

¹Α' Παθολογική Κλινική Ασκληπείου Βούλας

²Mediterraneo Hospital Γλυφάδα

³Klinikum Weiden, Bayern, Germany

Καρδιαγγειακές Επιπτώσεις σε Ασθενείς με Καρκινοειδές Σύνδρομο

Θ.Β. ΛΟΥΦΑ¹, Μ. ΜΑΤΑΛΙΩΤΑΚΗΣ¹, Π. ΚΑΓΜΑΚΗΣ¹, Ε.Π. ΚΑΓΜΑΚΗΣ³, Μ.Ι. ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΑΚΗΣ²

Επιχειρείται βραχεία ανασκόπηση των νεωτέρων δεδομένων, της εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπτώσεων σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο, αναδιφώντας την σχετική βιβλιογραφία.

Λέξεις ευρητήριο: Καρκινοειδές σύνδρομο - Καρδιαγγειακές επιπτώσεις.

Εισαγωγή

Οι καρκινοειδείς όγκοι είναι σπάνιοι νευροενδοκρινείς όγκοι. Ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους συχνά εμφανίζουν μεταστάσεις στο ήπαρ οπότε εκδηλώνεται και το καρκινοειδές σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από διάρροιες και χαρακτηριστικό υποδόριο ερύθημα που οφείλονται στην υπερπαραγωγή της σεροτονίνης^{1,2}.

Οι καρδιακές επιπτώσεις εκδηλώνονται συνήθως, μετά την προσβολή του ήπατος και την ανάπτυξη του καρκινοειδούς συνδρόμου και πολύ συχνά, οδηγούν αυτούς τους ασθενείς στο θάνατο^{1,3}. Αποτελούν παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις οι οποίες είναι απότοκες των ουσιών που παράγονται από τους καρκινοειδείς όγκους (5-HT, βραδυκίνη, ισταμίνη και προσταγλανδίνες) ή άλλων ουσιών (κατεχολαμίνες) και όχι από την απ' ευθείας μεταστατική εξάπλωση των όγκων^{1,3}.

Η γνώση για την παθογένεση των βλαβών στην καρδιά λόγω του καρκινοειδούς συνδρόμου δεν είναι πλήρως διασαφηνισμένη. Σαφώς η σεροτονίνη παίζει σημαντικό ρόλο και αυτή η άποψη ενισχύεται από την διαπίστωση ότι ίδιες βλάβες στις βαλβίδες ανευρίσκονται σε ασθενείς που χρησιμοποιούν κατασταλτικά ορέξεως όπως φενφλουραμίνη (Flenfluramine) ή ντεξφενφλουραμίνη (Dexfenfluramine) και σκευάσματα κατά της ημικρανίας όπως εργοταμίνη (ergotamine) και μεθυσεργίνη (methysergide) που συμμετέχουν στην μεταβολική οδό της σεροτονίνης και έχουν μεγάλη συγγένεια με τον 5-HT₂ της σεροτονίνης^{4,5}.

Η αδυναμία του ήπατος να εξουδετερώσει αυτές τις ουσίες, λόγω ύπαρξης μεταστάσεων, διευκολύνει την πρόσβασή τους και τη τοπική τους δράση στην καρδιά. Στην εξουδετέρωση των αγγειοδραστικών αυτών ουσιών συμμετέχει ο εγκέφαλος αλλά και οι πνεύμονες. Ίσως αυτός να είναι ο λόγος που η δράση τους εντοπίζεται, συνήθως, στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες^{1,5}.

Σημαντικός παράγοντας για την εκδήλωση των καρδιαγγειακών εκδηλώσεων δεν είναι μόνο η δράση

της σεροτονίνης αλλά και η διάρκεια της δράσης της¹.

Χαρακτηριστικά, τα ευρήματα οφείλονται στην εναπόθεση ινώδους ιστού στο ενδοκάρδιο και προσβάλλουν την τριγλώχινα βαλβίδα, τις πνευμονικές βαλβίδες και αρτηρία, τις καρδιακές κοιλότητες, την κοίλη φλέβα και το στεφανιαίο κόλπο. Γίνεται εναπόθεση διαχύτων σχηματισμών με τη μορφή πλακών λευκού χρώματος που αποτελούνται από λεία μυϊκά κύτταρα και ονομάζονται μυοϊνοβλάστες^{1,3}.

Οι καρκινοειδείς όγκοι έχουν βραδεία εξέλιξη, η οποία μπορεί να διαρκέσει πάνω από 20 χρόνια. Εμφανίζονται μεταξύ της έκτης και έβδομης δεκαετίας ης ζωής, ενώ οι καρδιακές εκδηλώσεις 24-28 μήνες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Όταν παρουσιαστούν καρδιακές εκδηλώσεις, η κλινική εικόνα επιδεινώνεται και η πρόγνωση είναι κακή¹. Σε αυτή τη περίπτωση ο ασθενής χρειάζεται άμεση αντιμετώπιση διότι έτσι θα βελτιωθεί κλινικά και θα αυξηθεί η διάρκεια της ζωής του¹. Ενώ οι καρκινοειδείς όγκοι έχουν ένα ευρύ φάσμα προέλευσης, στους ασθενείς με καρδιακές εκδηλώσεις η εντόπιση είναι κυρίως στο λεπτό έντερο ή πρόκειται για περιπτώσεις με άγνωστη εντόπιση. Η πλειοψηφία των ασθενών εμφανίζει εκδηλώσεις από τις δεξιές καρδιακές κοιλότητες, με δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια ως αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας της τριγλώχινας βαλβίδας και των πνευμονικών βαλβίδων^{4,6}.

Στη βλάβη της τριγλώχινας βαλβίδας (πάνω από 97% των ασθενών με καρδιακές εκδηλώσεις), η εναπόθεση του ινώδους ιστού είναι πιο έντονη στη κοιλιακή της επιφάνεια, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι δεν προσβάλλονται οι τενόντιες χορδές και οι θηλοειδείς μύες. Η εναπόθεση οδηγεί σε ανεπάρκεια (90%), στένωση ή και τα δύο^{1,3,4}. Οι πνευμονικές βαλβίδες προσβάλλονται λιγότερο (88%) αλλά όταν αυτό συμβαίνει οδηγούνται σε ανεπάρκεια και στένωση^{1,3,4}. Τελικά οι ασθενείς με καρδιακές εκδηλώσεις επί

καρκινