τ <0.8 mg/dl), PT: 13.63sec (φ.τ: 11-13 sec), INR: 1.28, APTT: 29.5 sec (φ.τ: 21-35 sec).

Ενώ οι τιμές της ολικής και αμέσου χολερυθρίνης ήταν: TBIL = 1.8 mg/dl (φ.τ: 0,2-1,0 mg/dl), DBIL = 0.9 mg/dl (φ.τ: 0,0-0,8 mg/dl) αντίστοιχα.

Η γενική ούρων ήταν φυσιολογική, η καλλιέργεια και η παρασιτολογική κοπράνων ήταν αρνητικές, η ακτινογραφία θώρακος χωρίς παθολογικά ευρήματα, ενώ το υπερηχογράφημα άνω κοιλίας ανέδειξε ήπαρ με μικρή ομότιμη διόγκωση και αύξηση της ηχογένειας αυτού ως επί στεατοηπατίτιδας. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του ο ασθενής υπεβλήθη σε περαιτέρω εξετάσεις όπως: έλεγχο αυτοαντισωμάτων (αντιπυρηνικά αντισώματα, Αντι-dsDNA, αντισώματα, έναντι λείων μυϊκών ινών, αντι-LKM, έναντι P-ANCA, έναντι C-ANCA, αντι-MPO, αντι-PR3) τα οποία απέβησαν αρνητικά. Επίσης έγινε έλεγχος για το αντιφωσφολιπιδικό αντίσωμα έναντι καρδιολιπίνης (a CL) το οποίο ήταν αρνητικό ενώ η μέτρηση των πρωτεϊνών

C και S, γνωστές για την αντιπηκτική τους δράση ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.

Η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ανέδειξε αυξημένο ποσοστό β-σφαιρινών (16.84 %) (φυσ. τιμές = 9.80 - 15.50%) και η τιμή της σερουλοπλασμίνης ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Ο ορολογικός έλεγχος για καρκινικούς δείκτες (CEA, CA19-9, A-FP, PSA) όπως επίσης και ο ιολογικός έλεγχος για ηπατίτιδες (HBV, HCV) απέβη αρνητικός. Ο ασθενής υπεβλήθη σε γαστροσκόπηση η οποία ανέδειξε στην περιοχή του σώματος υπεραϊμία βλεννογόνου και διαβρώσεις κατά τόπους, διαβρώσεις στην γωνία του στομάχου, ενώ στο άντρο διαπιστώθηκε οίδημα βλεννογόνου, υπεραϊμία και παρούσα διαβρώσεων. Ο ενδοσκοπικός έλεγχος του κατώτερου πεπτικού ανέδειξε μικροκοκκίωση, ενδοβλεννογόνιες αιμορραγικές διηθήσεις και έλκη από το ορθό έως και το κατίον. Η αξονική τομογραφία άνω κάτω κοιλίας ανέδειξε αυξημένο μέγεθος ήπατος με μικρή κυστική αλλοίωση, μεγέθους περί το 1.2 cm κατά το δεξιό ηπατικό λοβό, μικρές κύστες στον αριστερό νεφρό και αυξημένο μέγεθος προστάτη.

Στον ασθενή διενεργήθηκε βιοψία ήπατος η οποία ανέδειξε πολλαπλασιασμό των αστροκυττάρων με εναπόθεση ινώδους στα κολποειδή και νέκρωση της ζώνης 3, ιστολογική εικόνα συμβατή με μετρίου βαθμού φλεβο-αποφρακτική νόσο. Έγινε διακοπή της αζαθειοπρίνης και αρχή θεραπείας με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους με ταυτόχρονη κλινικοεργαστηριακή παρακολούθηση. Ο ασθενής παρέμεινε για νοσηλεία 19 ημέρες με σταδιακή βελτίωση των δεικτών της ηπατικής βιοχημείας. Ο ασθενής εξήλθε χωρίς υποκειμενικά ενοχλήματα ενώ οι τιμές εξόδου ήταν: (AST: 50, ALT: 115, GGT: 160, ALP: 480, TBIL = 1.10, DBIL = 0.42). Στον εργαστηριακό επανέλεγχο ο οποίος διενεργήθηκε μετά από ένα μήνα οι τρανσαμινάσες και τα χολοστατικά ένζυμα ήταν εντελώς φυσιολογικά (AST: 38, ALT: 36, GGT: 24, ALP: 251 TBIL = 0.76, DBIL = 0.23).

Συζήτηση

Η αζαθειοπρίνη είναι ανοσοκατασταλτικό φάρμακο του οποίου η θεραπευτική δράση επιτελείται μέσω της τροποποίησης της κυτταρικής η χυμικής ανοσίας. Η 6 μερκαπτοουρίνη (6-MP) είναι το φαρμακολογικώς δραστικό προϊόν

που προκύπτει από το μεταβολισμό της αζαθειοπρίνης. Ο τρόπος δράσης τους δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος φαίνεται όμως ότι είναι πολυπαραγοντικός. Η αζαθειοπρίνη και η 6-MP αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των T και B κυττάρων και ελαττώνουν την παραγωγή κυτταροτοξικών κυττάρων T και πλασματοκυττάρων του χορίου του βλεννογόνου. Ο μεταβολισμός των φαρμάκων επιτελείται μέσω της ενζυμικής οδού της θειοπουρινικής μεθυλτρανσφεράσης (TPMT). Επί ανεπάρκειας του ενζύμου TPMT η AZA μεταβολίζεται μέσω άλλων συμπληρωματικών μηχανισμών με αποτέλεσμα την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων νουκλεοτιδίων 6-θειογουανίνης που ασκούν μυελοτοξική δράση⁴. Η αζαθειοπρίνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, στις μεταμοσχεύσεις οργάνων καθώς επίσης

και σε ποικίλα αυτοάνοσα νοσήματα⁵. Ενδεικτικά στη παρούσα φάση της συζήτησεως θα ήταν χρήσιμο να αναφέρουμε ονομαστικά ορισμένα αυτοάνοσα νοσήματα όπως: νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα, ατοπική δερματίτιδα, νεφρίτιδα λύκου και αυτοάνοση ηπατίτιδα^{2,6,7,8} στα οποία η θεραπευτική αντιμετώπιση με αζαθειοπρίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (κυρίως κορτικοστεροειδή) είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Όσον αφορά την θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας η κύρια χρήση του φαρμάκου συνίσταται στη διαχείριση της χρόνιας ενεργού νόσου και στη διατήρηση της ύφεσης αυτής.⁹

Αυτή η ένδειξη είναι συνήθως για ασθενείς που η νόσος υποτροπιάζει μόλις σταματήσει η θεραπεία με γλυκορτικοειδή (κορτιζονοεξαρτώμενη ελκώδη κολίτιδα) ή για εκείνους οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με κορτιζόνη (κορτιζονοάντοχη ελκώδη κολίτιδα). Όσον αφορά τη νόσο του Crohn η AZA είναι χρήσιμη στη θεραπεία περιπτώσεων με συρίγγια και επίσης σε συνδυασμό με αντί-TNF θεραπεία επιτυγχάνοντας περιορισμό των παρενεργειών τύπου ορονοσίας¹⁰, καθώς επίσης έχει αποδειχτεί ότι μειώνει την ενδοσκοπική και κλινική υποτροπή μετά από χειρουργική εκτομή του εντέρου¹¹. Όταν η αζαθειοπρίνη χρησιμοποιείται σε λογικές δόσεις (2.0 έως 2.5 mg/kg) οι παρενέργειες του φαρμάκου είναι ελάχιστες. Έχει δε αποδειχτεί ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με AZA στην θεραπεία της φλεγμονώδης νόσου του εντέρου διατηρείται για πάνω από 5 χρόνια¹².

Παρά το γεγονός ότι η AZA είναι ένα πολύ χρήσιμο φάρμακο με όχι τόσο συχνές παρενέργειες κανείς δεν μπορεί να ισχυριστεί ότι είναι απόλυτα ασφαλές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μπορούν να ταξινομηθούν ως τοξικές οι οποίες είναι κυρίως μυελοτοξικές (μυελοτοξικότητα και ηπατοτοξικότητα) και ιδιοσυγκρασιακές οι οποίες είναι κυρίως ανεξάρτητες της δόσης¹³. Μερικές φορές δε οι παρενέργειες του φαρμάκου μπορούν να αποδειχτούν απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς.

Ναυτία και εμετός παρουσιάζεται στο 10% των ασθενών τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας αλλά σταδιακά υποχωρεί. Γαστρεντερικές διαταραχές παρουσιάζονται στο 6%, ανορεξία στο 1%, εξελκώσεις και ερεθισμός στόματος στο 1% και πεπτικό έλκος στο 0.5%. Αλλεργικές αντιδράσεις όπως πυρετός, εξάνθημα ή αρθραλγίες συνήθως εμφανίζονται μέσα σε μερικές εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας στο 2% των ασθενών αντίδραση υπερευαισθησίας η οποία μιμείται γαστρεντερίτιδα είναι μια σπάνια παρενέργεια της οποίας ο μηχανισμός είναι άγνωστος¹⁴. Παγκρεατίτιδα παρουσιάζεται στο 3% - 7% συνήθως στο πρώτο μήνα της θεραπείας και εκδηλώνεται με ναυτία, δυσπεψία και επιγαστρικό πόνο με αντανάκλαση στη ράχη. Δεν είναι σπάνιο η κλινική συμπτωματολογία να προηγείται της εργαστηριακής αύξησης των τιμών αμυλάσης και λιπάσης του ορού. Η διακοπή του φαρμάκου οδηγεί στην υποχώρηση της παγκρεατίτιδας τόσο κλινικά όσο και εργαστηριακά².

Η AZA προκαλεί εν δυνάμει βλάβες στο ήπαρ. Αυξημένες αμινοτρανσφεράσες παρουσιάζονται περίπου στο 9% των ασθενών και σχετίζονται με την παρουσία υψηλών επιπέδων 6-μεθυλομερκαπτοπουρίνης¹⁵. Πιο σοβαρές χολοστατικές ηπατίτιδες είναι σπάνιες και αφορούν λιγότερο από το 1% των ασθενών. Συγκεκριμένα η AZA προκαλεί δυο τύπους ηπατοτοξικότητας. Πρώτον η χρήση της συνδέεται με οξεία ηπατίτιδα χολοστατικού τύπου της οποίας η πρωτεύουσα ιστολογική βλάβη βρίσκεται στην κεντρική ζώνη ενώ δεύτερον συνδέεται με τη φλεβο-αποφρακτική νόσο (ΦΑΝ) και οζώδη αναγεννητική υπερπλασία. Σε αυτή την περίπτωση, η ιστολογική βλάβη είναι επακόλουθο του οιδήματος και της εναπόθεσης κολλαγόνου στις ιδιαίτερα ευπρόσβλητες μικρές ηπατικές φλέβες της ζώνης 3. Η διάχυτη βλάβη που παρατηρείται στη ζώνη 3 αφορά τα ηπατοκύτταρα τα κολποειδή και τα μικρά ηπατικά φλεβόλια. Η ΦΑΝ αναπτύσσεται αργά και ύπουλα. Η επικρατέστερη κλινική εκδήλωση είναι η πυλαία υπέρταση με ή χωρίς ανάπτυξη ασκίτικης συλλογής, υπερσληνισμού ή εμφάνιση αιμορραγίας πεπτικού. Στο 25% των ασθενών, η βλάβη είναι σοβαρού βαθμού και ο θάνατος επέρχεται εντός 100 ημερών¹⁶. Επομένως η πρώιμη διάγνωση του συνδρόμου και η έγκαιρη αντιμετώπιση είναι φανερό ότι μπορεί να αποβεί σωτήρια για την κλινική έκβαση του ασθενούς.

Πολλές φορές η ηπατοτοξικότητα από AZA μιμείται εικόνα έξαρσης φλεγμονώδους νόσου του εντέρου με συμπτώματα όπως διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος, οπότε μπορεί να προκύψει διαφορετικό δίλημμα.

Η καταστολή του νωτιαίου μυελού είναι μια ακόμη σοβαρή παρενέργεια των θειοπουρινικών αναλόγων. Από 27χρονη έρευνα 739 ασθενών, το 3.8% αυτών εμφάνισε λευκοπενία με αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων $< 3 \times 10^9/\text{mm}^3$ ενώ το 1.2% εμφάνισε εκσεσημασμένη λευκοπενία με αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων $< 2 \times 10^8/\text{mm}^3$ ¹⁷. Αν και η λευκοπενία συμβαίνει νωρίς μετάξι ασθενών με χαμηλή δράση του ενζύμου TPMT, δε πρέπει να συνδέεται μόνο με το γονότυπο του TPMT και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας¹⁸. Λοιμώξεις είναι δυνατό να εμφανιστούν στο 1.8% των ασθενών που θεραπεύονται με θειοπουρίνες όχι απαραίτητα εξ αιτίας λευκοπενίας. Οι πιο συχνόι αιτιολογικοί παράγοντες που προκαλούν ευκαιριακές λοιμώξεις σε αυτούς τους ασθενείς είναι ο κυτταρομεγαλόϊός και οι ερπητοϊοί¹⁹. Μερικές φορές οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να είναι και μοιραίες για τον ασθενή όπως περιγράφεται για νέο 24 ετών ο οποίος θεραπεύονταν με AZA για νόσο Crohn όταν εκδήλωσε λοιμώδη μονοπυρήνωση μετά από λοίμωξη με Epstein-Barr. Ο ασθενής παρουσίασε προοδευτικό ίκτερο και 14 μέρες μετά την εισαγωγή του στο νοσοκομείο κατέληξε από μαζική αιμορραγία πεπτικού εξ' αιτίας αιμορραγικής διαβρωτικής γαστρίτιδας²⁰.

Τέλος υπάρχουν ενδείξεις ότι η παρατεταμένη χρήση της AZA συνδέεται με ανάπτυξη νεοπλασιών. Σε σχετικά πρόσφατη μελέτη, με μικρό αριθμό ασθενών που ελάμβαναν AZA για αυτοάνοσα νοσήματα

(ρευματοειδή αρθρίτιδα και συστηματικό ερυθηματώδη λύκο) από 3 έως 7 χρόνια, παρατηρήθηκε οξεία μυελογενής λευχαιμία. Η καρυστυπική ανάλυση έδειξε έλλειψη του μακρίου βραχίονα του χρωμοσώματος 7(7q-) σε μία περίπτωση και μονοσωμία 7(-7) σε δύο περιπτώσεις. Τα στοιχεία υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η AZA μπορεί να είναι απ' ευθείας μεταλλαξιογόνος παράγοντας²¹. Επίσης, έχει περιγράψει περίπτωση ασθενούς που ελάμβανε (AZA) για οξεία κολίτιδα και μετά συνεχιζόμενη αγωγή δύο ημερών (1.6 mg/kg/ημέρα) παρουσίασε φλεβοαποφρακτική νόσο ήπατος, οζώδη αναγεννητική υπερπλασία και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC), χωρίς να έχει άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες για την ανάπτυξη HCC (ιολογικός έλεγχος για ηπατίτιδα Β και C αρνητικός, χωρίς μεταβολική νόσο ήπατος, απουσία κίρρωσης και άλλων τοξικών παραγόντων). Έτσι, η ανάπτυξη της οζώδους αναγεννητικής υπερπλασίας και/ή η συνύπαρξη με φλεβοαποφρακτική νόσο του ήπατος και η παράλληλη λήψη αζαθειοπρίνης μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου²².

Επομένως καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η AZA είναι αναμφισβήτητα ένα πολύ χρήσιμο φάρμακο με πολλές εφαρμογές, ευρέως χρησιμοποιούμενη τα τελευταία χρόνια και στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, αλλά δεν θα πρέπει να υποτιμούμε τις τυχόν παρενέργειες του φαρμάκου οι οποίες μπορεί να αποδειχτούν αρκετά σοβαρές. Η βραδεία αύξηση της δόσης του φαρμάκου με εβδομαδιαία παρακολούθηση της αιματολογικής εικόνας (αιματοκρίτης, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια, αλκαλική φωσφατάση, τρανσαμινάσες) μέχρι να σταθεροποιηθεί η θεραπευτική δόση στα 2.5 mg/kg, όσον αφορά στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, καθώς επίσης και η τακτική ιατρική παρακολούθηση όσο διαρκεί η θεραπεία με AZA αποτελεί το χρυσό κανόνα για τη διαχείριση του ασθενούς και την έγκαιρη διάγνωση τυχόν παρενεργειών.

ABSTRACT

Hepatotoxicity in a patient who was receiving azathioprine through the treatment of ulcerative colitis

P. SFIKAS, I. KALLIAKMANIS, V. PAPALIMNEOU, K. KALLIGEROS, G. PSANIS, E. KARKANTZOS

Azathioprine is an immunosuppressive medicine which therapeutic effect is achieved through the modification of the cellular or antibody's mediated immunity. 6-mercaptopurine (6-MP) is the pharmacologically effective product which results from the metabolism of azathioprine.

Azathioprine is used widely for the treatment of ulcerative colitis. However it is a drug which doesn't lack side-effects even serious sometimes.

Hereby, we present a case report of a 67 years old man who received azathioprine for two months because of ulcerative colitis and who came complaining of pain in the right sub coastal while laboratorially hepatic biochemistry was affected.

Key words: Inflammatory bowel disease, azathioprine, elevation of serum transaminases

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sandborn WJ. Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1998; 225: 92-9. Review.
2. *Gastrointestinal and Liver Disease, 7th Edition, Sleisenger and Fordtran's*
3. Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Utilisation of erythrocyte 6-thioguanine metabolite levels to optimise azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2001 May; 48(5):642-6.
4. Κολίτιδες και κολίτιδες. Β Έκδοση. Ορέστης Μανούσος
5. Romagnuolo J, Sadowski DC, Lalor E, Jewell L, Thomson AB. Cholestatic hepatocellular injury with azathioprine: a case report and review of the mechanisms of hepatotoxicity. *Can Gastroenterol.* 1998 Oct; 12(7):479-83.
6. Savolainen HA, Kautiainen H, Isomaki H, Aho K, Verronen P. Azathioprine in patients with juvenile chronic arthritis: a longterm followup study. *J Rheumatol.* 1997 Dec; 24(12):2444-50.
7. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, Hotchkiss K, Graham-Brown RA. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol.* 2002 Aug;147(2):324-30
8. Nossent HC, Koldingsnes W. Long-term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Sep; 39(9):969-74
9. Biddle WL, Greenberger NJ, Swan JT, et al: 5-Aminosalicylic acid enemas: Effective agent in maintaining remission in left-sided ulcerative colitis [published erratum appears in *Gastroenterology* 96(6):1630,1989]. *Gastroenterology* 94(4):1075,1988
10. Sands BE. Therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2000 Feb; 118(2 Suppl 1):S68-82.
11. Korelitz B, Hanauer S, Rutgeerts P, et al. Post-operative prophylaxis with 6-MP,5-ASA or placebo in Crohn's disease:a 2 year multicenter trial.*Gastroenterology* 114:A1011,1998
12. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut.* 2002 Apr; 50(4):485-9.
13. Sinico RA, Sabadini E, Borlandelli S, Cosci P, Di Toma L, Imbasciati E. Azathioprine hypersensitivity: report of two cases and review of the literature. *J Nephrol.* 2003 Mar-Apr; 16(2):272-6.
14. Godeau B, Paul M, Autegarden JE, Leynadier F, Astier A, Schaefer A. Hypersensitivity to azathioprine mimicking gastroenteritis. Absence of recurrence with 6-mercaptopurine. *Gastroenterol Clin Biol.* 1995 Jan; 19(1):117-9.
15. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 118:705, 2000.
16. Νοσήματα του ήπατος και των χοληφόρων. 10^η έκδοση. Sheila Sherlock.
17. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, et al. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease; 27 years of experience. *Cut* 34:1081, 1993.
18. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 118:1025,2000.
19. Bernal I, Domenech E, Garcia-Planella E, Cabre E, Gassull MA. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease undergoing immunosuppressive therapy. *Gastroenterol Hepatol.* 2003 Jan; 26(1):19-22.
20. Garrido Serrano A, Perez Martin F, Guerrero Igea FJ, Galbarro Munoz J, Palomo Gil S. Fatal infectious mononucleosis during azathioprine treatment in Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2000 Jan; 23(1):7-8.
21. Kwong YL, Au WY, Liang RH. Acute myeloid leukemia after azathioprine treatment for autoimmune diseases: association with -7/7q-. *Cancer Genet Cytogenet.* 1998 Jul 15; 104(2):94-7.
22. Russmann S, Zimmermann A, Krahenbuhl S, Kern B, Reichen J. Veno-occlusive disease, nodular regenerative hyperplasia and hepatocellular carcinoma after azathioprine treatment in a patient with ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2001 Mar; 13(3):287-90.

¹Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

²Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΠΓΝ Αττικών

Η επιδημιολογία του νεφροκυτταρικού καρκινώματος

ΣΠΥΡΙΔΟΠΟΥΛΟΣ Ν. ΘΕΜΙΣΤΟΚΛΗΣ^{1,2}, ΓΙΑΛΑΜΑΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ¹, ΠΕΤΡΙΔΟΥ Θ. ΕΛΕΝΗ¹, ΚΑΖΙΑΝΗ ΚΑΤΕΡΙΝΑ

Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (NKK) αντιστοιχεί περίπου στο 2% του συνόλου των κακοηθειών. Σε παγκόσμιο επίπεδο περίπου 190.000 άτομα προσβάλλονται ετησίως από τη νόσο. Η επίπτωση του NKK αυξάνεται σε ετήσια βάση τις 3 τελευταίες δεκαετίες κατά 2-4%, γεγονός που μπορεί να οφείλεται μερικώς στην εφαρμογή σύγχρονων απεικονιστικών διαγνωστικών μεθόδων. Η αύξηση αυτή δεν περιορίζεται στους όγκους χαμηλού σταδίου αλλά και σε πιο προχωρημένου σταδίου, γεγονός που εξηγεί και τους υψηλούς δείκτες θνητότητας της νόσου. Η γεωγραφική διακύμανση της επίπτωσης του NKK επηρεάζεται σε σημαντικό ποσοστό από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως το κάπνισμα και την παχυσαρκία. Η μελέτη για την ταυτοποίηση γενετικών μεταλλάξεων και την αναγνώριση μοριακών μονοπατιών που σηματοδοτούν την καρκινογένεση στο νεφρό είναι σε εξέλιξη, καθώς η 5-ετής θνητότητα των ασθενών αυτών είναι ιδιαίτερα υψηλή.

Λέξεις κλειδιά: νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, επιδημιολογία, παράγοντες κινδύνου

Εισαγωγικά δεδομένα

Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (NKK) είναι ένα σχετικά σπάνιο συμπαγές νεόπλασμα, που αντιστοιχεί χεί περίπου στο 2% του συνόλου των κακοηθειών. Εκτιμάται ότι σε παγκόσμιο επίπεδο περίπου 190.000 άτομα προσβάλλονται από NKK ετησίως², ενώ περίπου το 40% εξ αυτών τελικά καταλήγει.³ Η διακύμανση της επίπτωσης της νόσου είναι ευρεία, με τη νόσο να απαντάται πιο συχνά στην Ευρώπη και την Β. Αμερική και πιο σπάνια στην Αφρική και την Ασία.⁴ Οι δείκτες επίπτωσης αυξάνονται την 6-7^η δεκαετία της ζωής, ενώ η αναλογία με την οποία προσβάλλονται οι άνδρες προς τις γυναίκες είναι της τάξης 1.5-2.5 προς 1. Τέλος, οι δείκτες επίπτωσης είναι 3-4 φορές μεγαλύτεροι στις αναπτυγμένες σε σχέση με τις υποανάπτυκτες χώρες.⁴ Η επίπτωση του NKK αυξάνεται 2-4% ετησίως τις 3 τελευταίες δεκαετίες, γεγονός που αποδίδεται εν μέρει στην εφαρμογή των σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων.⁵

Παράγοντες κινδύνου

Κάπνισμα

Ο πλέον τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου για το NKK είναι το κάπνισμα. Οι περισσότερες μελέτες τύπου ασθενών- μαρτύρων έχουν δείξει ότι το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης NKK με το σχετικό κίνδυνο να κυμαίνεται από 1.2 έως 2.3, ενώ παράλληλα φαίνεται ότι υπάρχει σχέση δόσης-απόκρισης, καθώς οι πιο βαρείς καπνιστές έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν τη νόσο.⁶⁻¹¹ Ο κίνδυνος για NKK μειώνεται κατά 25% μετά τη διακοπή του καπνίσματος για 10-15 έτη.^{10,11} Η αναλογία των περιπτώσεων NKK που αποδίδονται στο κάπνι-

σμα είναι περίπου 20-30% στους άνδρες και 10-20% στις γυναίκες.⁶ Τα περισσότερα παράγωγα από την αύση του καπνού μεταβολίζονται ή εκκρίνονται μέσω του ουροποιητικού συστήματος. Αν και δεν έχει αποσαφηνιστεί ποιοι από τους μεταβολίτες του καπνού ευθύνονται για τον καρκίνο του νεφρού, έχει φανεί ότι τα συστατικά του αζώτου, και ιδιαίτερα η Ν-νιτροζοδιμεθυλαμίνη, έχουν καρκινογόνο δράση σε πειραματόζωα.¹²

Παχυσαρκία

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πολλών μελετών η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για το NKK, ιδιαίτερα στις γυναίκες.^{8,9,13-17} Η παρατήρηση αυτή έστρεψε το ενδιαφέρον των ερευνητών στη μελέτη ορμονικών παραγόντων αναφορικά με τη διερεύνηση του πιθανού παθογενετικού μηχανισμού. Αν και σε πειραματικά μοντέλα τα οιστρογόνα μπορεί να έχουν μιτογόνο δράση, η διαπίστωση αυτή δεν έχει επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες.¹⁸

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η παχυσαρκία σχετίζεται με το NKK δεν έχουν αποσαφηνιστεί, αν και έχουν υποστηριχτεί ορισμένοι πιθανοί μηχανισμοί. Π.χ. οι στεροειδικές ορμόνες μπορεί να επηρεάζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την αύξηση των νεφρικών κυττάρων είτε με άμεση ενδοκρινή δράση μέσω ενεργοποίησης υποδοχέων ή ρύθμισης της συγκέντρωσής τους, είτε με παρακρινή δράση μέσω αυξητικών παραγόντων. Επιπλέον, η παχυσαρκία σχετίζεται με ενδοκρινικές διαταραχές, όπως η υπερινσουλιναιμία και η ανάπτυξη αντοχής στην ινσουλίνη και αυξημένα επίπεδα σωματομεδίων. Ειδικότερα, η ανακάλυψη ορμονών του λιπώδους ιστού, όπως

η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη, με σύνθετη δράση στο μεταβολισμό, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και άλλες λειτουργίες του κυττάρου, έχουν ανοίξει νέους ερευνητικούς ορίζοντες για την αποσαφήνιση του ρόλου της παχυσαρκίας στην αιτιοπαθογένεια του ΝΚΚ.

Γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με ΝΚΚ

1. Σύνδρομο von Hippel-Lindau

Το σύνδρομο von Hippel-Lindau είναι μια επικρατούσα αυτοσωματική διαταραχή.¹⁹ Στα άτομα που εμφανίζουν το σύνδρομο υπάρχει μετάλλαξη στο γονίδιο von Hippel-Lindau, που εκφράζει μια ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη, η οποία φαίνεται ότι συμμετέχει σε σημαντικές λειτουργίες του κυττάρου όπως η ρύθμιση της απόκρισης του κυττάρου σε συνθήκες υποξίας, ο έλεγχος του ενδοκυτταρίου pH και των διαύλων ιόντων, η παραγωγή του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα β (Transforming Growth Factor β- TGFβ), η αλληλεπίδραση με την εξωκυττάρια ουσία, και η σταθερότητα του mRNA του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor- VEGF).¹⁹ Επίσης, το ζεύγος των γονιδίων von Hippel-Lindau είναι αδρανές στην πλειοψηφία των περιπτώσεων σποραδικών ΝΚΚ.

Το σύνδρομο von Hippel-Lindau χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών αιμαγγειοβλαστωμάτων του αμφιβληστροειδούς και του ΚΝΣ, φαιοχρωμοκυττώματος, πιο σπάνια παγκρεατικών κύστεων και κυσταδενωμάτων και όγκων των νησιδιακών κυττάρων, όγκων του ενδολεμφικού σάκκου στο έσω αυτί και θηλώδη κυσταδενώματα στην επιδιδυμίδα και το επινεφρίδιο.¹⁹ Οι ασθενείς εμφανίζουν πολλαπλές κύστεις σε αμφοτέρους τους νεφρούς και περίπου το ήμισυ αυτών αναπτύσσει ΝΚΚ.²² Οι όγκοι αυτοί εμφανίζονται συνήθως σε άτομα νεαρής ηλικίας αμφοτερόπλευρα.

2. Οζώδης σκλήρυνση

Η οζώδης σκλήρυνση (ΟΣ) είναι μια επικρατούσα αυτοσωματική διαταραχή που οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο TSC1 (χρωμόσωμα 9q) ή στο γονίδιο TSC2 (χρωμόσωμα 6p), τα οποία εκφράζουν πρωτεΐνες με ογκοκατασταλτική δράση.¹⁹ Η ΟΣ χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό καλοήθων αμαρτωμάτων, ιδιαίτερα στο ΚΝΣ, που προκαλούν διαταραχές συμπεριφοράς και νοητική στέρωση. Τα αμαρτώματα εντοπίζονται και στους νεφρούς, με τη μορφή των αγγειομυολιπωμάτων. Σε ασθενείς με ΟΣ είναι αυξημένος ο κίνδυνος για εμφάνιση ΝΚΚ.

3. Οικογενή σύνδρομο θηλωδών νεφροκυττάρων

Τα σύνδρομα αυτά μεταβιβάζονται με επικρατούντα αυτοσωματικό τρόπο και χαρακτηρίζονται από την πρώιμη εμφάνιση πολυεστιακού και αμφοτερόπλευρου θηλωδούς ΝΚΚ.^{23,24} Το 80% των προσβεβλημένων οικογενειών έχουν μεταλλάξεις στο πρωτο-ογκογονίδιο MET, που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 7q και εκφράζει έναν υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης. Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη λειτουργία του υπο-

δοχέα, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αυξημένη ικανότητα διήθησης της εξωκυττάριας ουσίας.¹⁹

4. Σύνδρομο Birt-Hogg-Dubé

Στο σύνδρομο Birt-Hogg-Dubé υπάρχει μια προδιάθεση, που μεταβιβάζεται με τον επικρατούντα τρόπο, για την ανάπτυξη καλοήθων όγκων των θυλάκων των τριχών, του δέρματος και των μαλακών μοριών, καθώς και πολυπόδων του εντέρου και πνευμονικών κύστεων.²⁵ Έχει παράλληλα παρατηρηθεί ότι υπάρχει αυξημένη επίπτωση των νεοπλασμάτων του νεφρού, όπως του νεφροκυτταρικού καρκινώματος ή του ογκοκυττώματος, χωρίς ωστόσο να έχει αναγνωριστεί το εμπλεκόμενο γονίδιο.²⁵

Διατροφή

Τα δεδομένα από μελέτες κυρίως τύπου ασθενών-μαρτύρων υποδηλώνουν ότι η διατροφή ενδεχομένως να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου του νεφρού, αν και δεν έχει τεκμηριωθεί η συσχέτιση κάποιου τροφίμου ή διατροφικού παράγοντα με τον κίνδυνο για ΝΚΚ. Έχει αναφερθεί θετική συσχέτιση του ΝΚΚ με την κατά κεφαλή κατανάλωση γάλατος, λιπαρών, ζάχαρης, κρέατος. Σε επίπεδο διατροφικών στοιχείων, έχει υποστηριχθεί η θετική συσχέτιση του ΝΚΚ με την κατά κεφαλή κατανάλωση πρωτεϊνών, λίπους και θερμίδων, κυρίως ζωικής προέλευσης.²⁶⁻²⁸ Ο επιβαρυντικός ρόλος του κρέατος και των πρωτεϊνών για το ΝΚΚ, σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα, μπορεί να οφείλεται στη δράση των νιτρώδων και νιτρικών ουσιών που περιέχουν ή στις ετεροκυκλικές αμίνες που παράγονται όταν το κρέας ψήνεται ή τηγανίζεται, αν και υπάρχουν κλινικές μελέτες που δεν επιβεβαιώνουν τα συμπεράσματα αυτά.²⁹⁻³² Αναφορικά με τα φρούτα και τα λαχανικά και τα συστατικά τους, φαίνεται ότι έχουν προστατευτικό ρόλο για το ΝΚΚ. Οι αντι-οξειδωτικές ουσίες που περιέχουν, όπως το ασκορβικό οξύ, η α-τοκοφερόλη, το σεληνίο, η β-καροτένη έχουν αναγνωριστεί ως αντικαρκινικοί παράγοντες.³³ Η κατανάλωση του καφέ και του αλκοόλ δεν έχει συσχετιστεί με το ΝΚΚ.^{27,28}

Φάρμακα

Η φαινακετίνη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη μεταβατικού τύπου καρκινώματος της νεφρικής πυέλου, ενώ έχει αναφερθεί η συσχέτιση της με το ΝΚΚ, η οποία είναι ωστόσο πιο ασθενής.^{6,8,10} Η ακεταμινοφαίνη έχει αναφερθεί ως παράγοντας κινδύνου για το ΝΚΚ³⁴, αν και δεν έχει επιβεβαιωθεί από άλλες μελέτες.³⁵ Ορισμένες μελέτες έχουν υποστηρίξει ότι η χρήση διουρητικών αυξάνουν τον κίνδυνο για ΝΚΚ^{13,36}, παρότι η συσχέτιση αυτή μπορεί να είναι φαινομενική, ως αποτέλεσμα της συσχέτισης του ΝΚΚ με την υπέρταση.^{17,37,38}

Αναπαραγωγικοί παράγοντες και ορμόνες

Η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών δισκίων και η χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης με οιστρογόνα έχει αναφερθεί ότι παρουσιάζει ασθενή συσχέτιση με το ΝΚΚ, αν και υπάρχουν μελέτες που

δεν έχουν επιβεβαιώσει την ύπαρξη συσχέτισης.^{8,39,40} Επιπλέον, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος για ΝΚΚ αυξάνεται με τον αριθμό των κυήσεων.⁴¹ Τα ευρήματα των σχετικά λίγων μελετών που διερεύνησαν τη συσχέτιση του ΝΚΚ με αναπαραγωγικούς και ορμονικούς παράγοντες είναι αντιφατικά, αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι ορμονικοί παράγοντες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΝΚΚ.

Ακτινοβολία

Αν και έχει αναφερθεί ότι η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς, αυξάνει τον κίνδυνο για ΝΚΚ, αν και ο σχετικός κίνδυνος είναι μικρός.^{39,42}

Επαγγελματική έκθεση

Έχει αναφερθεί ότι αυξάνεται ο κίνδυνος για ΝΚΚ μετά την έκθεση σε αμίαντο, πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες, πετρέλαιο, βενζίνη στον οργανικό διαλύτη τριχλωροαιθυλένιο, σε βαρέα μέταλλα όπως ο μόλυβδος, το κάδμιο και το αρσενικό, αν και τα ευρήματα δεν είναι καταληκτικά.⁴³⁻⁴⁵

Τελικού σταδίου ΝΑ

Έχει αναφερθεί ότι ο κίνδυνος για ΝΚΚ αυξάνεται κατά 100 φορές σε ασθενείς με ΝΑ τελικού σταδίου. Περίπου το ήμισυ των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών θα αναπτύξει κυστική νεφροπάθεια και εξ αυτών το 6% θα εμφανίσει ΝΚΚ.⁴⁶⁻⁴⁸

Σακχαρώδης Διαβήτης

Τα αποτελέσματα των μελετών που έχουν ερευνηθεί τη συσχέτιση του σακχαρώδους διαβήτη με το ΝΚΚ είναι αντιφατικά, ενώ και οι πιθανοί μηχανισμοί (αυξητικοί παράγοντες, ορμόνες λιπώδους ιστού σύστημα σωματομεδινών) είναι υπό μελέτη.⁴⁹⁻⁵²

Υπέρταση

Η υπέρταση έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για ΝΚΚ.³⁸ Εντούτοις, υπάρχει δυσκολία ώστε να εκτιμηθεί ο παράγοντας αυτός, καθώς είναι δυσχερές η εκτίμηση της πιθανής επίδρασης της αντιυπερτασικής θεραπείας που λαμβάνουν τα άτομα αυτά.^{10,17,38,52,53} Η διάρκεια και το είδος της αντιυπερτασικής θεραπείας μπορεί να αποτελεί έμμεσο δείκτη της βαρύτητας υπέρτασης. Η πιθανότητα να προκαλεί ο καρκίνος υπέρταση περιπλέκει την κατάσταση, αν και μελέτες που έχουν δεδομένα για την ύπαρξη υπέρτασης 8 και 10 έτη πριν τη διάγνωση του ΝΚΚ, εξακολουθούν να αναδεικνύουν την παρουσία θετικής συσχέτισης μεταξύ των δύο υπό μελέτη μεταβλητών.⁵⁴

ABSTRACT

Epidemiology of Renal Cell Carcinoma

SPYRIDOPOULOS N. THEMISTOKLIS, GIALAMAS SPYRIDON, PETRIDOU TH. ELENI, KAZIANI KATERINA

New cases of Renal Cell Carcinoma (RCC) correspond about to 2% of the total of new cancer cases. About 190.000 people suffer annually from RCC worldwide, whereas its incidence is increasing

the last 3 decades about 2-4% per year, a fact that may be partially attributed to the implementation of modern imaging diagnostic methods. The increasing incidence of renal cell carcinoma, basically in the urban areas of developed countries, may be partially attributed to the technological development and the continuous improvement of the imaging techniques. This increasing trend is not restricted to the lower stage tumors but also to those of advanced stage, a fact that is in line with the high mortality rates of the disease. The geographic variation of the renal cell carcinoma is due, to a significant percent, to environmental factors, such as smoking and obesity. The study of genetic mutations and the identification of molecular pathways that signal the renal carcinogenesis are on-going, since the 5-year mortality of patients with renal cell carcinoma is high.

Key words: renal cell carcinoma, epidemiology, risk factors

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15-36.
- Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, Δελτίο Τύπου. Διαθέσιμο στην ιστοσελίδα: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003>
- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels S, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer Statistics, 2005; *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2001.
- Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF, Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *J Am Med Assoc* 1999;281:1628-31.
- McLaughlin JK, Mandel JS, Blot WJ, Schuman LM, Mehl ES, Fraumeni JF Jr. A population-based case-control study of renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:275-284.
- Mellemgaard A, Engholm G, McLaughlin JK, Olsen JH. Risk factors for renal cell carcinoma in Denmark. I. Role of socioeconomic status, tobacco use, beverages, and family history. *Cancer Causes Control* 1994;5:105-113.
- McLaughlin JK, Gao YT, Gao RN, Zheng W, B.T. BT, Blot WJ, et al. Risk factors for renal-cell cancer in Shanghai, China. *Int J Cancer* 1992;52:562-565.
- Kreiger N, Marrett LD, Dodds L, Hilditch S, Darlington GA. Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 1993; 4:101-110.
- McLaughlin JK, Lindblad P, Mellemgaard A, McCredie M, Mandel JS, Schlehofer B, et al. International renal-cell cancer study. I. Tobacco use. *Int J Cancer* 1995; 60:194-198.
- Yuan JM, Castela JE, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Tobacco use in relation to renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:429-433.
- International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoking. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 38. Lyon, IARC, 1986, 35-394.
- Yu MC, Mack TM, Hanisch R, Cicioni C, Henderson BE. Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77:351-356.
- Goodman MT, Morgenstern H, Wynder EL. A case-control study of factors affecting the development of renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 1986; 124:926-941.
- Mellemgaard A, Lindblad P, Schlehofer B, Bergstrom R, Mandel JS, McCredie M, et al. International renal-cell cancer study. III.

- Role of weight, height, physical activity, and use of amphetamines. *Int J Cancer* 1995; 60:350-354.
16. Maclure M, Willett W. A case-control study of diet and risk of renal adenocarcinoma. *Epidemiology* 1990; 1:430-440.
 17. Yuan JM, Castela JE, Gago-Dominguez M, Ross RK, and Yu MC. Hypertension, obesity and their medications in relation to renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 1998; 77:1508-1513.
 18. Newsom GD, Vugrin D. Etiologic factors in renal cell adenocarcinoma. *Semin Nephrol* 1987; 7:109-116.
 19. Iliopoulos O, Eng C. Genetic and clinical aspects of familial renal neoplasms. *Semin Oncol* 2000; 27:138-149.
 20. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994; 7:85-90.
 21. Herman JG, Latif F, Weng Y, Lerman MI, Zbar B, Liu S, et al. Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:9700-9704.
 22. Walther MM, Lubensky IA, Venzon D, Zbar B, Linehan WM. Prevalence of microscopic lesions in grossly normal renal parenchyma from patients with von Hippel-Lindau disease, sporadic renal cell carcinoma and no renal disease: clinical implications. *J Urol* 1995; 154:2010-2014.
 23. Zbar B, Glenn G, Lubensky I, Choyke P, Walther MM, Magnusson G, et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma: clinical studies in 10 families. *J Urol* 1995; 153:907-912.
 24. Schmidt L, Duh FM, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1997; 16:68-73.
 25. Toro JR, Glenn G, Duray P, Darling T, Weirich T, Zbar B, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: a novel marker of kidney neoplasia. *Arch Dermatol* 1999; 135:1195-1202.
 26. Wolk A, Gridley G, Niwa S, Lindblad P, McCredie M, Møller H, et al. International renal cell cancer study. VII. Role of diet. *Int J Cancer* 1996; 65:67-73.
 27. Wolk A, Lindblad P, Adami HO. Nutrition and renal cell cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7:5-18.
 28. Yuan JM, Gago-Dominguez M, Castela JE, Hankin JH, Ross RK, Yu MC. Cruciferous vegetables in relation to renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 77:211-6.
 29. Friedman M. Prevention of adverse effects of food browning. *Adv Exp Med Biol* 1991; 289:171-215.
 30. Hamilton JM. Renal carcinogenesis. *Adv Cancer Res* 1975; 22:1-56.
 31. Nogueira E, Cardesa A, Mohr U. Experimental models of kidney tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119:190-8.
 32. Augustsson K, Skog K, Jagerstad M, Dickman PW, Steineck G. Dietary heterocyclic amines and cancer of the colon, rectum, bladder, and kidney: a population-based study. *Lancet* 1999; 353:703-7.
 33. Dragsted LO, Strube M, Larsen JC. Cancer-protective factors in fruits and vegetables: biochemical and biological background. *Pharmacol Toxicol* 1993; 72:116-35.
 34. Derby LE, Jick H. Acetaminophen and renal and bladder cancer. *Epidemiology* 1996; 7:358-362.
 35. McCredie M, Pommer W, McLaughlin JK, Stewart JH, Lindblad P, Mandel JS, et al. International renal-cell cancer study. II. Analgesics. *Int J Cancer* 1995; 60:345-349.
 36. Finkle WD, McLaughlin JK, Rasgon SA, Yeoh HH, Low JE. Increased risk of renal cell cancer among women using diuretics in the United States. *Cancer Causes Control* 1993; 4:555-558.
 37. Weinmann S, Glass AG, Weiss NS, Psaty BM, Siscovick DS, White E. Use of diuretics and other antihypertensive medications in relation to the risk of renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 140:792-804.
 38. Shapiro JA, Williams MA, Weiss NS, Stergachis A, LaCroix AZ, Barlow WE. Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol* 1999; 149:521-530.
 39. Asal NR, Risser DR, Kadmani S, Geyer JR, Lee ET, Cherng N. Risk factors in renal cell carcinoma: I. Methodology, demographics, tobacco, beverage use, and obesity. *Cancer Detect Prev* 1988; 11:359-77.
 40. Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C, Bergkvist L. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Cancer* 1989; 44:833-9.
 41. Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Blot WJ, Niwa S, Fraumeni JF, Jr. Reproductive factors and the risk of renal cell cancer among women. *Int J Cancer* 1995; 60:321-4.
 42. Boice JD Jr, Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 1988; 116:3-55.
 43. McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncol* 2000; 27:115-123.
 44. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, Møller H, Helmer U, Lindblad P, et al. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer* 1995; 61:601-605.
 45. Maclure M. Asbestos and renal adenocarcinoma: a case-control study. *Environ Res* 1987; 42:353-361.
 46. Doublet JD, Peraldi MN, Gattegno B, Thibault Pand, Sraer JD. Renal cell carcinoma of native kidneys: prospective study of 129 renal transplant patients. *J Urol* 1997; 158:42-44.
 47. Brennan JF, Stilmant MM, Babayan RK, Siroky MB. Acquired renal cystic disease: implications for the urologist. *Br J Urol* 1991; 67:342-348.
 48. MacDougall ML, Welling LW, Wiegmann TB. Renal adenocarcinoma and acquired cystic disease in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1987; 9:166-171.
 49. (La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, D'Avanzo B, Boyle P. A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *Br J Cancer* 1994; 70:950-3.
 50. McCredie M, Stewart Jh. Risk factors for kidney cancer in New South Wales, Australia. II. Urologic disease, hypertension, obesity, and hormonal factors. *Cancer Causes Control* 1992; 3:323-31.
 51. Lindblad P, Chow WH, Chan J, Bergstrom A, Wolk A, Gridley G, et al. The role of diabetes mellitus and cancer risk. *Br J Cancer* 1994; 70:950-3.
 52. Coughlin SS, Neaton JD, Randall B, Sengupta A. Predictors of mortality from kidney cancer in 332,547 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Cancer* 1997; 79:2171-7.
 53. Gamble JF, Pearlman ED, Nicolich MJ. A nested case-control study of the kidney cancer among refinery/petrochemical workers. *Environ Health Perspect* 1996; 104:642-50.
 54. Yu MC, Ross RK. Obesity, hypertension, and renal cancer. *N Engl J Med* 2001; 344:531-2.

Ακτινολογικό τμήμα – υπερήχων - αξονικού τομογράφου-μαγνητικού συντονισμού 7ου Νοσ. ΙΚΑ

Η κυματομορφή *parvus tardus* ως ενδεικτικό κριτήριο στην στένωση της νεφρικής αρτηρίας

Γ. ΑΝΑΣΤΟΠΟΥΛΟΣ, Γ. ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΥ, Σ. ΜΠΕΝΚΙΣ, Μ. ΤΡΑΚΑΝΙΑΡΗ, Ε. ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΥ, Θ. ΤΡΕΚΛΑ, Χ. ΝΤΑΒΑΤΖΙΚΟΣ, Π. ΧΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΣ, Δ. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ

Σκοπός. Είναι γνωστό ότι η στένωση της νεφρικής αρτηρίας προκαλεί μεταβολές των χαρακτηριστικών ροής στα σήματα Doppler των ενδονεφρικών κλάδων όπως καθυστερημένη άνοδο στην συστολική κορυφή και χαμηλότερη μέγιστοσυστολική ταχύτητα (*pulsus tardus parvus*). Σκοπός της μελέτης μας είναι να αποδείξουμε ότι η κυματομορφή *parvus tardus* μπορεί να αποτελέσει κριτήριο για τη διάγνωση υψηλού βαθμού στένωσης της νεφρικής αρτηρίας.

Υλικό-μέθοδος. Εξετάστηκαν 10 ασθενείς με μηχανήματα υπερήχων ATL HDI -5000 με κεφαλή *convex* 2-5 MHz, με στένωση μιας κύριας νεφρικής αρτηρίας επιβεβαιωμένη με αγγειογραφία τα αποτελέσματα της οποίας ήταν άγνωστα από πριν στον εξεταστή. Οι ασθενείς που μελετήθηκαν ανήκαν στις παρακάτω ομάδες

Ασθενείς με κακοήγη υπέρταση, νεαρής ηλικίας με σοβαρή υπέρταση ή υπέρταση που δεν αντιμετωπίζεται με κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή.

Αποτελέσματα. Από τους 10 ασθενείς που μελέτησαμε στους 4 το έγχρωμο Doppler ανέδειξε *parvus tardus* κυματομορφή σε ενδονεφρικούς κλάδους αρδεύομενη σε υψηλού βαθμού στένωση στην έκφυση της νεφρικής αρτηρίας και η επιβεβαίωση έγινε μέσω αγγειογραφίας ενώ σε 3 ασθενείς αναδείχθηκε στένωση στην νεφρική αρτηρία χωρίς *parvus tardus* κυματομορφή.

Στους 2 ασθενείς δεν κατέστη δυνατή η ανίχνευση της στένωσης διότι βρισκόταν στο περιφερικό τμήμα της νεφρικής αρτηρίας, ενώ σε 1 ασθενή δεν κατέστη δυνατόν να απομονωθούν οι νεφρικές αρτηρίες, λόγω εντονότατης αεροκολίας και μη συνεργασίας του.

Συμπέρασμα. Η αγγειογραφία θεωρείται η χρυσή μέθοδος διάγνωσης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας. Επειδή όμως εμπεριέχει κάποιο κίνδυνο για τον ασθενή και δεν γίνεται εύκολα ανεκτή ενώ έχει και μεγαλύτερο κόστος αναζητήθηκε μια μέθοδος πιο απλή, μη επεμβατική όπως είναι το έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα κατά την διάρκεια της εξέτασης του οποίου η κυματομορφή *parvus tardus* αποτελεί βασικό κριτήριο για τη διάγνωση της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας.

Λέξεις κλειδιά: *parvus tardus*, στένωση νεφρικής αρτηρίας έγχρωμο Doppler

Εισαγωγή

Οι νεφρικές αρτηρίες εκφύονται από την αορτή λίγο κάτω από την έκφυση της άνω μεσεντέριας αρτηρίας. Η έκφυση της δεξιάς νεφρικής αρτηρίας βρίσκεται συνήθως λίγο πιο πάνω από της αριστεράς αλλά αυτό δεν παρατηρείται πάντα. Οι νεφρικές αρτηρίες διχάζονται σε πρόσθιο και οπίσθιο κλάδο, αντίστοιχα, μπροστά και πίσω από τη νεφρική αορτή. Ο πρόσθιος κλάδος διακλαδίζεται σε τέσσερις τμηματικές αρτηρίες ενώ ο οπίσθιος κλάδος αρδεύει ένα νεφρικό τμήμα. Οι τμηματικές αρτηρίες διακλαδίζονται περαιτέρω, σχηματίζοντας τις μεσολόβιες αρτηρίες, που αρδεύουν το νεφρικό παρέγχυμα και καταλήγουν στις τοξοειδείς αρτηρίες. Αυτές πορεύονται καμπυλόγραμμα στην φλοιομυελώδη συμβολή δίνοντας τους φλοιικούς κλάδους

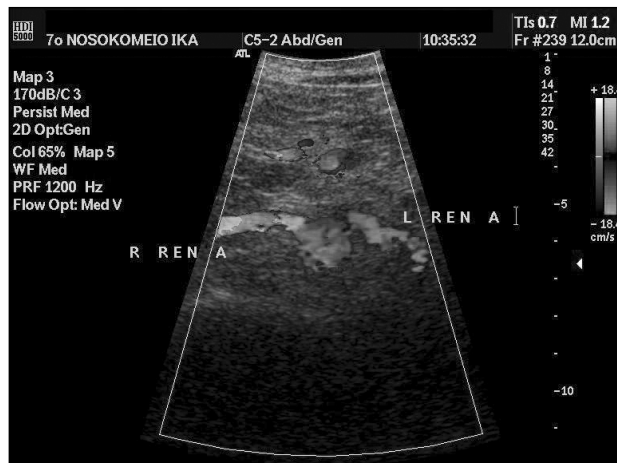
Οι στενωτικές αλλοιώσεις των νεφρικών αρτηριών που προκαλούν ισχαιμία των νεφρών και κατά συνέπεια διέγερση του συστήματος ρενίνης αγγειοστενσίνης, είναι δύο τύπων. Ο πρώτος ονομάζεται ινομυώδης υπερπλασία, χαρακτηρίζεται από υπερ-

πλασία του μέσου χιτώνα του αγγείου και παρατηρείται συχνότερα σε νεαρά άτομα (συνήθως σε κατά τα άλλα υγιείς νέες γυναίκες). Η πάθηση συνήθως προσβάλλει το μέσο και το τελικό τριτημόριο της νεφρικής αρτηρίας και παρουσιάζει τάση εξέλιξης. Ο δεύτερος τύπος χαρακτηρίζεται από αθηρωματική αλλοίωση του τοιχώματος της νεφρικής αρτηρίας. Αποτελεί επέκταση της αθηρωμάτωσης της αορτής και προσβάλλει κυρίως το πρώτο τριτημόριο της αρτηρίας. Παρατηρείται συνήθως σε ηλικιωμένα άτομα που παρουσιάζουν σημεία εκτεταμένης αθηροσκληρυντικής νόσου.

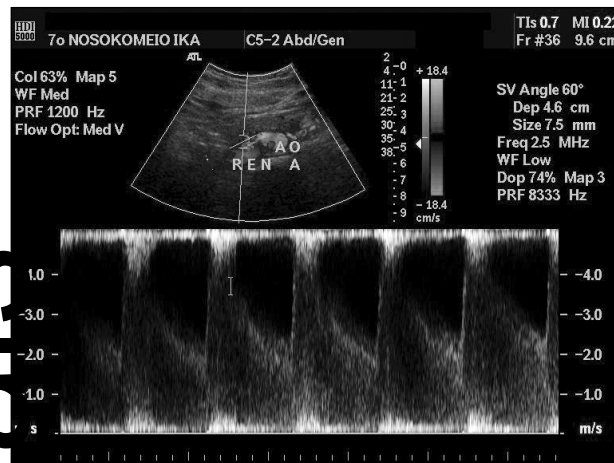
Σκοπός

Είναι γνωστό ότι η στένωση της νεφρικής αρτηρίας προκαλεί μεταβολές των χαρακτηριστικών ροής στα σήματα Doppler των ενδονεφρικών κλάδων όπως καθυστερημένη άνοδο στην συστολική κορυφή και χαμηλότερη μέγιστοσυστολική ταχύτητα (*pulsus tardus parvus*)

Σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού στένωση



Εικ. 1. Φυσιολογική έκφυση νεφρικών αρτηριών



Εικ. 2. Υψηλού βαθμού στένωση στην έκφυση της αριστεράς νεφρικής αρτηρίας.

της νεφρικής αρτηρίας είτε απουσιάζει η πρώιμη συστολική κορυφή, ή η συστολική κορυφή των κυματομορφών των σύστοιχων ενδονεφρικών κλάδων παρουσιάζεται αποστρογγυλεμένη. Σκοπός της μελέτης μας είναι να αποδείξουμε ότι η κυματομορφή parvus tardus μπορεί να αποτελέσει κριτήριο για τη διάγνωση υψηλού βαθμού στένωσης της νεφρικής αρτηρίας.

Υλικό-μέθοδος

Εξετάσθηκαν 10 ασθενείς με μηχανήμα υπερήχων ATL HDI -5000 με κεφαλή convex 2-5 MHz, με στένωση μιας κύριας νεφρικής αρτηρίας επιβεβαιωμένη με αγγειογραφία τα αποτελέσματα της οποίας ήταν άγνωστα από πριν στον εξεταστή. Οι ασθενείς που μελετήθηκαν ανήκαν στις παρακάτω ομάδες

Ασθενείς με κακοήθη υπέρταση, νεαρής ηλικίας με σοβαρή υπέρταση, ή υπέρταση που δεν αντιμετωπίζεται με κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή, ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και διαφορά στο μέγεθος των νεφρών (ενδεικτική παρουσίας στένωσης της νεφρικής αρτηρίας).

Η εξέταση του ασθενούς γίνεται σε αριστερή και δεξιά πλάγια κατακεκλιμένη θέση (σε δεξιά πλάγια κατακεκλιμένη θέση για την εξέταση του αριστερού νεφρού) για τους ενδονεφρικούς κλάδους των νεφρικών αρτηριών. Για την εξέταση αυτή χρησιμοποιούμε τεχνικές ρυθμίσεις ανίχνευσης χαμηλών ταχυτήτων ροής.

Η εξέταση των κεντρικών τμημάτων των νεφρικών αρτηριών, γίνεται πάντα με τον ασθενή σε ύπτια θέση, απεικονίζοντας την κοιλιακή αορτή σε επιμήκη υπερηχογραφική τομή. Οι εκφύσεις των νεφρικών αρτηριών εντοπίζονται με εγκάρσιες υπερηχογραφικές τομές της αορτής.

Η έκφυση και των δύο νεφρικών αρτηριών βρίσκεται ελάχιστα πιο κάτω από την έκφυση της άνω μεσεντέριας αρτηρίας η οποία αποτελεί χρήσιμο σημείο αναφοράς για τον εντοπισμό των νεφρικών

αρτηριών. Ξεκινάμε λοιπόν αρχικά με την εντόπιση της έκφυσης της άνω μεσεντέριας αρτηρίας, που είναι ευκολότερη και μετά διερευνούμε ελαφρά πιο κάτω κατά μήκος της αορτής, μέχρι να αναδειχθεί η έκφυση της καθεμιάς από τις νεφρικές αρτηρίες.

Διπλασιασμός των κύριων νεφρικών αρτηριών καθώς και επικουρικές αρτηρίες παρατηρούνται στο 12 με 26 % περίπου των φυσιολογικών ατόμων. Οι επικουρικές νεφρικές αρτηρίες συνήθως εκφύονται από την αορτή, ή από τις λαγόνιες αρτηρίες. Οι επικουρικές νεφρικές αρτηρίες δεν ανιχνεύονται σχεδόν ποτέ υπερηχογραφικά, ενώ και οι διπλασιασμένες κύριες νεφρικές αρτηρίες μπορεί να μην αναγνωριστούν.

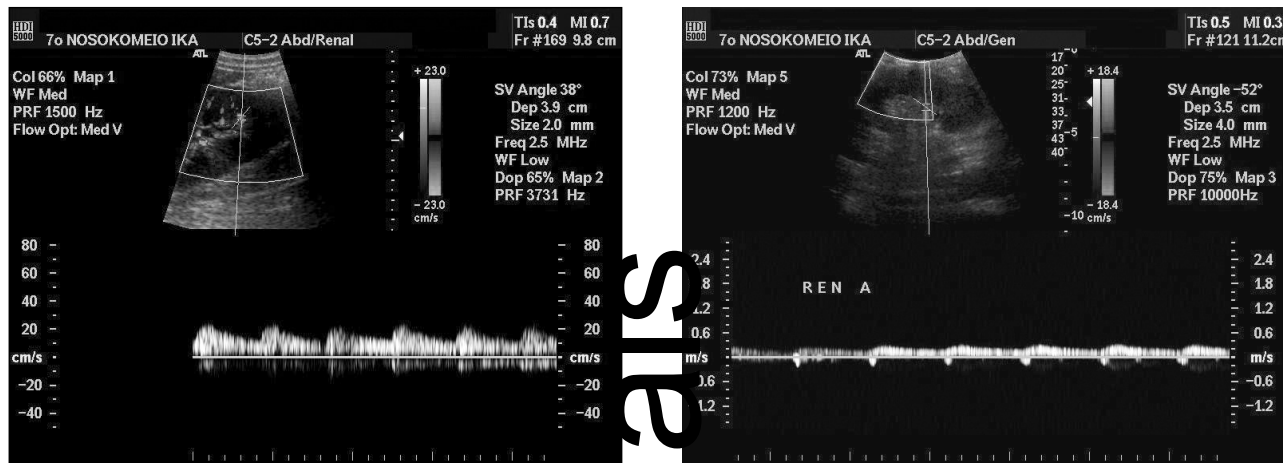
Αποτελέσματα

Από τους 10 ασθενείς που εξετάσαμε στους 4 το χρωματικό Doppler ανέδειξε parvus tardus κυματομορφή σε ενδονεφρικούς κλάδους, οφειλόμενη σε υψηλού βαθμού στένωση στην έκφυση της νεφρικής αρτηρίας και η επιβεβαίωση έγινε με την αγγειογραφία ενώ σε 3 ασθενείς αναδείχθηκε στένωση στην νεφρική αρτηρία χωρίς parvus tardus κυματομορφή οφειλόμενη προφανώς σε μικρότερου βαθμού στενωτικές αλλοιώσεις.

Στους 2 ασθενείς δεν κατέστη δυνατή η ανίχνευση της στένωσης διότι βρισκόταν στο περιφερικό τμήμα της νεφρικής αρτηρίας, ενώ σε 1 ασθενή δεν κατέστη δυνατόν να απομονωθούν οι νεφρικές αρτηρίες, λόγω εντονότατης αεροκολίας και μη συνεργασίας του.

Για τον έμπειρο ακτινολόγο η λήψη σημάτων ροής από τους ενδονεφρικούς αρτηριακούς κλάδους, είναι σχετικά εύκολη και η εξέταση ολοκληρώνεται επιτυχώς στα περισσότερα άτομα.

Με βάση βιβλιογραφικές αναφορές το 75 με 90 % των κύριων νεφρικών των ενηλίκων μπορεί να εξετασθεί επαρκώς.



Εικ. 3 και Εικ. 4. Κυματομορφή parvus tardus στο εσωτερικό του νεφρού.

Συζήτηση

Η μέθοδος ανάλυσης του φάσματος των συχνότητων Doppler σε συνδυασμό με μέθοδο της έγχρωμης απεικόνισης της ροής στους ενδονεφρικούς κλάδους, μπορεί να ανιχνεύσει μεταβολές στα χαρακτηριστικά ροής που σχετίζονται με παρουσία στένωσης.

Τα χαρακτηριστικά ροής περιφερικότερα από τη στένωση της νεφρικής αρτηρίας, μπορούν να διαγνωσθούν από την επισκόπηση της μορφολογίας των κυματομορφών Doppler των τμηματικών ή των μεσολόβιων κλάδων των νεφρικών αρτηριών.

Οι μεταβολές των κυματομορφών των ενδονεφρικών αρτηριακών κλάδων είναι πιο ακριβείς, στις περιπτώσεις σημαντικού βαθμού στένωσης της νεφρικής αρτηρίας, η οποία υπερβαίνει το 70% ελάττωση της διαμέτρου του αυλού της, ενώ οι μεταβολές των κυματομορφών δεν χρησιμεύουν για την ανίχνευση στενώσεων μεταξύ του 50-60%.

Οι φυσιολογικές νεφρικές αρτηρίες παρουσιάζουν χαμηλής παλμικότητας κυματομορφές Doppler δηλαδή ευρείες συστολικές κορυφές και ορθόδρομη (πρόσθια) ροή κατά τη διάρκεια της διαστολής.

Αυτό συμβαίνει γιατί οι νεφρικές αρτηρίες αρδεύουν τμήματα χαμηλών αντιστάσεων στη ροή. Το παραπάνω πρότυπο ροής παρατηρείται σε όλα τα σημεία των νεφρικών αρτηριών συμπεριλαμβανομένων των ενδονεφρικών κλάδων. Οι όροι pulsus tardus και pulsus parvus χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν τις μεταποφρακτικές κυματομορφές Doppler.

Ο όρος tardus αναφέρεται στην καθυστερημένη άνοδο της συστολικής ταχύτητας στη μέγιστη τιμή της και ο όρος parvus αναφέρεται στη συνολικά χαμηλή ταχύτητα ροής. Ο χαρακτηρισμός tardus αναφέρεται σε καθυστερημένο συστολικό κύμα. Αυτό μπορεί να μετρηθεί από το χρόνο επιτάχυνσης, το χρόνο μεταξύ του τέλους της διαστολής και της πρώτης συστολικής κορυφής. Ένας χρόνος επιτάχυνσης >0,07 sec συσχετίζεται με >50 % στένωση της νεφρικής αρτηρίας.

Ο χαρακτηρισμός parvus αναφέρεται σε ελαττωμένη συστολική ταχύτητα. Αυτό μπορεί να μετρηθεί από τον υπολογισμό του δείκτη επιτάχυνσης τη μεταβολή στην ταχύτητα από το τέλος της διαστολής στην πρώτη συστολική αιχμή. Ένας δείκτης επιτάχυνσης <3, m/sec συσχετίζεται με >50 % στένωση της νεφρικής αρτηρίας.

Τα κεντρικά 3 ή 4 εκατ. κάθε κύριας νεφρικής αρτηρίας τμήματα αναδεικνύονται ευκολότερα υπερηχογραφικά. Η αρτηριοσκληρωτικής αιτιολογίας στένωση τείνει να αναπτύσσεται στις εκφύσεις των νεφρικών αρτηριών ή κοντά σε αυτές, συνεπώς η ανίχνευση της με τη μέθοδο της έγχρωμης Doppler υπερηχογραφικής απεικόνισης είναι αρκετά εύκολη. Σε αντίθεση η ινομυική υπερπλασία μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιοδήποτε σημείο από την έκφυση του αγγείου μέχρι την πύλη του νεφρού ή στους ενδονεφρικούς κλάδους.

Με την απόκτηση εμπειρίας και την καλή τεχνική της εξέτασης, η ευαισθησία της Doppler μεθόδου κυμαίνεται περίπου 89%, ενώ η ειδικότητα 97%, για στενώσεις της νεφρικής αρτηρίας μεγαλύτερες του 70% (ελάττωση της διαμέτρου του αυλού της).

Τα διαφορετικά αποτελέσματα των παραπάνω μελετών, είναι αποτέλεσμα συστηματικών σφαλμάτων επιλογής του δείγματος, της εμπειρίας του ακτινολόγου και της στατιστικής μεθοδολογίας.

Η καθοριστική μέθοδος διάγνωσης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας θεωρείται η αγγειογραφία ενώ άλλες αποτελεσματικές επίσης μη επεμβατικές μέθοδοι είναι η αγγειογραφία με μαγνητικό συντονισμό, το σπινθηρογράφημα και η αγγειογραφία με υπολογιστική τομογραφία.

Συμπέρασμα

Η αγγειογραφία θεωρείται η καθοριστική μέθοδος διάγνωσης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας. Επειδή όμως εμπεριέχει κάποιο κίνδυνο για τον ασθενή και δεν γίνεται εύκολα ανεκτή ενώ έχει και

μεγαλύτερο κόστος αναζητήθηκε μια μέθοδος πιο απλή, μη επεμβατική όπως είναι το έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα κατά την διάρκεια της εκτέλεσης του οποίου η κυματομορφή parvus tardus αποτελεί βασικό κριτήριο για τη διάγνωση της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας.

Συνεπώς οι αρτηριακές κυματομορφές στο νεφρικό παρέγχυμα (τμηματικών ή μεσολόβιων αρτηριών), πρέπει να διερευνώνται εξονυχιστικά για πιθανή ανάδειξη κυματομορφής parvus tardus, η οποία αποτελεί χαρακτηριστικό της ροής περιφερικότερα από τη θέση της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας.

Παρά την διακύμανση των αναφερόμενων αποτελεσμάτων, φαίνεται πως η απευθείας εξέταση των νεφρικών αρτηριών με τη μέθοδο της έγχρωμης Doppler υπερηχογραφικής απεικόνισης της ροής είναι αποτελεσματική στη διάγνωση της κλινικά σημαντικής στένωσης της νεφρικής αρτηρίας

ABSTRACT

The parvus et tardus waveform as indicant criterium for the diagnosis in renal artery stenosis

G. ANASTOPOULOS G. KYRIAKOPOULOU,, S. BENAKIS M. TRAKANIARI, E. GEORGOPOULOU, TH. TREKLA, CH. DAVATZIKOS, P. CHRISTOPOULOS, D. TRIANTAFYLLOU

Purpose: It is widely accepted that renal artery stenosis provoke changes to the characteristics of Doppler ultrasound signs in intrarenal branch, such as late acceleration to the systolic peak and lower pulsus tardus parvus. The purpose of our study is to prove that parvus tardus waveform may be used as a criterium for the diagnosis of significant renal artery stenosis.

Methods: 10 patients have been examined by an ATL HDI 5000 ultrasound device, with a convex 2 to 5Mhz probe. These patients had a renal artery stenosis confirmed by intrarterial angiography. The results of angiography were unknown to examiner. The following patients groups were studied: i) Patients with malicious hypertension ii) young patients with serious hypertension or non corresponding to pharmacological therapy.

Results: In 4 from 10 patients examined, the colour Doppler showed parvus tardus waveform in

intrarenal branches due to significant stenosis on the beginning of renal artery. The intrarterial angiography confirmed the findings. In other 3 patients with renal with renal artery stenosis parvus et tardus waveform not found.

Conclusion: The intrarterial angiography is an important diagnostic method of renal artery stenosis. However the gravity, the difficulty of tolerance and the high cost of the examination resulted in choosing a simple method as colour Doppler. Parvus et tardus waveform constitute a valuable criterium for the diagnosis of renal artery stenosis.

Key words: parvus tardus, Doppler, renal artery stenosis

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Richardson D, Foster j, Davison AM, Irving HC. Parvus tardus waveform suggesting renal artery stenosis –remember the more proximal stenosis. *nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (4):539-43
- Kliever MA, Tupler RH, Carroll BA, et al. Renal artery stenosis analysis of Doppler waveform parameters and tardus –parvus pattern. *Radiology* 1993; 189:779-787
- Olin JW, Piedmonte MR, Young JR, et al. The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 1995; 122:833-838
- Stavros AT, Parker SH, yakes WF, et al. Segmental stenosis of the renal artery: pattern recognition of tardus and parvus abnormalities with duplex sonography. *Radiology* 1992; 184:487-492
- Desberg AL, Paushter DM, Mammert GK, et al. Renal artery stenosis: evaluation with color Doppler flow imaging. *Radiology* 1990; 177: 749-753
- Middleton WD. Doppler US evaluation of renal artery stenosis: past, present, and future. *Radiology* 1992; 184:307-308
- Krumme B, Rump LC. Colour Doppler sonography to screen for renal artery stenosis: technical points to consider. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11; 2385-2389
- Strozer M, Fellner M, Geissler A, et al. Non invasive assessment of renal artery stenosis: a comparison of MR angiography, color Doppler sonography, and intraarterial angiography. *Acta radiol* 1995; 36:243-247
- Baxter GM, Aitchison F, Sheppard D et al. Colour Doppler Ultrasound in renal artery stenosis: intrarenal waveform analysis. *Br J Radiol* 1996; 69: 810-815
- Kliever MA, Tupler RH, Hertzberg BS, Paine SS, DeLong DM, Svetkry LP, et al. Doppler evaluation of renal artery stenosis: interobserver agreement in the interpretation of waveform morphology. *AJR Am Roentgenol* 1994; 162

□

Τμήμα Δερματολογίας - Αφροδισιολογίας Νοσοκομείου Δυτικής Αττικής 'Η Αγία Βαρβάρα'

Συγχρονισμένη έμμηνος ρύση Ανασκόπηση

ΚΥΡΙΑΚΗ ΠΑΛΤΑΤΖΙΔΟΥ

Ένας από τους αρχαιότερους και συνηθέστερους «αθόρυβους» τρόπους επικοινωνίας μεταξύ ζωντανών οργανισμών είναι μέσω διαφόρων χημικών ουσιών. Τέτοιες χημικές ουσίες είναι και οι φερομόνες οι οποίες φαίνεται ότι ασκούν σημαντική επίδραση στη δημιουργία του φαινομένου της συγχρονισμένης εμμήνου ρύσεως. Βρέθηκε ότι δύο φερομόνες η 3α-androsteneol και η 5α-androsteneone συντελούν σε αυτό. Πρόκειται για χημικά σήματα που ανιχνεύονται από το υποφάρυγγικό μας σύστημα και μέσω επικοινωνίας με εγκεφαλικά κέντρα συντελούν στη ρύθμιση του γυναικείου εμμήνου κύκλου και της αναπαραγωγής.

Μέσω αυτού του μηχανισμού έχουν γίνει αρκετές επεξηγήσεις του φαινομένου της συγχρονισμένης εμμήνου ρύσεως δηλαδή του συγχρονισμού του εμμήνου κύκλου γυναικών που έχουν αναπτύξει στενή σχέση μεταξύ τους.

Το φαινόμενο περιγράφηκε για πρώτη φορά από τη Martha McClintock προ 35ετίας περίπου η οποία παρατήρησε συγχρονισμό εμμήνου ρύσεως μεταξύ γυναικών που συγκατοικούσαν σε κοινό φοιτητικό κοιτώνα. Μεταγενέστερες έρευνες απέδειξαν ότι τόσο οι φερομόνες όσο και οι περιβαλλοντικές συνθήκες, η ηλικία καθώς και η προσωπική σχέση μεταξύ των γυναικών φαίνεται να διαδραματίζουν ρόλο στην εμφάνιση του συγχρονισμού.

Η θεωρία όμως δέχθηκε πολλές ενστάσεις και έχει αμφισβητηθεί με πειραματικά δεδομένα γεγονός που απαιτεί περαιτέρω έρευνα και μελέτη για να μπορούμε να έχουμε ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη άποψη για το αν τελικά υφίσταται ή όχι.

Ορισμοί

Η χημική επικοινωνία μεταξύ ζωντανών οργανισμών (φυτών και ζώων) συνιστά έναν από τους αρχαιότερους και συνηθέστερους τρόπους επικοινωνίας. Τα χημικά αυτά σήματα είναι οι φερομόνες και οι αλλομόνες. Με τις φερομόνες επιτυγχάνεται επικοινωνία μεταξύ των ίδιων ειδών χωρίς αυτά να έχουν επίγνωση. Η λέξη φερομόνη προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις «φέρω», που σημαίνει και μεταφέρω και «ορμό», με την έννοια του διεγερτικού εξάπτω. Οι φερομόνες έχουν θεμελιώδη συμβολή στη δημιουργία του φαινομένου της συγχρονισμένης εμμήνου ρύσεως μεταξύ των γυναικών. Άλλη αντίστοιχη ουσία είναι οι αλλομόνες που αντιπροσωπεύουν σήματα μεταξύ διαφορετικών ειδών με σκοπό την άμυνά τους.

Συγχρονισμένη έμμηνος ρύση είναι ένα φαινόμενο σύμφωνα με το οποίο συμβαίνει συγχρονισμός στον κύκλο των γυναικών που έχουν στενή σχέση μεταξύ τους.

Ανθρωπολογικά δεδομένα

Ο κύκλος της γυναίκας έχει ορισθεί σε 28 ημέρες, όπως ο κύκλος της σελήνης (29.5 ημέρες). Βρέθηκε ότι γυναίκες με κύκλο 29.5 ημέρες τείνουν να αδιαθετούν όταν το φεγγάρι είναι γεμάτο^{4,6}. Αναφέρεται ότι αν μια γυναίκα στο παρελθόν είχε μη φυσιολογικό κύκλο, καθόταν ώρες έξω και ζητούσε από το φεγγάρι να τη ρυθμίσει.

Ο Chris Knight αναφέρει πως στο παρελθόν οι γυναίκες παρουσίαζαν συγχρονισμό ως προς την έμμηνο ρύση τους. Όταν το φεγγάρι ήταν γεμάτο σήμαινε ωσθυλακιορρηξία για τις γυναίκες, ενώ εκδήλωναν έμμηνο ρύση όταν αυτό ήταν σκοτεινό. Έμμηνος ρύση σήμαινε αποχή. Ταυτόχρονα αδιαθετούσαν όλες οι γυναίκες και των διπλανών χωριών. Άντρες δε θα μπορούσαν να τις απατήσουν. Οι άντρες διάλεγαν εκείνη ακριβώς την περίοδο για συνήγνι. Επέστρεφαν όταν το φεγγάρι ήταν πάλι γεμάτο μαζί με αρκετό κρέας και ακολουθούσε γιορτή και επαφή. Με αυτόν τον τρόπο οι γυναίκες εξασφάλιζαν απαραίτητη τροφή για τα παιδιά και τις εγκύους⁸.

Η συγχρονισμένη έμμηνος ρύση τέθηκε πρώτη φορά ως έννοια προ 35 ετών από την 20χρονη τότε Martha McClintock και εν συνεχεία Καθηγήτρια Φυσιολογίας στο Πανεπιστήμιο του Σικάγο. Διαπίστωσε το φαινόμενο όχι μόνο σε γυναίκες που ζούσαν σε ίδιους χώρους, όπως οίκους ανοχής, φυλακές, γυναικείες μονές, στρατόπεδα, αλλά και σε ποντίκια και ινδικά χοιρίδια⁹. Σε έρευνα που έκανε απέδειξε συγχρονισμό εμμήνου ρύσεως μεταξύ γυναικών που συγκατοικούσαν σε κοινό φοιτητικό κοιτώνα, καθώς και το γεγονός ότι οι κοινωνικές αλληλεπιδράσεις μπορούν να έχουν δυνατή επίδραση στον εμμηνορρυσιακό κύκλο των γυναικών αυτών. Παρόμοια φαινόμενα αναφέρονται συχνά μεταξύ μητέρας, κόρης και σε αδελφές που ζουν μαζί.

Οι έρευνες της Martha McClintock

Συμμετείχαν 135 κοπέλες ηλικίας 17-22 ετών, όλες κάτοικοι φοιτητικής εστίας ενός προαστιακού κολλεγίου. Οι συμμετέχουσες ερωτήθηκαν ως προς την περίοδο τους μεταξύ Σεπτεμβρίου και Απριλίου, τη διάρκεια της, αν τυχόν υπήρξε δυσμηνόρροια, πόσες φορές τη βδομάδα είχαν σεξουαλική επαφή και με ποιες άλλες κοπέλες έκαναν περισσότερη παρέα.

Ελήφθησαν υπόψη οι εκδηλώσεις εμμηνών μόνο μεταξύ των συγκατοίκων και των στενών φίλων. Εκτιμήθηκαν ως στενές φίλες δυο γυναίκες μόνο όταν αυτό αναφερόταν και από τις δύο.

Επίσης, ίσχυε το εξής: Αν, για παράδειγμα, η μία κοπέλα αδιαθετούσε στις 10 Μαρτίου και η άλλη 1 Μαρτίου και 29 Μαρτίου θα γινόταν σύγκριση των ημερομηνιών 10 Μαρτίου και 1 Μαρτίου. Η διαφορά τους θα είναι 9 ημέρες.

Στα αποτελέσματα της μελέτης βρέθηκε συγχρονισμός μεταξύ των συγκατοίκων και στενών φίλων που ίσως να οφειλόταν στο ότι οι γυναίκες συμβίωναν κάτω από τις ίδιες συνθήκες, έτρωγαν το ίδιο φαγητό και βίωναν τους ίδιους στρεσογόνους παράγοντες. Σε αυτό βοήθησε και το γεγονός ότι οι φίλες περνούσαν πολλές ώρες μαζί. Η μεγαλύτερη σύγκλιση των ημερομηνιών εκδηλώσεως εμμηνού ρύσεως μεταξύ δυο στενών φίλων συνέβη στους 4 μήνες.

Αν πάλι η παραπάνω συσχέτιση οφειλόταν στην επίδραση κοινών περιβαλλοντικών παραγόντων, τότε θα επηρεάζονταν όχι μόνο οι στενές φίλες, αλλά και όλοι οι συγκατοίκοι (για παράδειγμα φωτοπεριοδική έκθεση στο δωμάτιο).

Διαπιστώθηκε ακόμη ότι όσες γυναίκες έβλεπαν άντρες λιγότερο από 3 φορές τη βδομάδα βίωναν σημαντικά μεγαλύτερο κύκλο από ότι οι υπόλοιπες γυναίκες. Αντιθέτως, όσες συναντούσαν άντρες περισσότερο συχνά είχαν πιο μικρό κύκλο, ενώ καμιά αλλαγή δεν παρατηρήθηκε όσον αφορά τη διάρκεια της εμμηνού ρύσεως.

Ακόμη, αξιοσημείωτο ήταν και το γεγονός ότι συγχρονισμός υπήρξε μονάχα μεταξύ γυναικών που συμπαθούσαν η μία την άλλη, ενώ η ανταγωνιστική σχέση απέτρεπε το φαινόμενο¹³.

Μια άλλη έρευνα που έκανε η ίδια ερευνήτρια έδειξε συγχρονισμό σε 7 γυναίκες οι οποίες εργάστηκαν 3 μήνες μαζί την καλοκαιρινή περίοδο σε ναυαγοσώστριες. Το φαινόμενο παρατηρήθηκε μετά την παρέλευση των 3 μηνών. Οι εκδηλώσεις εμμηνών ρύσεως και των 7 γυναικών διέφεραν το πολύ κατά 4 ημέρες. Οι 4 μέρες διαφορά σήμαινε συγχρονισμό. Όχι όμως για παράδειγμα οι 9.

Άλλες έρευνες

Οι Collet et al. επισημαίνουν πολύ μεγαλύτερο ποσοστό συμφωνίας σε νεαρές γυναίκες (φοιτήτριες) παρά σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. Πιθανά να οφείλεται στον παράγοντα της ωρίμανσης¹³. Παρόμοια ήταν και τα συμπεράσματα εργασίας που έγινε στη Σκοτία σε εστία Πανεπιστημιούπολης. Και εδώ συμφωνία υπήρξε στους 4 μήνες⁵.

Άλλη μελέτη με θετικά αποτελέσματα έγινε μεταξύ γυναικών που εργάζονταν σε ένα μικρό χώρο

γραφείου για ένα χρόνο και δεν είχαν σχεδόν καμία επικοινωνία με άλλους ανθρώπους στη διάρκεια της ημέρας. Υπήρξε σύγκλιση μεταξύ στενών φίλων που έφθανε τις 3.5-4.3 ημέρες, ενώ απόκλιση 7.7-9.0 ημέρες παρατηρήθηκε μεταξύ συναδέλφων οι οποίες δεν είχαν ιδιαίτερες σχέσεις. Αυτή είναι η πρώτη επιστημονική εργασία που έγινε εκτός χώρου κατοικίας. Συνεπώς, η συμβίωση δεν αποτελεί απαραίτητο στοιχείο για να καταλήξουν δυο γυναίκες σε συγχρονισμό¹². Συγχρονισμός βρέθηκε και σε ζευγάρια που ήταν λεσβίες. Φαίνεται να επηρεάζει τόσο η κοινωνική ζωή που έκαναν όσο και οι φερομόνες¹.

Αποτελέσματα συμφωνίας εμμηνών ρύσεως διαπιστώθηκαν και στο Ισραήλ μεταξύ συγκατοίκων και στενών φίλων, όχι όμως μεταξύ μητέρας και κόρης. Σύμφωνα με την έρευνα, οι φερομόνες προκάλεσαν το γεγονός και όχι οι κοινοί περιβαλλοντικοί παράγοντες¹¹. Αντιθέτως, θετική επιρροή περιβαλλοντικών παραγόντων παρατηρήθηκε σε εργασία που εκπονήθηκε στο Τέξας. Πιθανότατα να οφείλεται σε τυχαία συκκυρία³.

Μέχρις στιγμής όλες οι έρευνες αφορούσαν γυναίκες νεαρής ηλικίας (μέσος όρος 20 ετών). Σε νέα έρευνα, στην οποία συμμετείχαν και μητέρες, εκτιμήθηκε το γεγονός ότι με την πάροδο των ετών ο κύκλος της γυναίκας γίνεται όλο και πιο σταθερός με συνέπεια να μην μπορεί να επηρεαστεί από της κόρης. Αναμένεται λοιπόν να αλλάξει τον κύκλο της η νεότερη γυναίκα. Επίσης, οι μεγαλύτερης ηλικίας γυναίκες πιθανά να μην εκπέμπουν φερομόνες σε κανό ποσοστό, ώστε να προκαλέσουν συγχρονισμό σε νέες ηλικίες¹¹.

Πειραματικά δεδομένα που αμφισβητούν το φαινόμενο του συγχρονισμού

Μελέτη που έγινε σε γυναικείες ομάδες μπάσκετ δεν έδειξε συγχρονισμό ακόμη και μεταξύ στενών φίλων. Σε τέσσερις λόγους είναι πιθανό ότι οφείλεται η έκβαση της έρευνας: Στο ότι η μεταξύ τους επαφή περιζώταν σε λίγες μόνο ώρες τη βδομάδα (10 ώρες). Ασκούνταν σε αρκετά μεγάλο χώρο, όπου ο κυκλοφορούν αέρας αποδυνάμωνε τα χημικά σήματα των φερομόνων. Η αυξημένη επιδρωση κατά την άσκηση οδηγούσε σε αραιώση των συστατικών του ιδρώτα της μασχάλης με συνέπεια να μειώνεται αναλογικά το ποσοστό των φερομόνων. Τέλος, πολλές αθλήτριες έχουν συχνά κύκλο μη σταθερό το οποίο αποτρέπει το συγχρονισμό².

Αρνητική έκβαση είχαν και άλλες εργασίες, όπως των Trevathan, Burlson και Gregory (1993) σε ζευγάρια λεσβιών, των H.Clyde Wilson et al. (1991) σε 132 φοιτήτριες που συγκατοικούσαν σε εστία και του Weller and Weller από το Ισραήλ σε αθλητικές γυναικείες ομάδες, σε κολλέγιο και σε χώρο εργασίας.

Ενστάσεις στη θεωρία του συγχρονισμού

Αν σκεφτούμε ότι ο μέσος όρος του κύκλου μιας γυναίκας είναι οι 28 ημέρες, θα δούμε ότι η μεγαλύτερη διαφορά μεταξύ δυο εκδηλώσεων είναι μόνο 14 ημέρες, ενώ η μικρότερη μηδέν. Οπότε οι 7 ως 5

ημέρες (οι οποίες κατά τη McClintock αντιστοιχούν σε συγχρονισμό) είναι κάτι συχνό και όχι ασύνηθες^{16,17}.

Μια γυναίκα δεν έχει πάντα σταθερό κύκλο, εκτός αν λαμβάνει αντισυλληπτική αγωγή. Επομένως, δε θα έχει ακριβή εκδήλωση κάθε φορά και κάποια στιγμή αναμένεται να πλησιάσει τον κύκλο της φίλης της. Αυτό μπορεί να ερμηνευθεί από μερικούς ως συγχρονισμός, ενώ στην πραγματικότητα δεν υφίσταται.

Οι γυναίκες έχουν κύκλους διαφορετικούς η μία με την άλλη. Κατά συνέπεια, αν μια γυναίκα με κύκλο 27 ημερών εκδηλώσει περίοδο την ίδια ημέρα με μια άλλη γυναίκα με κύκλο 29 ημερών, την επόμενη φορά θα αδιαθετήσει 2 ημέρες ενωρίτερα, την μεθεπόμενη 4 ημέρες νωρίτερα και συνεχίζεται ως έχει. Όπως λογικά προκύπτει και πάλι δε μπορούμε να μιλάμε για συγχρονισμό, αλλά για φυσική συνέπεια.

Ας υποθέσουμε και πάλι ότι μια γυναίκα Α με 28 ημέρες κύκλο αδιαθετεί στις 27 Σεπτεμβρίου, μετά στις 25 Οκτωβρίου και μετά στις 22 Νοεμβρίου. Μια άλλη γυναίκα Β με 30 ημέρες κύκλο αδιαθετεί στις 5 Οκτωβρίου και μετά στις 4 Νοεμβρίου. Κάποιοι αφελής ερευνητής θα μπορούσε να σκεφτεί ότι έχουν 20 ημέρες διαφορά (αν συγκρίνουμε τις ημερομηνίες 25 Οκτωβρίου και 5 Οκτωβρίου) και 18 ημέρες (αν συγκρίνουμε τις ημερομηνίες 4 Νοεμβρίου και 22 Νοεμβρίου). Στην πραγματικότητα οι δύο γυναίκες Α και Β έχουν 8 ημέρες διαφορά (27 Σεπτεμβρίου και 5 Οκτωβρίου) και αποκλίνουν. Φυσικά, μπορεί κανείς να οργανώσει τους αριθμούς, ώστε να καταλήξει σε αντίθετα αποτελέσματα.

Άλλωστε, ένας πληθυσμός, οι Dogon, στο Μαλί της Δ.Αφρικής αναφέρεται ότι έχουν λιγότερες εμμηνορρυσίες (110) σε σχέση με τις Αμερικανίδες (350-400) σε όλη τους τη ζωή¹⁶. Εδώ θα μπορούσε να είναι πιο ξεκάθαρος ο συγχρονισμός ιδίως μεταξύ ηλικιών <20 και >34 που βιώνουν τις περισσότερες εμμηνορρυσίες. Αντιθέτως, δε διαπιστώθηκε κάτι τέτοιο ακόμη και μεταξύ στενών φίλων^{15,16}. Επίσης σύμφωνα με τα όσα έχουν λεχθεί μέχρι τώρα φαίνεται η περίοδος να σχετίζεται άμεσα με τον κύκλο της σελήνης. Οι κάτοικοι του Dogon δεν είχαν ηλεκτρικό ρεύμα οπότε συνήθιζαν να περνούν ώρες έξω, κάτω από το φως του φεγγαριού. Ωστόσο, καμιά επίδραση της σελήνης δεν υπήρξε στην προκειμένη περίπτωση. Κανένας συγχρονισμός στις γυναίκες του Dogon καταγράφηκε¹⁶.

Ανατομική και Βιοχημεία

Το όργανο του Jacobson αποτελεί μέρος του οσφρητικού συστήματος. Είναι ειδικό στην ανίχνευση φερομονών οι οποίες ρυθμίζουν κυρίως την αναπαραγωγή. Επικοινωνεί με τον υποθάλαμο, το κέντρο εκκρίσεως της ωχρινότροπου ορμόνης (luteinizing hormone-LH). Οι Dulac, Liman και Corey οι οποίοι εργάζονται στο Harvard and Massachusetts General Hospital της Βοστώνης, θεωρούν ότι ίσως έχει ανακαλυφθεί η έκτη αίσθηση στον άνθρωπο.

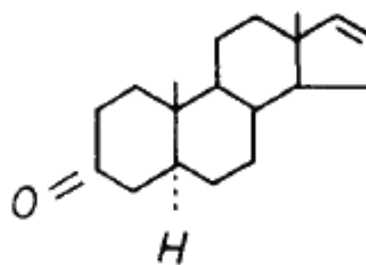
Σημαντικό ρόλο στη σωστή λειτουργία του εμμηνορρυσιακού κύκλου παίζει ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες. Με την έναρξη του κύκλου επιλέγεται ένα μόνο ωοθυλάκιο για περαιτέρω αύξη-

ση και ωρίμανση, ενώ τα υπόλοιπα υποστρέφουν. Το ωοθυλάκιο παράγει οιστραδιόλη σε μεγάλες ποσότητες η οποία δρα στον υποθάλαμο και την υπόφυση με αποτέλεσμα τη μεγάλη έκκριση LH (αιχμή της LH). Μετά από 24-36 ώρες συντελείται ωοθυλακιορρηξία, δηλαδή ρήξη και έξοδος του ωαρίου τη 14^η ημέρα. Η ωοθυλακιορρηξία οριοθετεί τη λήξη της αφάσης του κύκλου και την έναρξη της β' ή εκκριτικής φάσης. Στη συνέχεια η κοιλότητα του ραγέντος ωοθυλακίου μετατρέπεται σε ωχρό σωμάτιο. Παράγει, κυρίως, προγεστερόνη και λιγότερα οιστρογόνα (στεροειδή των ωοθηκών). Η διάρκεια ζωής του ωχρού σωματίου είναι 12-15 ημέρες οπότε ακολουθεί η παρακμή του, οπότε αν υπάρξει κύηση. Το ωχρό σωμάτιο συντηρείται από την LH. Η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (Follicle Stimulating Hormone-FSH) και τα οιστρογόνα χαρακτηρίζουν την πρώτη φάση του κύκλου (συντελούν στην ωρίμανση του ωοθυλακίου), η LH εμφανίζει τη χαρακτηριστική αιχμή της στην ωοθυλακιορρηξία, ενώ η δεύτερη φάση του κύκλου χαρακτηρίζεται από τις υψηλές τιμές της προγεστερόνης. Δυο μέρες πριν την εμφάνιση της περιόδου διαπιστώνεται αύξηση της FSH. Το ωχρό σωμάτιο υποστρέφει και έχουμε εμμηνο ρύση. Διακρίνονται 5 φάσεις μεταβολών στο ενδομήτριο: αιμορραγική, παραγωγική, εκκριτική, φάση προετοιμασίας, φάση απόπτωσης¹⁹.

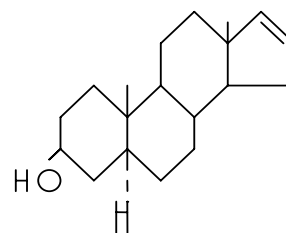
Αναλυτικότερα οι φερομόνες οι οποίες προκαλούν το φαινόμενο του συγχρονισμού είναι δύο στεροειδή γνωστά ως 5α-androst-16-en-3-one (5α-androstenone) και 5α-androst-16-en-3α-ol (3α-androstenol). Οι ουσίες αυτές εκκρίνονται από τους αποκρινείς αδένες της υποχιαλαίας κοιλότητας.

Η 5α-androstenone μυρίζει σαν ούρα ή σανταλό-ξύλο. Η 3α-androstenol έχει άρωμα λουλουδιών.

Παρακάτω απεικονίζονται οι χημικοί τύποι των ουσιών αυτών.



5α-androst-16-en-3-one ('boar taint')



5α-androst-16-en-3α-ol

Οι συγχρονισμένες γυναίκες είχαν μεγαλύτερη ευαισθησία στη μυρωδιά της 3 α -androstenoI σε σύγκριση με τις μη συγχρονισμένες. Καμιά διαφορά δε παρατηρήθηκε ως προς την ευαισθησία και των δύο απέναντι στη 5 α -androstenoI. Κατά συνέπεια τα δεδομένα σχετικά με την 3 α -androstenoI ίσως να σχετίζονται με συγχρονισμό. Επίσης, αξιολογήθηκε ότι είναι και το γεγονός ότι όλες οι γυναίκες που συγχρονίστηκαν μπορούσαν να ανιχνεύσουν την 3 α -androstenoI, αλλά όχι απαραίτητα την 5 α -androstenoI¹⁴.

Η 3 α -androstenoI συντίθεται από τη μικροβιακή χλωρίδα της μασχαλιαίας κοιλότητας. Τα βακτήρια δηλαδή μετατρέπουν τα άσπασμα συστατικά που εκκρίνονται αρχικά από τους αποκρινείς αδένες σε 3 α -androstenoI¹⁰.

Συγχρονισμός επιτυγχάνεται, έστω και αν μόνο μία από τις δύο γυναίκες αλλάξει τον κύκλο της, ώστε να πλησιάζει περισσότερο τη φίλη της. Σε αυτό λοιπόν συμβάλλουν οι φερομόνες.

Η 3 α -androstenoI επιβραδύνει την αύξηση και την ωρίμανση των ωοθυλακίων με αποτέλεσμα να καθυστερεί η ωοθυλακιορρηξία λόγω του ότι μειώνει την έκκριση της LH. Τα παραπάνω συνηγορούν υπέρ του ότι η 3 α -androstenoI επηρεάζει το συγχρονισμό διαμέσου της αύξησεως του εμμηνορρυσιακού κύκλου⁹. Όταν, επομένως, οι φερομόνες επιδράσουν στην αρχή του κύκλου, τότε μπορεί να βραχύνει η διάρκεια του κύκλου (λόγω αύξησης της έκκρισης της LH), ενώ αντίθετα όταν επιδράσουν στο μέσο του κύκλου (ωοθυλακιορρηξία) τότε επιμηκύνουν τη διάρκεια του κύκλου (λόγω μείωσης της έκκρισης της LH).

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, καταλήγουμε στο γεγονός ότι το θέμα του συγχρονισμού εμμήνου ρύσεως γυναικών απαιτεί περαιτέρω έρευνα και μελέτη για να μπορούμε να έχουμε ολοκληρωμένη και εμπειριστατική άποψη για το αν τελικά υφίσταται ή όχι.

ABSTRACT

One of the most ancient and usual silent ways of communication between living organisms is through various chemical substances. Such chemical substances are feromones which seem to have an important effect on the creation of the phenomenon known as menstrual synchrony. It has been found that feromones 3 α -androstenoI and 5 α -androstenoI play an important role on that. It is about chemical signals which are detected by our olfactory system and through communication with cerebral centers contribute to the female menstrual cycle regulation and reproduction.

Through this mechanism several efforts have been undertaken to explain the phenomenon of menstrual synchrony that is the synchrony of menstrual flow between women with close relation.

This phenomenon has been described for the first time by Martha McClintock who noticed menstrual synchrony between female roommates in university dormitory. Later research proved that feromones as well as environmental factors, age and the personal relation between women seem to play an important role on the appearance of synchrony.

However, this theory is not unanimously accepted and further research is required.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Aron Weller and Leonard Weller, 1992. Menstrual synchrony in female couples. *Psychoneuroendocrinology*, vol. 17, No 2/3, pp. 171-177.
- 2) Aron Weller and Leonard Weller, 1995. Examination of menstrual synchrony among basketball players. *Psychoneuroendocrinology*, vol. 20, No. 6, pp. 613-622.
- 3) B.B. Little, P.S. Guzik, R.M. Malina and M.D. Rocha Ferreira, 1989. Environmental influences cause menstrual synchrony, not pheromones. *American Journal of Human Biology*, 1:53-57.
- 4) Cutler, W.B., 1980. Lunar and menstrual phase locking. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 137:834-839.
- 5) C.A. Graham and W.C. McGrew, 1980. Menstrual synchrony in female undergraduates living on a coeducational campus. *Psychoneuroendocrinology*, vol. 5, pp. 245-252.
- 6) Friedman, E., 1981. Menstrual and lunar cycles. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 140:350.
- 7) H.Clyde Wilson, Sarah Hildebrandt Kiefhaber and Virginia Gravel, 1991. Two studies of menstrual synchrony: Negative results. *Psychoneuroendocrinology*, vol. 16, No 4, pp. 353-359.
- 8) Knight Chris, 1991. *Blood relations : Menstruation and the origins of culture*. New Haven : Yale University Press.
- 9) Kazuyuki Shinohara, Masayo Morofushi, Toshiya Funabashi, Dai Mitsushima and Fukuko Kimura, 2000. Effect of 5 α -Androst-16-en-3 α -ol on the pulsatile secretion of luteinizing hormone in human females. *Chem. Senses*, 25:465-467.
- 10) Leyden, J.J., McGinley, K.J., Hoelzele, E., Labows, J.N. and Klingman, A.M., 1981. The microbiology of the human axilla and its relationship to axillary odor. *J. Invest. Dermatol*, vol. 77, pp. 413-416.
- 11) Leonard Weller and Aron Weller, 1993. Multiple influences on menstrual synchrony : Kibbutz roommates, their best friends and their mothers. *American Journal of Human Biology*, 5:173-179.
- 12) Leonard Weller, Aron Weller, Hagit Koresh-Kamin, Rivi Ben-Shoshan, 1999. Menstrual synchrony in a sample of working women. *Psychoneuroendocrinology*, 24:449-459.
- 13) McClintock, M.K., 1971. Menstrual synchrony and suppression. *Nature*, vol. 229, pp. 244-245.
- 14) Masayo Morofushi, Kazuyuki Shinohara, Toshiya Funabashi and Fukuko Kumura, 2000. Positive relationship between menstrual synchrony and ability to smell 5 α -Androst-16-en-3 α -ol. *Chem. Senses*. 25:407-411.
- 15) Strassman, B.I., 1990. The reproductive ecology of the Dogon of Mali. *Ann Arbor : University Microfilms*.
- 16) Strassman, B.I., 1997. The biology of menstruation in *Homo Sapiens*: total lifetime menses, fecundity and non synchrony in a natural fertility population. *Curr. Anthropol.*, vol. 38, pp.123-129.
- 17) Wilson, H.C., 1992. A critical review of menstrual synchrony research. *Psychoneuroendocrinology*, vol.17, pp. 565-569.
- 18) McClintock effect. www.wikipedia.org
- 19) Γεωργίου Κ.Κρεατσά, 1998. Φυσιολογία και λειτουργία του Γεννητικού Συστήματος. Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική, Κεφάλαιο 6. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.



Ακτινολογικό Τμήμα-Νοσοκομείο Ερυθρός Σταυρός «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο»

Διαδερμική θερμοκαυτηρίαση όγκων του πνεύμονος: εναλλακτική θεραπευτική αντιμετώπιση

ΡΟΠΠΑ-ΛΕΠΙΔΑ Ν, ΣΤΡΟΥΜΠΟΥΛΗ Ε, ΝΤΑΗ Σ, ΚΟΚΚΙΝΑΚΗ Α, ΛΟΥΡΜΠΑΚΟΥ Α, ΓΑΛΑΝΗ Π.

Η Θερμοκαυτηρίαση των όγκων του πνεύμονος είναι μία υποσχόμενη, χαμηλού κόστους και λιγότερο επεμβατική μέθοδος. Προσφέρει σε ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική θεραπεία την ευκαιρία να πολεμήσουν την νεοπλασία και να αποκτήσουν καλύτερη ποιότητα ζωής.

Εισαγωγή

Η Θερμοκαυτηρίαση είναι μία εναλλακτική μη κροεπεμβατική θεραπευτική τεχνική η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική θεραπεία σε ανεγχείρητο όγκο του πνεύμονα. Είναι μέθοδος με χαμηλό κόστος και ελάχιστες επιπλοκές. Από τη προηγούμενη δεκαετία^{1,2} έχει χρησιμοποιηθεί για την διαδερμική θεραπεία πρωτοπαθών και δευτεροπαθών όγκων του ήπατος υπό υπερηχογραφική ή με τον αξονικό τομογράφο καθοδήγηση. Εφαρμόζεται αποκλειστικά σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς με χαμηλό ποσοστό επιπλοκών από έμπειρους επεμβατιστές ιατρούς. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση της χειρουργικής επέμβασης σε ανεγχείρητους όγκους ή σε περιπτώσεις σθενών που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργείο λόγω συνοδών προβλημάτων υγείας (νεφρική, καρδιακή ανεπάρκεια κ.λπ). Μαζί ή χωρίς συστηματική χημειοθεραπεία βοηθά στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και μειώνει την θνησιμότητα και την θνητότητα.

Μελέτες οι οποίες αφορούν θεραπεία όγκων με RF (νεφρού,^{6,7} πνεύμονα,¹¹⁻¹² οστών,⁹⁻¹⁰ εγκεφάλου⁸) έχουν δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Σε ορισμένες περιπτώσεις στο μικρό πρωτοπαθές ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα θεωρείται πλέον θεραπεία εκλογής. Αν και η αξία της θερμοκαυτηρίασης στους όγκους του πνεύμονα δεν έχει ακόμα θεμελιωθεί με μεγάλες σειρές, πρόσφατες αναφορές των οποίων τα αποτελέσματα έχουν ελεγχθεί από PET είναι ενθαρρυντικές¹¹⁻¹⁷.

Με επιτυχία έχει χρησιμοποιηθεί η διαδερμική θερμοκαυτηρίαση σε ομάδες ασθενών με πρωτοπαθή μη μικροκυτταρικό καρκίνο (ο οποίος είτε είναι ανεγχείρητος είτε οι ασθενείς που τον εμφανίζουν δεν μπορούν να υποβληθούν σε επέμβαση) ή σε ομάδες με μεταστατικό καρκίνο πνεύμονα¹⁸.

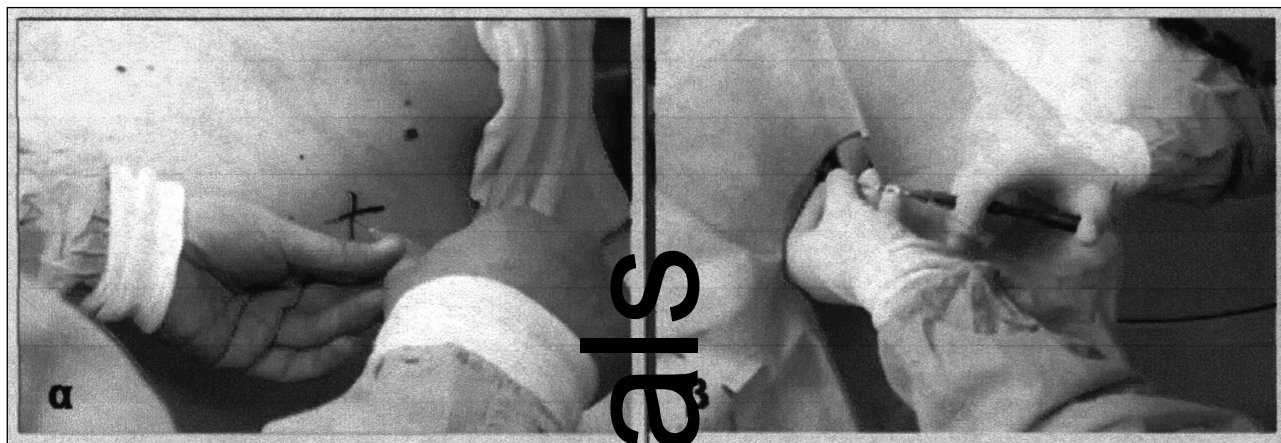
Για την θερμοκαυτηρίαση των όγκων χρησιμοποιούνται διαφόρων τύπων γεννήτριες και διάφοροι τύποι ηλεκτροδίων η επιλογή των οποίων εξαρτάται από το μέγεθος και την θέση της βλάβης και την ευκολία του επεμβατιστή ιατρού.

Ενδεικτική μεθοδολογία

Όλοι οι ασθενείς πριν την θερμοκαυτηρίαση, υποβάλλονται στις καθιερωμένες γενικές αιματολογικές εξετάσεις οι οποίες περιλαμβάνουν απαραίτητως έλεγχο πήκτικότητας (INR, PTT, αριθμό αιμοπεταλίων). Αυτός είναι αναγκαίος για την αποφυγή πιθανής αιμορραγίας. Για την καλύτερη συνεργασία είναι απαραίτητη η λεπτομερής ενημέρωση των ασθενών και η ενυπόγραφη συγκατάθεσή τους.

Η επέμβαση γίνεται διαδερμικά υπό την καθοδήγηση του Αξονικού Τομογράφου. Μπορεί να γίνει με ενσυνείδητη αναλγησία υπό την παρουσία αναισθησιολόγου ή με την παρουσία εξειδικευμένης αναισθησιολόγου η οποία έχει εξειδικευτεί στην χορήγηση αυτού του τύπου της νάρκωσης^{12,14,15,16,18,19} με την ενδοφλέβια χορήγηση midazolame hydrochloride και fentanyl citrate και συνεχή μέτρηση των ζωτικών σημείων. Η τυπική αρχική δόση χορήγησης είναι 4,5-45,5 μg/kg (1-3 mg για 70kg) midazolam και 0,71-1,42 μg/kg (50-100 μg για 70kg) fentanyl τα οποία χορηγούνται ενδοφλεβίως ως αργή (30-60 sec) bolus αναισθησία. Επιπρόσθετες δόσεις συντήρησης χορηγούνται στο 50% της αρχικής δόσης σε μεσοδιαστήματα 5 λεπτών¹⁹. Πολλές φορές χρησιμοποιείται κάποια αναλγητική αγωγή μαζί ή χωρίς τη χορήγηση ήπιων ηρεμιστικών η οποία δεν απαιτεί παρουσία αναισθησιολόγου ή με την χορήγηση αναλγητικής και αγγχολυτικής αγωγής 45' - 60' πριν την επέμβαση. Ο δεύτερος τρόπος είναι ευκολότερος και μειώνει τον χρόνο και το κόστος της επέμβασης. Οι ασθενείς λαμβάνουν 3 mg bromazepam (Lexotanil® Roche) από το στόμα και 75 mg D - propoxyphen hydrochloride (ZIDERON® Norma Hellas S.A) ενδομυϊκά^{11,18,19}.

Η τοποθέτηση του ασθενούς εξαρτάται από την θέση της βλάβης. Γίνονται 5 ή 6 συνεχείς τομές των 5mm για να καθορισθεί ακριβώς το σημείο εισόδου του ηλεκτροδίου. Καθαρίζουμε την περιοχή με αλκοόλη και εισάγεται βελόνα 22G. Στη με τρεις συνεχόμενες τομές επιβεβαιώνεται η σωστή θέση αυτής. Το δέρμα καθαρίζεται και δημιουργείται ένα χειρουργικό πεδίο γύρω από την βελόνη. Γίνε-



Εικ. 1. α) τοπική έγχυση lidocaine, β) τοποθέτηση του ηλεκτροδίου

ται έγχυση 10 ml τοπικού αναισθητικού (lidocaine hydrochloride [Xylocaine® 2% AstraZeneca MONTS FRANCE]) και με ένα χειρουργικό νυστέρι δημιουργούμε μία μικρή τομή στο δέρμα για την ευκολότερη εισαγωγή του ηλεκτροδίου. Από τις απεικονιζόμενες τομές υπολογίζεται το βάθος της αλλοίωσης από το δέρμα καθώς και την κλίση με την οποία θα πρέπει να εισαχθεί το ηλεκτρόδιο. Τοποθετούνται ηλεκτρόδια γείωσης στο κοιλιακό τοίχωμα ή στην πλάτη του ασθενούς ανάλογα με την θέση του και ρυθμίζονται οι επιθυμητές ενδείξεις ισχύος και θερμοκρασία στην γεννήτρια ανάλογα με τις υποδείξεις του κατασκευαστή. Ο τύπος γεννήτριας και το είδος του ηλεκτροδίου εξαρτάται από το μέγεθος και τη θέση της βλάβης. Κατόπιν γίνεται εισαγωγή του ηλεκτροδίου θερμοκαυτηρίασης προσεκτικά «βήμα - βήμα» ελέγχοντας την άκρη του, κάθε φορά με τρεις συνεχόμενες τομές 5mm. Όταν η άκρη του ηλεκτροδίου βρίσκεται εγγύς της βλάβης, (περίπου 1 cm από το κέντρο αυτής) ανοίγονται αργά τα άγκιστρα. Επιβεβαιώνεται ότι τα άγκιστρα βρίσκονται στη σωστή θέση με συμπληρωματικές τομές και έπειτα συνδέονται τα ηλεκτρόδια γείωσης και το ηλεκτρόδιο εκπομπής με την γεννήτρια των ραδιοσυχνοτήτων.

Γίνεται εκπομπή ραδιοσυχνοτήτων ενέργειας (90-110 W) για 15-20 min η οποία προκαλεί στη βλάβη τοπική αύξηση της θερμοκρασίας από 80° μέχρι 110°C. Παρακολουθείται στο monitor η αντίσταση της βλάβης και η θερμοκρασία που

αναπτύσσεται εντός αυτής κατά την διάρκεια της συνεδρίας. Σε περίπτωση που ο ασθενής εκδηλώσει πόνο γίνεται έγχυση τοπικού αναισθητικού από την τομή του δέρματος και από το trocar του ηλεκτροδίου (αν υπάρχει αυτή η δυνατότητα). Η θερμοκρασία εντός της βλάβης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τους 110°C γιατί δημιουργείται εξάχνωση ιστού και παρουσία αέρα εντός της βλάβης^{11,18}.

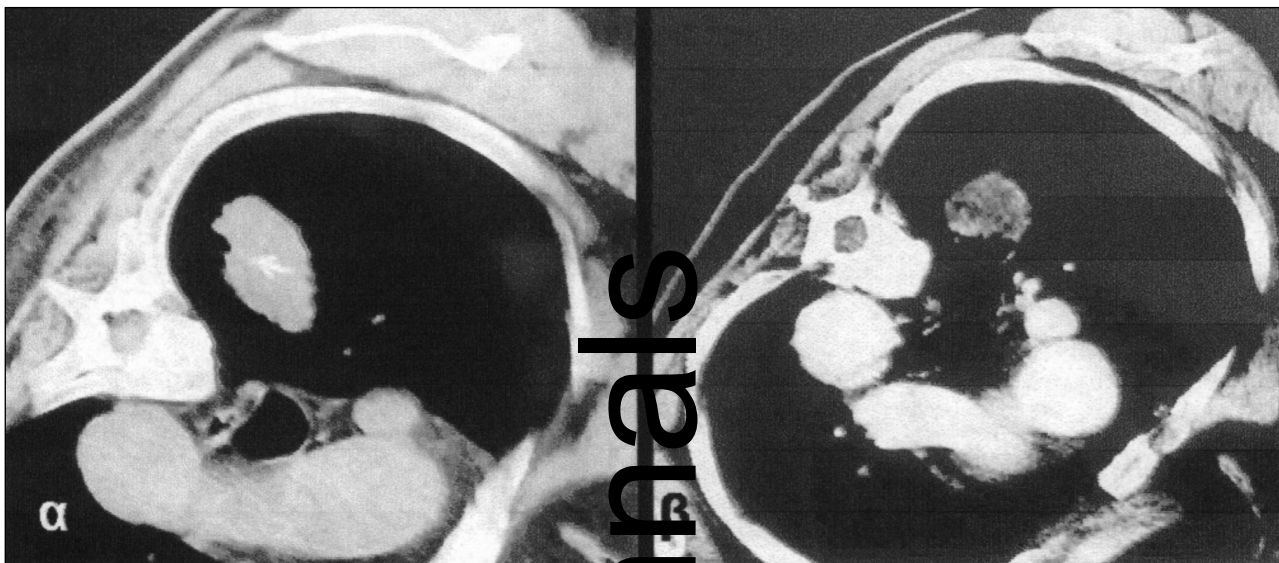
Με το πέρας της διαδικασίας γίνεται απόσυρση των εκτυσσομένων ηλεκτροδίων και αφαίρεση αργά-αργά του trocar. Κατά την διάρκεια της αφαίρεσης

γίνεται εκπομπή ραδιοσυχνοτήτων για την θερμοκαυτηρίαση του πόρου εισαγωγής του ηλεκτροδίου ώστε να αποφευχθεί τυχόν διασπορά καρκινικών κυττάρων. Ο ασθενής μετακινείται προσεκτικά σε ύπτια θέση, αν δεν βρίσκεται ήδη σε αυτήν, εκτός εάν αντενδυνύεται (π.χ. λόγω πνευμοθώρακα). Γίνεται άμεσος έλεγχος της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και των πιθανών επιπλοκών με αξονική τομογραφία δυο φάσεων μετά από IV έγχυση σκιαγραφικού μέσου. Όλοι οι ασθενείς νοσηλεύονται για 24 ώρες και κατά το εξιτήριο φεύγουν με τις κατάλληλες οδηγίες. Η περαιτέρω απεικονιστική παρακολούθηση γίνεται με αξονοκοιδή αξονική τομογραφία δύο φάσεων μετά την έγχυση σκιαγραφικού σε 1, 3, 6, 12 μήνες μετά την θεραπεία και στη συνέχεια κάθε εξάμηνο¹⁸.

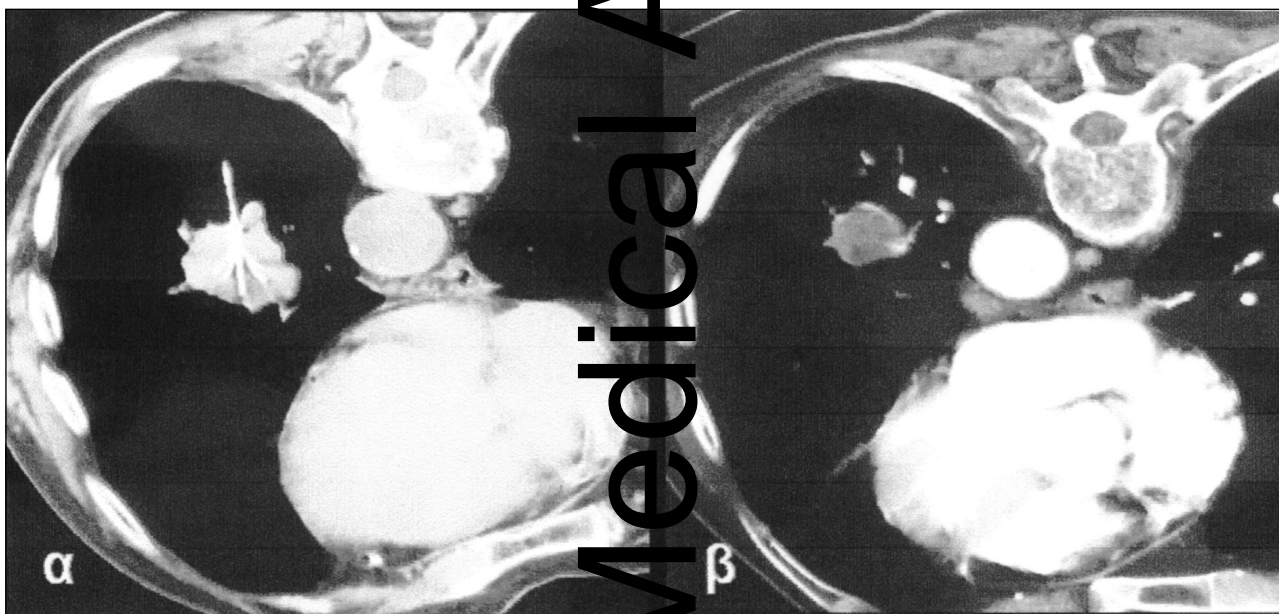
Εμπειρία εφαρμογής

Σε μία περίοδο 24 μηνών έγινε θερμοκαυτηρίαση σε 35 ασθενείς υπό την καθοδήγηση του αξονικού τομογράφου (20 άνδρες και 15 γυναίκες). Η ηλικία τους κυμαίνεται από 29 έως 79 έτη. Δέκαπέντε/35 παρουσίαζαν πνευμονικές μεταστάσεις (4/15 από καρκίνο ορθοσιγμοειδούς, 4/15 από καρκίνο μαστού, 2/15 από αδenoκαρκίνωμα νεφρού, 2/15 από αδenoκαρκίνωμα στομάχου, 1/15 από μελάνωμα, 1/15 από γάγκωμα και 1/15 από αδenoκαρκίνωμα προστάτου) ενώ 20/35 έπασχαν από ανεγχείρητο πρωτοπαθή καρκίνο του πνεύμονα (9/20 λόγω προχωρημένου σταδίου της νόσου και 11/20 λόγω συνοδών καταστάσεων επιβάρυνσης της υγείας τους). Ο ιστοπαθολογικός τύπος των πρωτοπαθών αλλοιώσεων ήταν 8/20 αδenoκαρκινώματα, 3/20 βρογχοκυψελιδικά καρκινώματα, 6/20 πλακώδη καρκινώματα και 3/20 μεγαλοκυτταρικά καρκινώματα. Οι πρωτοπαθείς αλλοιώσεις ήταν όλες μονήρεις ενώ ο συνολικός αριθμός των δευτεροπαθών αλλοιώσεων που θερμοκαυτηριάστηκαν ήταν 25. συνολικός αριθμός βλαβών 45. Το μέγεθός του κυμαίνετο από 1 εκ. έως 8 εκ. (2,7 εκ).

Έγινε εκπομπή ραδιοσυχνοτήτων για 15-20 min. περίπου και άμεσος έλεγχος των αποτελεσμάτων με



Εικ. 2. α) τοποθέτηση του ηλεκτροδίου στο κέντρο της βλάβης, β) υπόπυκνη κυστική απεικόνιση της βλάβης μετά τη θερμοκαυτηρίαση



Εικ. 3. α) τοποθέτηση του ηλεκτροδίου στο κέντρο της βλάβης, β) υπόπυκνη κυστική απεικόνιση της βλάβης με ελάττωση του μεγέθους της 6 μήνες μετά τη θερμοκαυτηρίαση

ελικοειδή αξονική τομογραφία μετά από IV έγχυση σκιαγραφικού μέσου για τον έλεγχο της ανταπόκρισης της βλάβης στην θερμοκαυτηρίαση και τις άμεσες επιπλοκές. Η διαδικασία ήταν καλά ανεκτή από τους περισσότερους ασθενείς, ενώ μερικοί ανέφεραν μέτριο πόνο στη περιοχή της παρακέντησης. Δεν παρουσιάστηκαν μείζονες επιπλοκές. Ένας ασθενής παρουσίασε μικρό πνευμοθώρακα, ο οποίος δεν χρειάστηκε θεραπευτική παρέμβαση και άλλος μία μικρή

αιμορραγία. Σε όλες τις περιπτώσεις παρατηρήθηκε μια περιφερική κυψελικδική αντίδραση γύρω από την βλάβη η οποία ήταν απότοκη της αύξησης της θερμοκρασίας στην περιοχή.

Η άμεση εξέταση μετά την θερμοκαυτηρίαση ανέδειξε ολική νέκρωση σε 19/25 (76%) μεταστατικές αλλοιώσεις και σε 17/20 (85%) πρωτοπαθείς βλάβες με παρουσία υπόπυκνου κέντρου. Οι 9/45 αλλοιώσεις που παρουσίασαν μερική νέκρωση υπο-

βλήθηκαν σε δεύτερη συνεδρία για πλήρη νέκρωση της βλάβης.

Μετά από ένα τρίμηνο πραγματοποιήθηκε διαδερμική βιοψία υπό CT καθοδήγηση στις αλλοιώσεις που είχαν υποβληθεί σε θερμοκαυτηρίαση. Οι ιστολογικές εκθέσεις ανέδειξαν νεκρωτικό υλικό. Ο έλεγχος των αλλοιώσεων μετά από εξάμηνο με CT ανέδειξε σταθερότητα στο μέγεθος σε 18/45 (40%) αλλοιώσεις, σημαντική μείωση του μεγέθους σε 18/45 (40%) και μείωση του μεγέθους με υπολειπόμενο μικρό όγκο σε 8/45 (17,8%). Μια αλλοίωση (2,2%) εμφανίστηκε μεγαλύτερη. Οι τελευταίες 9 αλλοιώσεις υπεβλήθησαν σε νέα θερμοκαυτηρίαση. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ πρωτοπαθών και δευτεροπαθών εντοπίσεων όσον αφορούσε την ανταπόκρισή τους στην θερμοκαυτηρίαση.

Θεραπευτικές δυνατότητες

Η διαδερμική θερμοκαυτηρίαση μπορεί να προκαλέσει ιστική νέκρωση. Ο βαθμός της νέκρωσης εξαρτάται από το μέγεθος της βλάβης, από την ιστολογική δομή της και από την αγγειοβρίθειά της^{2,5,18}. Τα θεαματικά αποτελέσματα στον χειρισμό των ηπατικών αλλοιώσεων οδήγησαν τους επεμβατιστές ακτινολόγους να εφαρμόσουν τη θερμοκαυτηρίαση στο ίδιο αποτελεσματικά και σε άλλα όργανα⁶⁻¹³.

Συχνά ασθενείς με πρωτοπαθή καρκίνο πνεύμονος δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική εξαίρεση λόγω προχωρημένου σταδίου της νόσου ή συστηματικών παθήσεων¹⁵. Οι συνήθεις θεραπευτικές επιλογές είναι η χημειοθεραπεία, η ακτινοβολία ή/και ο συνδυασμός των παραπάνω¹¹⁻¹⁵. Η θερμοκαυτηρίαση θεωρείται μια επιλογή η οποία από μόνη της ή σε συνδυασμό με την χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία μπορεί να βοηθήσει στην θεραπεία. Σε όγκους με κεντρική νέκρωση τα κύτταρα είναι ανθεκτικά στη χημειοθεραπεία και στην ακτινοβολία λόγω περιορισμένης αιματικής ροής¹⁵. Τα κύτταρα αυτά παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία στην θερμότητα, άρα η θερμοκαυτηρίαση μπορεί να χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα σε αυτούς τους όγκους.

Στην πραγματικότητα η θερμοκαυτηρίαση δεν έχει την ίδια αποτελεσματικότητα όσο μία ολική λοβεκτομή. Όμως είναι περισσότερο ανεκτή σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, σε πνευμονικές μεταστάσεις, καθώς και σε ασθενείς με καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια¹¹⁻¹², οι οποίοι δεν μπορούν να χειρουργηθούν. Σύμφωνα με την δική μας εμπειρία δεν είναι απαραίτητη η ολική αναισθησία. Οι ασθενείς παίρνουν εξιτήριο μετά από μια ημέρα ημερικής ώρες νοσηλείας.

Μέχρι σήμερα πολλές μελέτες έχουν δημοσιευτεί με σειρές ασθενών με όγκους πνεύμονα οι οποίοι έχουν αντιμετωπιστεί με θερμοκαυτηρίαση^{11,12,14-18,20,23,24}. Πολλές από αυτές δείχνουν αρκετά υποσχόμενες λόγω του ότι αναφέρουν πλήρη νέκρωση των αλλοιώσεων που αντιμετωπίστηκαν με θερμοκαυτηρίαση¹⁸.

Η θερμοκαυτηρίαση έχει ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες, σε έμπειρα χέρια πολύ λίγες επιπλοκές, οι περισσότερες των οποίων αντιμετωπίζονται συντηρη-

τικά και μπορεί να χρειασθεί μία ή δύο συνεδρίες¹⁸. Η τοπική ακτινοβολία και η χημειοθεραπεία απαιτούν 20-30 και 5-6 συνεδριάσεις αντίστοιχα με πολλές συστηματικές και τοπικές επιπλοκές.

Ο καλός σχεδιασμός της θερμοκαυτηρίασης της βλάβης μαζί με την κατάλληλη επιλογή του ηλεκτροδίου και της τοποθέτησης αυτού και του χρόνου θερμοκαυτηρίασης έχει πάρα πολύ καλά αποτελέσματα στην θεραπεία των όγκων του πνεύμονα^{18,20-24}. Η θεραπεία μεγαλύτερων όγκων μπορεί να συμπληρωθεί με αλλαγή της θέσης του ηλεκτροδίου ή με την χρήση ηλεκτρόδιων που καυτηριάζουν όγκου μεγαλύτερης διαμέτρου¹⁸. Πάντα θα πρέπει να καυτηριάζεται και μία ζώνη υγιούς ιστού γύρω από την βλάβη.

Οι επιπλοκές που αναφέρονται από τις περισσότερες μελέτες είναι πολύ λίγες και αντιμετωπίζονται συνήθως συντηρητικά. Οι βαρύτερες αφορούν πνευμοθώρακα ή αιμοθώρακα ο οποίος χρειάστηκε χρήση bullau, πνευμονία και πνευμονικό απόστημα, ενώ σε ένα άρθρο αναφέρονται εγκεφαλικά μικροέμβολα από αέρα²⁵. Στην δική μας σειρά ασθενών οι επιπλοκές ανήλθαν στο 4,5%. Όλες αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά με παρακολούθηση.

Συμπέρασμα

Η θερμοκαυτηρίαση των όγκων του πνεύμονος αποτελεί μία υποσχόμενη και ελάχιστη επεμβατική μέθοδο. Προσφέρει την ευκαιρία σε ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση να αποκτήσουν την νεοπλασία τους και να αποκτήσουν μια καλύτερη ποιότητα ζωής.

ABSTRACT

RFA of lung tumors is a low cost and minimally invasive method. Offer in patients who are not candidates for surgery a better quality of life.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Park B, Louie O, Altorki N. Staging and the surgical management of lung cancer. *Radiol Clin N Am* 2000; 38(3):545-561
2. Siperstein A, Gotomirski A. History and technological aspects of radiofrequency thermoablation. *The cancer journal* 2000; 6:4:S293-S301
3. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, et al. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003; 226(2):441-451
4. Dupuy d, Goldberg SN. Image-guided radiofrequency tumor ablation challenges and opportunities—part II. *J Vase Interv Radiol* 2001; 12(10); 1135-1148.
5. MacGahan JP, Dodd GD 3rd. Radiofrequency ablation of the liver: current status. *AJR* 2001, 176(1):3-16
6. Gervais DA, McGovern FJ, Wood BJ, et al. Radio-frequency Ablation of renal cell carcinoma: early clinical experience. *Radiology* 2000; 217(3):665-672
7. Lee JM, Kim SW, Chung GH et al. Open radio-frequency ablation of renal VX2 tumors in a rabbit model using a cooled tip electrode: feasibility, safety and effectiveness. *Europ Radiol* 2003; 13(6): 1324-1332
8. Merkle EM, Shonk JR, Zheng L, et al. MR imaging-guided radio-frequency thermal ablation in the porcine brain at 0.2T. *Europ Radiol* 2001; 11(5):884-892
9. Erickson JK, Rosenthal DJ et al. Primary treatment of chond-

- roblastoma with percutaneous radio-frequency heat ablation: report of three cases. *Radiology* 2001; 221(2):463-468
10. Woertler K, Vestring T, Boettner F, et al. Osteoid osteoma: CT guided percutaneous RF ablation and follow up in 47 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12(6):716-722.
 11. Thanos L, Mylona S, Pomoni M, et al. Primary lung cancer: treatment with RF thermal ablation. *Europ Radiol* 2004; 14(5):897-901
 12. Dupuy D, Zagoria, RJ Akerley W et al. Percutaneous RF ablation of malignancies in the lung. *AJR* 2000; 174(1):57-59.
 13. Friedman M, Mikityansky I, Kam A, Libutti SK, McClellan MW, Neeman Z, Locklin JK, Wood BJ (2004) Radiofrequency ablation of cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol* 27:427-434
 14. Sewel PE, Vance RB, Wang YD (2000) Assessing RF ablation of non small cell lung cancer with positron emission tomography (PET). *Radiology* 2000; 217
 15. Glenn DW, Clark W, Morris DL, et al. Percutaneous RF ablation of colorectal pulmonary metastases. Presented at 2001 annual meeting of RSNA, Chicago: 315
 16. Dupuy D, Mayo Smith W, Abbot G, DiPetrillo T, Clinical applications of RF tumor ablation in the thorax. *Radiographics* 2002; 22:S259-S269.
 17. Lee JM, Youk JH, Kim YK, et al. RF thermal ablation with hypertonic saline solution injection of the lung: ex vivo and in vivo feasibility studies. *Europ Radiol* 2003; 13(11):2540-2547.
 18. Kelekis A, Thanos L, Mylona S, et al Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors with expandable needle electrodes: current status. *Eur Radiol* 2007
 19. Mylona S, Hatzidakis AA, Thanos L, et al (2005) Sedation and analgesia in patients undergoing percutaneous liver radiofrequency ablation. Comparison of two protocols [abstract]. *Eur Radiol* 15:S(1)274
 20. Highland AM, Mack P, Breen DJ. RF thermal ablation of metastatic lung nodule. *Europ Radiol* 2002; 12
 21. Miao Y, Ni Y, Yu J et al. An ex vivo study on RF tissue ablation: increased lesion size by using an "expandable-wet" electrode. *Europ Radiol* 2001
 22. Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, et al. Percutaneous RF tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol* 1998
 23. Steinke K, Habicht J, Thomsen S, et al. CT guided RF ablation of a pulmonary metastasis followed by surgical resection. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002
 24. Thanos L, Mylona S, Kalioras V (2004) RF ablation of lung tumors wins support. *Diagnost Imaging Europe* 20:5:27-30.
 25. Rose SC, Fotoochi M, Levin DL, et al (2002) Cerebral microembolization during radiofrequency ablation of lung malignancies. *J Vasc Interv Radiol* 13:1051-1054

Medical Annals

Ακτινολογικό εργαστήριο 417 Ν.Ι.Μ.Τ.Σ.

Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού: πλασμοκύττωμα λιθοειδούς

ΒΟΥΓΙΟΥΚΛΑΚΗ ΜΑΡΙΑ, ΜΠΕΛΗΓΙΑΝΝΗΣ ΧΑΡΗΣ, ΤΡΟΥΚΑ ΒΑΣΙΛΙΚΗ, ΔΑΡΛΑΣΗΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ, ΣΥΡΟΥ ΕΛΕΝΗ, ΡΙΖΟΓΛΟΥ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΑΡΔΑΒΑΝΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ, ΚΑΛΙΣΤΡΑ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ, ΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ.

Ασθενής με χειρουργηθέν χολοστεάτωμα, παρουσίασε ίλιγγο, κροταφικό άλγος και πάρεση προσωπικού δεξιά. Ωτοσκοπικά ανεδείχθη προβάλλουσα ομαλή και ευπίεστη στο άνω τοίχωμα του έξω ακουστικού πόρου. Πραγματοποιήθηκε CT, MRI και ψηφιακή αγγειογραφία όπου και αναδείχθηκε εκτεταμένη μάζα μαλακών μοριών στο δεξιό λιθοειδές, διηθούσα το έσω ους και εκτεινόμενη ως την δεξιά γεφυροπαρεγκεφαλιδική γωνία και την σύστοιχη σφαγίτιδα. Η FNA ανέδειξε πλασμοκύττωμα.

Λέξεις κλειδιά: πλασμοκύττωμα, λιθοειδές οστό

Εισαγωγή

Το πλασμοκύττωμα του λιθοειδούς δεν έχει χαρακτηριστική κλινική εικόνα και ακτινολογική εμφάνιση. Πρόκειται για σπάνια εντόπιση και λίγες περιπτώσεις αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία. Τα μη ειδικά ακτινολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν σε μελέτη με CT: οστεολυτική περιοχή με μάζα μαλακών μοριών που προσλαμβάνει την IV σκιογόνο ουσία. Στον έλεγχο με MRI αναδεικνύεται ετερογενής οστεολυτική περιοχή με μάζα μαλακών μοριών σαφώς περιγεγραμμένη με ισόπυκνη απεικόνιση στην T1 και T2 ακολουθία που ενισχύεται μετά την έγχυση παραμαγνητικής ουσίας. Πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από το χολοστεάτωμα, παραγαγγλίωμα, μεταστατικό καρκίνωμα, επέκταση κατά συνέχεια ιστού από Cερινοφάρυγγα, νευρίνωμα, ηωσινόφιλο κοκκίωμα και άλλους όγκους μαστοειδούς (ιστολογική εξέταση, ανεύρεση IgG ή IgA).

Παρουσίαση περίπτωσης

Ασθενής γυναίκα 68 ετών με χειρουργημένο χολοστεάτωμα, προσέρχεται στο νοσοκομείο μας χρόνο μετά με ίλιγγο και άλγος στην δεξιά κροταφική περιοχή. Παρουσίαζε επίσης νευρολογική σημειολογία με πάρεση προσωπικού δεξιά. Στην ωτοσκόπηση φάνηκε μια προβάλλουσα μάζα, ομαλή και ευπίεστη στο άνω τοίχωμα του έξω ακουστικού πόρου.

Υπεβλήθη σε CT και MRI εγκεφάλου-λιθοειδών, όπου διαπιστώθηκε στην περιοχή του δεξιού λιθοειδούς οστού εκτεταμένη μάζα μαλακών μοριών, που διηθούσε το έσω ους και εκτεινόταν μέχρι την γεφυροπαρεγκεφαλιδική γωνία και την σύστοιχη σφαγίτιδα (Εικ. 1, 2, 3).

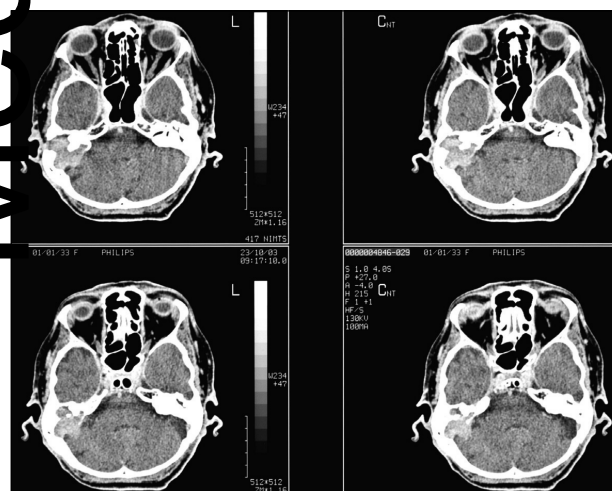
Ακολούθως έγινε ενδαρτηριακή ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία αορτικού τόξου και κλάδων (με παρακέντηση της δεξιάς μηριαίας) στην οποία οι κωφτίδες και οι κλάδοι του σπονδυλοβασικού συστήματος ελέγχθησαν βατοί. Επίσης διαπιστώθηκε

στην περιοχή του δεξιού λιθοειδούς μετρίως αγγειοβριθής εξεργασία που προσλαμβάνει αγγείωση από την οπισθία ωτιαία και πιθανώς από την ινιακή.

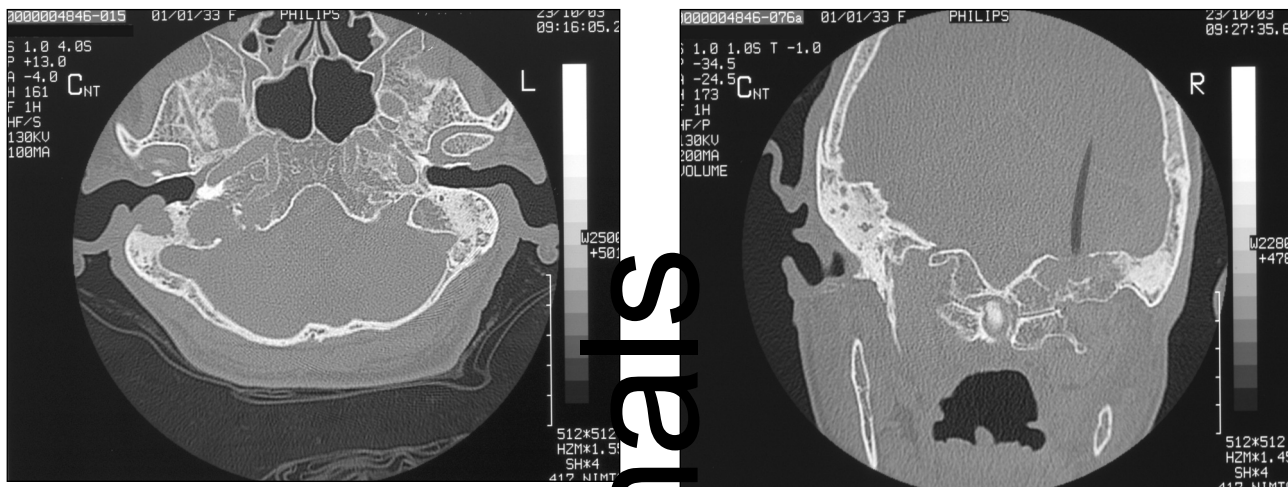
Έγινε FNA της μάζας αυτής και στην κυτταρολογική εξέταση ανευρέθησαν αρκετά άωρα διπύρρηνα και ώριμα πλασματοκύτταρα (Εικ. 4).

Η εικόνα ήταν συμβατή με πλασμοκύττωμα. Ακολούθησε σειρά εξετάσεων προς διερεύνηση της ύπαρξης ή μη πολλαπλού μυελώματος.

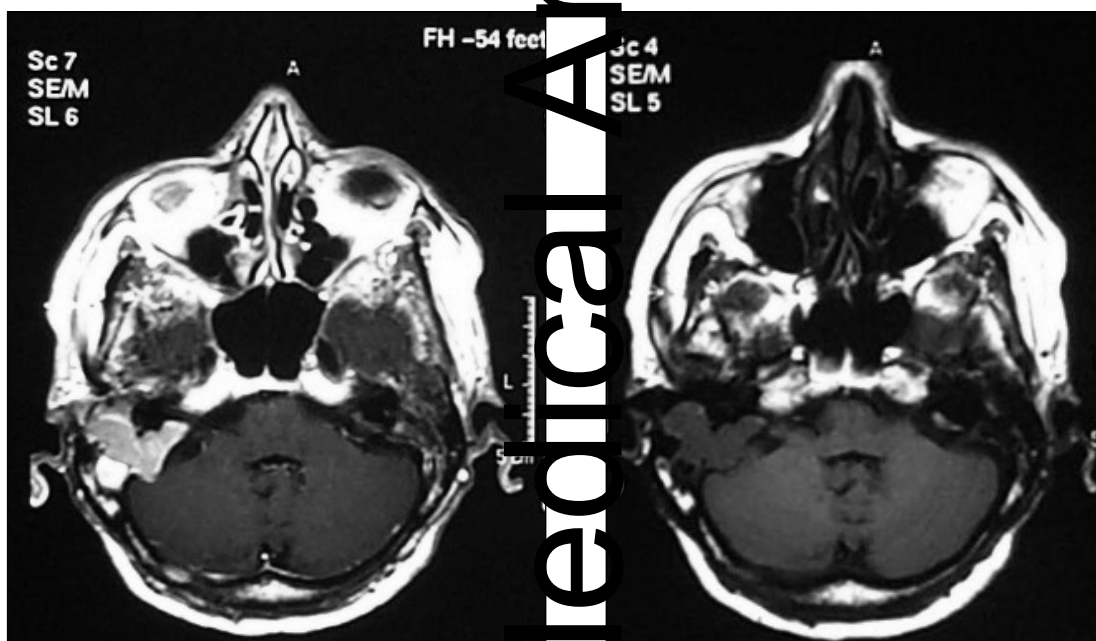
Οι εξετάσεις επιβεβαίωσαν την ύπαρξη πολλαπλού μυελώματος με εντόπιση στο λιθοειδές. Η ασθενής υπεβλήθη σε ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Η ωτοσκοπική εικόνα είναι πλήρως αποκατεστημένη 4 μήνες μετά το πέρας των ακτινοβολιών.



Εικ. 1. CT. εγκεφάλου μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού. Οστεολυτική περιοχή με παρουσία μάζας μαλακών μοριών στο δεξιό λιθοειδές οστό που διηθεί το έσω ους μέχρι την γεφυροπαρεγκεφαλιδική γωνία.



Εικ. 2. CT λιθοειδών εγκάρσια τομή (α) και στεφανιαία τομή (β). Οστεολυτική βλάβη δεξιού λιθοειδούς.



Εικ. 3. MRI λιθοειδών σε T1W πριν και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας. Αναδεικνύεται οστεολυτική περιοχή με μάζα μαλακών μορών σαφώς περιγεγραμμένη στην περιοχή του δεξιού λιθοειδούς με ένταση σήματος παρόμοια με αυξημένο σπινθηρογραφικό παρεγχύματος, που ενισχύεται έντονα μετά την χορήγηση του σκιαγραφικού.

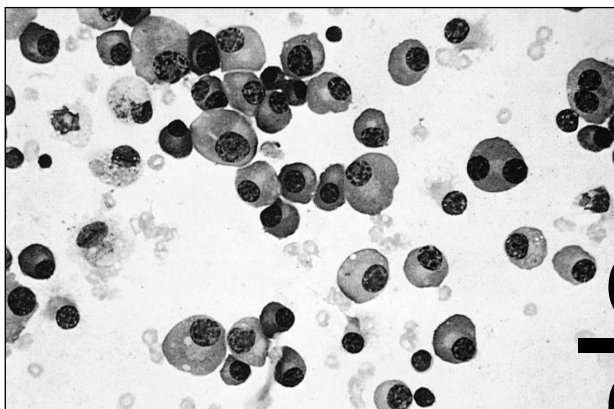
Συζήτηση

Τα πλασμοκυτώματα (πλασματοκυταρικό μυέλωμα) εμφανίζονται ως εντοπισμένοι όγκοι, προερχόμενοι από μονοκλωνικό πολλαπλασιασμό πλασματοκυττάρων.

Πρόκειται για συστηματική κακοήθη νεοπλασία (πολλαπλό μυέλωμα) ή τοπικά εντοπισμένη νόσο, οπότε και χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, με βάση την περιοχή εξόρμησής τους

A) Εντοπισμένο οστικό πλασμοκύτωμα (solitary plasmacytoma of bone): εξορμάται απ' τον μυελό των οστών (>70% αφορούν ΣΣ και ιδίως τα σώματα των σπονδύλων, λεκάνη, μηριαίο οστό αλλά και οποιοδήποτε οστό δυνητικώς). Αποτελούν λιγότερο από το 10% του συνολικού αριθμού των κακοηθειών των πλασματοκυττάρων.

B) Εξωμυελικό πλασμοκύτωμα (extramedullary plasmacytoma): Σε ποσοστό 80%-90% αφορούν τον



Εικ. 4. Άωρα διπύρρηνα και ώριμα πλασματοκύτταρα με χρώση Giemsa

οροφάρυγγα, ρινοφάρυγγα, παραρρινίες κοιλότητες, λάρυγγα και πνεύμονες. Η εντόπιση αφορά υποβλεννογόνιους ιστούς γύρω από τα οστά, συνήθως σε κεφαλή και τράχηλο, ιδιαίτερα στο ανώτερο αναπνευστικό και τη στοματική κοιλότητα. Σε μερικές περιπτώσεις προκαλούν και οστική λύση τοπικά. Όσον αφορά τα ηλικιακά όρια, το μεν οστικό απαντάται σε ηλικίες 50-70 χρόνων, το δε εξωμυελικό σε ηλικίες 40-60 χρόνων (κυρίως σε άνδρες). Η διαφορική διάγνωση ανάμεσα στο οστικό και το εξωμυελικό πλασμοκύττωμα έχει σημασία στην πρόγνωση, η οποία σχετίζεται με την εξέλιξη αυτών σε πολλαπλούν μύελωμα. Σε περίοδο 10 και 15 ετών, το οστικό σε ποσοστό 11% και 13% αντιστοίχως και το εξωμυελικό σε ποσοστό 54% και 100%

Το πλασμοκύττωμα αντιμετωπίζεται με χειρουργική εξαίρεση. Είναι ακτινοευσταθές και ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στην ακτινοθεραπεία. Κατά περίπτωση έχει θέση και η χημειοθεραπεία. Σημαντική είναι και η αντιμετώπιση τυχόν επιπλοκών.

Αναφερόμενες επιπλοκές περιλαμβάνουν την αμφοτερόπλευρη κώφωση οφειλόμενη σε αιμορραγίες του έσω ωτός και την πάρεση προσωπικού νεύρου

Συμπέρασμα

Το πλασματοκυτταρικό μύελωμα είναι ένας σπάνιος όγκος, που μπορεί να αναπτυχθεί ταχύτατα, κ

πάντα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση των όγκων του λιθοειδούς οστού.

ABSTRACT

Plasmacytoma of the petrous bone. A case report

VOUGIOUKLAKI M., BELIGIANNIS CH., TROUKA V., DARLASHIS E., SYROU E., RIZVOGLOU I., ARDAVANI A., CHRONOPOULOS P.

Patient with resected cholesteatoma presented to the ENT department of our hospital with vertigo, pain referred to the temporal region and facial palsy on the left side. Otoscopy revealed a soft consistency mass protruding on the upper wall wall of the external acoustic meatus. The patient underwent CT, MRI and digital subtraction angiography that revealed a soft tissue mass on the the right petrous bone infiltrating the internal ear and extending to the right cerebello-pontine angle and internal jugular vein. FNA showed a plasmacytoma.

Key words: plasmacytoma, petrous bone

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Funakubo T., Kikuchi A.: "A case of myeloma with facial palsy", Acta Otolaryngol (Stockh.), 1994, suppl: 511: p: 200-203
2. D. Quinodoz et al: "Clinical Records: Multiple myeloma presenting with external ear canal mass", The Journal of Laryngology and Otology", May 1998, Vol. 112, p: 469-471
3. J.C. George, K.S. Caldemeyer, D.L. Kreipke, A.A. Chalian, C.C. Moran: "Clinical Note: Solitary Plasmacytoma of the mastoid bone presenting as coalescent mastoiditis", Arch Otolaryngol Head Neck surg., Dec. 1994, (vol. 120), p: 1391-1393
4. S. Yetiser, D. Talas, A. Akkaya, S. Deveci: "Plasmacytoma of the temporal bone: management with a combination of surgery and radiotherapy", Acta Otolaryngol 2001:915-918
5. W. Li, P. A. Schachern, T. Morizono, M. M. Paparella: "The temporal bone in multiple myeloma", Laryngoscope 104: June 1994, 675-679
6. D. C. Kandiloros, T. P. Nikolopoulos, E. A. Ferekidis, A. N. Kaloterakis, C. P. Papadimitriou, G. K. Adamopoulos "Clinical Records: Primary Extramedullary plasmacytoma in the middle ear: differential diagnosis and management" The Journal of Laryngology and Otology, Oct. 1994, vol. 108, pp: 868-870
7. R.J.Y. Engelsma, R. De Bree, J.J.W.M. Janssen, R.A. Scheeren "Plasmacytoma of the mastoid bone: solitary and systemic", The journal of Laryngology and Oncology, May 2000, Vol 114: pp. 378-380.
8. S.K. Chiang et al "Plasmacytoma of the temporal bone" American Journal of Otolaryngology Vol 19 No 4 (July-August)1998: pp 267-273.

□

Γυναικολογική Κλινική ΝΙΜΤΣ

Οξεία σκωληκοειδίτις και κύηση

Ν. ΜΑΤΣΑΣ, Ν. ΜΠΑΛΤΑΓΙΑΝΝΗΣ, ΓΡΗΓ. ΣΟΛΩΜΟΥ, Ε. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣ

Η οξεία σκωληκοειδίτις στην διάρκεια της κύησης αποτελεί τη συχνότερη αιτία ερευνητικής λαπαροτομίας. Οκτώ έγκυες ασθενείς που χειρουργήθηκαν με προεγχειρητική διάγνωση οξείας σκωληκοειδίτιδας παρουσιάζονται σε αυτή τη μελέτη.

Επιτυχής προεγχειρητική διάγνωση επιτεύχθηκε στο 75% των γυναικών. Το συχνότερο ενόχλημα ήταν ο κοιλιακός πόνος. Ανορεξία διαπιστώθηκε σε όλες τις περιπτώσεις με οξεία σκωληκοειδίτιδα που διαγνώθηκε διεγχειρητικά.

Τα κλασσικά συμπτώματα και σημεία της οξείας σκωληκοειδίτιδας είναι άτυπα στην κύηση.

Η συχνότερη περιεγχειρητική επιπλοκή ήταν ο πρόωρος τοκετός. Ισχυρά τοκολυτικά φάρμακα προλαμβάνουν τα προβλήματα αυτής της επιπλοκής.

Λέξεις ευρετηρίου: οξεία σκωληκοειδίτις, κύηση

Εισαγωγή

Η οξεία σκωληκοειδίτιδα κατά την διάρκεια της κύησης αποτελεί την πιο συχνή χειρουργική πάθηση για την οποία γίνεται λαπαροτομή.¹

Οι φυσιολογικές και ανατομικές μεταβολές του οργανισμού κατά την διάρκεια της κύησης καθιστούν την διάγνωση της οξείας σκωληκοειδίτιδας πιο δύσκολη και συντελούν στην καθυστέρηση της χειρουργικής θεραπείας.

Επίσης τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της κύησης αμβλύνονται κατά την κύηση και καθιστούν την διαφορική διάγνωση πιο δύσκολη.²

Η συχνότητα της οξείας σκωληκοειδίτιδας στην κύηση είναι περίπου 0,69 ανά 1000 τοκετούς και ποικίλλει από 1,2/1000 έως 0,37/1000. Η κύηση δεν φαίνεται να επηρεάζει την συχνότητα της οξείας σκωληκοειδίτιδας και η κατανομή κατά ηλικίες ακολουθεί αυτή του γενικού πληθυσμού.³

Κατά παράδοση, η επιπλοκή της κύησης από οξεία σκωληκοειδίτιδα ήταν συνδεδεμένη με μεγάλη μητρική και εμβρυϊκή θνητότητα, κυρίως λόγω περιτονίτιδας.

Τα τελευταία όμως χρόνια, η μητρική και εμβρυϊκή θνητότητα έχει ελαττωθεί κατά πολύ. Επίσης οι σύγχρονες πρόοδοι της μαιευτικής και της γυναικολογίας στον τομέα της τοκολύσεως και της νεογνολογίας έχουν βοηθήσει στην καλύτερη αντιμετώπιση της πιο συχνής μαιευτικής επιπλοκής πριν και μετά την εγχείρηση για οξεία σκωληκοειδίτιδα που είναι ο πρόωρος τοκετός.⁴

Στην εργασία μας παρουσιάζουμε 8 έγκυες ασθενείς που χειρουργήθηκαν με την προεγχειρητική διάγνωση της οξείας σκωληκοειδίτιδας.

Υλικό-μέθοδος

Από το 1989 το 1996 στο Νοσοκομείο ΝΙΜΤΣ χειρουργήθηκαν 8 έγκυες γυναίκες των οποίων η κύηση περιεγχειρητικά επέστη επιπλοκή από οξεία σκωληκοειδίτιδα.

Σε δύο η προεγχειρητική διάγνωση της οξείας σκωληκοειδίτιδας αποδείχθηκε εσφαλμένη. Η επίσημη διάγνωση της οξείας σκωληκοειδίτιδας βασίστηκε σε μικροσκοπική παθολογο-ανατομική εξέταση.

Από τις 8 ασθενείς οι δυο, με την εσφαλμένη διάγνωση ήταν στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Από τις υπόλοιπες, 4 ήταν στο δεύτερο τρίμηνο και δύο στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, (πρώτο τρίμηνο: έως την 13η εβδομάδα, δεύτερο τρίμηνο: έως την 27η εβδομάδα, τρίτο τρίμηνο: 28 εβδομάδες και άνω). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 24 έτη (18-33 ετών).

Τα κύρια συμπτώματα σε όλες τις ασθενείς ήταν ο κοιλιακός πόνος και η ανορεξία. Σε 2 περιπτώσεις ο κοιλιακός πόνος ήταν γενικευμένος, σε 2 ήταν περιορισμένος στο δεξιό υπογάστριο ενώ στις υπόλοιπες ο κοιλιακός πόνος εντοπιζετο στο δεξιό υποχόνδριο.

Μυϊκή αντίσταση παρατηρήθηκε σε 5 ασθενείς. Rebound phenomenon διαπιστώθηκε σε 4 ασθενείς. Ευαισθησία του δουγλασείου αποκαλύφθηκε σε 3 ασθενείς. Συνοδά συμπτώματα ναυτίας και εμετού συνυπήρχαν σε 5 ασθενείς ενώ διάρροια και δυσκοιλιότητα σε 4 ασθενείς.

Πυρετός πάνω από 37,5°C παρατηρήθηκε σε 4 ασθενείς και λευκοκυττάρωση σε 5 ασθενείς (Πίνακας I) Ο χρόνος από την εμφάνιση των συμπτωμάτων έως την χειρουργική επέμβαση ήταν σε 7 γυναίκες μέχρι 24 ώρες και σε μία 72 ώρες στην οποία μάλιστα η σκωληκοειδής απόφυση είχε υποστεί διάτρηση.

ΠΙΝΑΚΑΣ I

Σημεία και συμπτώματα	Ασθενείς
Κοιλιακό άλγος	8
Ανορεξία	8
Ναυτία, έμετος	5
Διάρροια, δυσκοιλιότητα	4
Μυϊκή αντίσταση	5
Rebound phenomenon	4
Ευαισθησία δουλγασείου	3
Πυρετός	4
Λευκοκυττάρωση	5

ΠΙΝΑΚΑΣ II

Παθολογοανατομικά ευρήματα	Ασθενείς
Καταρροϊκό στάδιο	4
Γαγγραινώδες στάδιο	1
Διάτρηση σκωληκοειδούς αποφ.	1
Φυσιολογική σκωληκοειδής απόφ.	2

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα ήταν σε 4 καταρροϊκό στάδιο, σε 1 γαγγραινώδες στάδιο, σε μια διάτρηση ενώ στις υπόλοιπες δύο η σκωληκοειδής απόφυση ήταν φυσιολογική (Πίνακας II).

Στις δύο περιπτώσεις που η σκωληκοειδής απόφυση ήταν φυσιολογική η τελική διάγνωση ήταν οξεία γαστρεντερίτιδα.

Σε όλες τις περιπτώσεις παρατηρήθηκαν πρόωρες συστολές της μήτρας οι οποίες ελέγχθηκαν με τοκολυτικά.

Ως τοκολυτικά χρησιμοποιήθηκε το Θεϊκό Μαγνήσιο (MgSO₄) [Δόση εφόδου 6 gr σε 15-20 min και μετά 1-3 gr/h σε συνεχή έγχυση].

Η τοκόλυση με Θεϊκό Μαγνήσιο άρχισε προεγχειρητικά και συνεχίστηκε για 4-10 ημέρες.

Σε δύο περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε επιπρόσθετα η ινδομεθακίνη (Indocid) με την μορφή υποθέτων (100 mg εφόδος και μετά 25 mg κάθε 8 ώρες για 3 ημέρες).

Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η κεφαμανδόλη, κεφοτιξίνη και μετρονιδαζόλη. Δεν είχαμε κανένα πρόωρο τοκετό. Δεν παρατηρήθηκε μητρική ή νεογνική θνητότητα. Όλες οι γυναίκες γέννησαν τελικώς φυσιολογικά.

Συζήτηση

Η οξεία σκωληκοειδίτιδα αποτελεί την πιο συχνή οξεία χειρουργική πάθηση στην κύηση.⁵

Στις περιπτώσεις μας, βρέθηκε πιο συχνή στην διάρκεια του δευτέρου τριμήνου της κύησης.

Εσφαλμένη διάγνωση οξείας σκωληκοειδίτιδας αναφέρεται στο 20-40% των περιπτώσεων ερευνητικής λαπαροτομίας.^{4,5,6}

Το ποσοστό στα περιστατικά ήταν 25% και αναγνωρίζεται ως δικαιολογημένο, λόγω της ατυπίας και της ποικιλομορφίας των συμπτωμάτων.^{6,7}

Από τα κλινικά ευρήματα τονίζεται ιδιαίτερα η παρουσία ανορεξίας σ'όλες τις περιπτώσεις (100%). Απουσία του συμπτώματος αυτού πρέπει να εγείρει αμφιβολίες για την ορθότητα της διάγνωσης της οξείας σκωληκοειδίτιδας. Η ευαισθησία δεν περιορίζεται απόλυτα στο δεξιό λαγόνιο βόθρο στις έγκυες.⁷

Rebound phenomenon και ευαισθησία δουλγασείου είναι λιγότερο συχνά στις έγκυες γυναίκες.

Η καθυστέρηση στην ριζική αντιμετώπιση της παθήσεως έχει μεγάλη σημασία για την ασθενή και το έμβρυο.

Η εμβρυϊκή θνητότητα οφείλεται κυρίως στο πρόωρο τοκετό και στην νεογνική προωρότητα.⁸

Οι πρόωρες συστολές της μήτρας ήταν η πιο σημαντική μαιευτική επιπλοκή στην σειρά μας.

Η χορήγηση ισχυρών τοκολυτικών φαρμάκων και η επιθετική αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού αναμφισβήτητα συνέβαλαν στην ομαλή έκβαση των ασθενών.

Φάρμακο εκλογής είναι το Θεϊκό Μαγνήσιο το οποίο δεν προκαλεί ταχυκαρδία και αιμοδυναμικές διαταραχές που μπορούν να επιφέρουν σύγχυση στην αναγνώριση μετεγχειρητικών επιπλοκών, κατά τις οποίες η ταχυκαρδία και η μικρή διαστολική πίεση αποτελούν χαρακτηριστικά ευρήματα. Τα επίπεδα του Θεϊκού Μαγνησίου στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.⁹

Η χρήση αντιμικροβιακών είναι αναγκαία ιδιαίτερα σε διάτρηση ή γαγγραινώδη σκωληκοειδίτιδα και περιορίζει την μικροβιαμία η οποία επηρεάζει την διάρκεια πρόωρου τοκετού.¹⁰

Η οξεία σκωληκοειδίτιδα στην κύηση εξακολουθεί να προκαλεί σημαντική μητρική και νεογνική νοσηρότητα. Η επιπλοκή του πρόωρου τοκετού πρέπει να προλαμβάνεται με την χορήγηση τοκολυτικών φαρμάκων.

ABSTRACT

Acute appendicitis and pregnancy

N. MATSAS, N. BALTAYIANNIS, G. SOLOMOU, E. PARASKEVAS

Appendicitis during pregnancy is the most common cause of exploratory laparotomy. Eight pregnant patients operated with the preoperative diagnosis of acute appendicitis are presented in this study. Successful preoperative diagnosis was achieved in 75% of cases.

The most common presenting complaint was abdominal pain. Anorexia was found in all cases of acute appendicitis diagnosed operatively. The classical symptoms and signs of acute appendicitis however were atypical in pregnancy.

The most common obstetrical complications observed perioperatively were preterm labor. Potent tocolytic agents were used in the majority of cases.

Key words: appendicitis, pregnancy

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Weingold AB: Appendicitis in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1983; 26:801-805
2. Fallon WF, Newman JS, Fallon GL, Malangoni MA: The surgical management of intra abdominal inflammatory conditions during pregnancy. Surg Clin North Am 1995;75:15-31.
3. Tarraza HM, Moore RD: Causes of acute abdomen and the acute abdomen in pregnancy. Surg Clin North Am 1997;77:1385-94. 1992;159:539-42.
4. Manmoodian S: Appendicitis complicating pregnancy. South Med J 1992;85:19-24.
5. Velanovich V, Harkabus MA, Tapia FV, Gusz JR, Vallance SF: When it is not appendicitis. Am Surg 1998; 64:7-11.
6. Masters K, Levine BA, Gaskill HV, Sirinek KR: Diagnosing appendicitis during pregnancy. Am J Surg 1984; 148:768-71.
7. Al-Mulhim AA: Acute appendicitis in pregnancy. Int Surg 1996; 81:295-302.
8. Tamir IL, Bongard FS, Klein SR: Acute appendicitis in a pregnant patient. Am J Surg 1990; 160:571-6.
9. Doberneck RC: Appendectomy during pregnancy. Am Surg 1985; 51:265-73.
10. Mourad J, Elliot JP, Eridason L: Appendicitis in pregnancy: new information that contradicts long held clinical beliefs. Am J Obstet Gynaecol 2000; 182:1027-9.

Medical Annals

Γυναικολογική Κλινική, Ε.Α.Ν.Π. – Μεταξά, Πειραιάς

Σύνδρομο Sheehan

ΙΑΒΑΤΣΟ Χ., ΜΑΥΡΟΜΑΤΗΣ Ι.

Το σύνδρομο Sheehan ορίζεται ως η ανεπάρκεια της υπόφυσης να παράγει ορμόνες οφειλόμενη σε έμφρακτο κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μετά τον τοκετό.

Ορισμός

Το σύνδρομο Sheehan, επίσης γνωστό ως δυσλειτουργία της υπόφυσης ή νέκρωση αυτής μετά τον τοκετό ορίζεται η ανεπάρκεια της υπόφυσης να παράγει ορμόνες οφειλόμενη σε έμφρακτο κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μετά τον τοκετό.

Ιστορική ανάδρομη

Το 1937, ο Sheehan περιέγραψε για πρώτη φορά 11 περιπτώσεις ασθενών που πέθαναν μέσα σε λίγο χρονικό διάστημα μετά τον τοκετό. Υπέθεσε ότι αυτοί οι θάνατοι ήταν στενά συνδεδεμένοι με την πρόσφατη νέκρωση της πρόσθιας υπόφυσης μετά από σοβαρή αιμορραγία και υπόταση.

Αιτιολογία

Συνήθως οφείλεται σε έμφρακτο της υπόφυσης μετά από αιμορραγικό shock ή υπόταση πριν ή μετά τον τοκετό. Σπάνια οφείλεται σε διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, μετά από εμβολή αμνιακού υγρού ή σε σύνδρομο HELLP.

Παθοφυσιολογία

Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης η υπόφυση αυξάνεται βαθμιαία σε μέγεθος. Προς το τέλος αυτής παρουσιάζει μια αύξηση της τάξεως του 136% σε σχέση με τον αρχικό της όγκο. Αυτή η αύξηση οφείλεται στην υπερτροφία και τον πολλαπλασιασμό των ήδη προϋπαρχόντων προλακτινοκυττάρων που αποτελούν υπό φυσιολογικές συνθήκες μέχρι και το 20% των κυττάρων της υπόφυσης. Ο αριθμός των προλακτινοκυττάρων που αποτελούν το 50% των κυττάρων της υπόφυσης προς στο τέλος της εγκυμοσύνης μειώνεται σταδιακά μετά τον τοκετό και ιδιαίτερα με γρηγορότερους ρυθμούς αν ο απογαλακτισμός επέλθει νωρίτερα. Η αύξηση του όγκου της υπόφυσης δεν συνοδεύεται από μεγαλύτερη ροή αίματος προς αυτήν ενώ από την άλλη πλευρά η υπερπλασία της μέσα στο τούρκικο εφίππιο μπορεί να προκαλέσει συμπιεστικά φαινόμενα στην κυκλοφορία του αίματος. Επίσης, ο ανεφοδιασμός αίματος γίνεται φυσιολογικά από τα πυλαία αγγεία που έχουν χαμηλή πίεση ενώ κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης παρατηρούνται υψηλά επίπεδα

αγγειοσυσπαστικών. Κάτω από αυτές τις περιστάσεις μια ξαφνική πτώση στην πίεση του αίματος εξαιτίας μιας σοβαρής αιμορραγίας μπορεί να οδηγήσει σε νέκρωση της υπόφυσης με συνέπεια την πλήρη ή μερική ανεπάρκεια της.

Επιδημιολογία

Συχνότητα: Η ακριβής επίπτωση είναι διεθνώς άγνωστη. Είναι μια σπάνια επιπλοκή της κύησης.

Ονησιμότητα: Συνδέεται με τον βαθμό ανεπάρκειας της υπόφυσης.

Φυλή: Δεν παρουσιάζει καμία συγκεκριμένη φυλετική προδιάθεση.

Ηλικία: Συνηθέστερα εμφανίζεται μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τον τοκετό αλλά μπορεί να εντοπιστεί και αμέσως μετά αυτόν.

Κλινική εικόνα

Ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό είναι σημαντικό στην περίπτωση μιας ασθενούς με σύνδρομο Sheehan κυρίως για να τεθεί η διαφορική διάγνωση με άλλες ασθένειες. Η κλινική εμφάνιση του συνδρόμου μοιάζει ιδιαίτερα ανάλογα με τον βαθμό ανεπάρκειας της υπόφυσης (πλήρης-μερική). Γι' αυτόν το λόγο τα συμπτώματα μπορούν να παρουσιαστούν κάπως μετά τον τοκετό ή μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα. Σ' αυτήν την περίπτωση το σύνδρομο Sheehan παραμένει ασυμπτωματικό έως ότου μια μόλυνση ή μια χειρουργική επέμβαση προκαλέσει μια επινεφριδιακή κρίση εξαιτίας της ανικανότητας του οργανισμού να ανταποκριθεί στο stress λόγω της έλλειψης των κορτικοστεροειδών.

Συνήθως η νέκρωση αφορά τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης (90% των περιπτώσεων) ενώ για να εμφανισθούν οι πρώτες κλινικές εκδηλώσεις πρέπει να παρατηρηθεί απώλεια πάνω από το 70% των κυττάρων. Η πιο κοινή εκδήλωση του συνδρόμου είναι η ανικανότητα της γυναίκας να θηλάσει. Άλλα αρχικά συμπτώματα είναι κόπωση, απώλεια βάρους, αδυναμία, ανορεξία, ναυτία, (εξαιτίας της έλλειψης κορτικοστεροειδών), αμηνόρροια ή ολιγομηνόρροια, καθυστέρηση στην ωρίμανση των μαστών, καθυστέρηση στην ανάπτυξη του τριχωτού στο εφήβαιο και την μασχάλη, (εξαιτίας της έλλειψης γοναδοτροπινών),

και αυξανόμενη απόχρωση του δέρματος. Σταδιακά εμφανίζονται τα συμπτώματα του υποθυρεοειδισμού και του υποαδρεναλκορτικοστεροειδισμού. Οι διανοητικές διαταραχές είναι συχνές και μερικές φορές η ασθενής μπορεί να εμφανίσει ψύχωση.

Αν η νέκρωση αφορά και τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης τότε παρατηρείται μείωση της έκκρισης της αγγειοπιεσίνης που οδηγεί σε άπιο διαβήτη καθώς και υπονατρίαμια. Άλλοι παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν υπονατρίαμια είναι ο υποθυρεοειδισμός, ο υποκορτικοστεροειδισμός, καθώς και η υπερβολική έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης.

Το 90% των ασθενών με σύνδρομο Sheehan εμφανίζουν έλλειψη του αυξητικού παράγοντα ενώ το 65% εμφανίζει έλλειψη της ACTH και υπογοναδισμό και μόλις το 42% εμφανίζει υποθυρεοειδισμό.

Κατά την φυσική εξέταση μπορεί να παρατηρηθεί ξηρό, άχρωμο δέρμα και περιοφθαλμικό οίδημα. Μπορεί να συνυπάρχει ατροφία των μαζικών αδένων, ορθοστατική υπόταση, αναιμία υπόχρωμη νορμοκυτταρική και υπονατρίαμια.

Διάγνωση

Εργαστηριακά ευρήματα

Στηρίζεται στην εντόπιση φυσιολογικών ή χαμηλών επιπέδων TSH, ACTH, LH και FSH με χαμηλά επίπεδα προλακτίνης (<5ng), οιστραδιόλης, κορτιζόλης, T4 και T3. Οι δοκιμές αντοχής των άνωθεν ορμονών (προλακτίνη, κορτιζόλη, κτλ.) μπορούν να αποκαλύψουν δυσλειτουργίες της υπόφυσης.

Απεικονιστικά ευρήματα

Η αξονική τομογραφία ενδείκνυται για να αποκλειστούν μαζικά τραύματα ενώ η μαγνητική τομογραφία αποτελεί την τεχνική επιλογής όχι όμως για την οξεία φάση του συνδρόμου. Συχνά, στο μακροχρόνιο σύνδρομο Sheehan το τούρκικο εφίππιο παρουσιάζεται κενό καταλαμβανόμενο από εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Περιστασιακά μπορούν να ανιχνευθούν υπολείμματα του αδένου.

Θεραπεία

Περιλαμβάνει την αντικατάσταση ορμονών με φυσιολογικές δόσεις θυροξίνης, υδροκορτιζόνης (20mg/day), της αυξητικής ορμόνης και των οιστινών με την χρήση αντισυλληπτικών δισκίων.

Πρόγνωση

Εξαρτάται από το λοβό και το βαθμό νέκρωσης της υπόφυσης.

Λεξιλόγιο

Σύνδρομο Sheehan, έμφρακτο της υπόφυσης, απογαλακτισμός, υπονατρίαμια, υποθυρεοειδισμός.

ABSTRACT

Sheehan syndrome is the postpartum hypopituitarism caused by necrosis due to blood loss and hypovolemic shock and leading to decreased pituitary gland function.

Key words: Sheehan syndrome, hypopituitarism

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- * Banzal S, Ayoola EA, Banzal S. Sheehan's syndrome in Saudi Arabia. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;66:181-2.
- * Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, et al. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Mar;81(3):1169-1172.
- * Boulanger E, Pagniez D, Roueff S, et al. Sheehan syndrome presenting as early post partum hyponatremia. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2714-5.
- * Chong BW, Newton TH. Hypothalamic and pituitary pathology. *Radiol Clin North Am.* 1993 Sep;39(5):1147-1153.
- * Dash RJ, Gupta V, Suri S. Sheehan's syndrome: clinical profile, pituitary hormone responses and computed sellar tomography. *Aust N Z J Med* 1993;23:26-31.
- * Davies JS, Obuobie K, Smith J, et al. A therapeutic trial of growth hormone in hypopituitary adults and its influence upon continued prescription by general practitioners. *Clin Endocrinol* 2000;52:295-303.
- * DeJager S, Gerber S, Foubert L, Turpin G. Sheehan's syndrome: differential diagnosis in the acute phase. *J Intern Med* 1998;244:261-6.
- * DiZerega G, Kletzky OA, Mishell DR. Diagnosis of Sheehan's syndrome using sequential pituitary stimulation tests. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:348-53.
- * Durr JA, Hoggard JG, Hunt JM, Schrier RW. Diabetes insipidus in pregnancy associated with abnormally high circulating vasopressinase activity. *N Engl J Med.* Apr 23.
- * Fitzpatrick M. Imaging of sellar and parasellar pathology. *Radiol Clin North Am.* 1999 Jan;37(1):10.
- * Krege J, Katz VL, Bowes WA Jr. Transient diabetes insipidus of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* Nov 1989;44(11):789-95. [Medline].
- * Lakhdar AA, McLaren EH, Davda NS, McKay EJ, Rubin PC. Pituitary failure from Sheehan's syndrome in the puerperium. Two case reports. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:998-9.
- * Lamberts SW, de Herder WW, van der Lely AJ. Pituitary insufficiency. *Lancet* 1998; 352:127-34.
- * Mollitch ME. Pituitary disease in pregnancy. *Semin Perinatol.* 1998 Dec; 22(6):457-470.
- * Orrego JJ, Barkan AL. Pituitary disorders. Drug treatment options. *Drugs* 2000; 59:93-106.
- * Otsuka F, Kageyama J, Ogura T, Hattori T, Makino H. Sheehan's syndrome of more than 30 years' duration: an endocrine and MRI study of 6 cases. *Endocr J* 1998;45:451-8.
- * Ozbey N, Inanc S, Aral F, et al. Clinical and laboratory evaluation of 40 patients with Sheehan's syndrome. *Isr J Med Sci* 1994; 30:826-9.
- * Pham PC. Sodium and water disturbances in patients with Sheehan's syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2001 Sep; 38(3):E14.
- * Prager D, Braustein GD. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995 Mar; 24(1):1-14.
- * Putterman C, Almog Y, Caraco Y, Gross DJ, Ben-Chetrit E. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in Sheehan's syndrome: a rare cause of postpartum hyponatremia. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(5 Pt 1):1330-3.
- * Roberts DM. Sheehan's syndrome. *Am Fam Phys* 1988; 37:223-7.
- * Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, et al. The pituitary gland in pregnancy: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc.* 1990 Apr; 65(4):461-474.
- * Shoji M, Kimura T, Ota K, et al. Cortical laminar necrosis and central pontine myelinolysis in a patient with Sheehan syndrome and severe hyponatremia. *Intern Med* 1996; 35:427-31.
- * Sidorov J, Mitnick P. Postpartum hyponatremia. *Am J Med.* 1987 Jul; 83(1):183-184.
- * Sheehan HL. Simmond's disease due to post-partum necrosis of anterior pituitary. *Quarterly Journal of Medicine, Oxford,* 1939; 8: 277.

- * Sheehan HL. Postpartum necrosis of the anterior pituitary. *J Pathol Bacteriol.* 1937; 45:189-214.
- * Sheehan HL. The recognition of chronic hypopituitarism resulting from postpartum pituitary necrosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1971 Nov;111(6):852-854.
- * Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med* 1994; 330:1651-62.
- * Veldhuis JD, Hammond JM. Endocrine function after spontaneous infarction of the human pituitary: report, review, and reappraisal. *Endocr Rev.* 1980 winter; 1(1):100-107.

Medical Annals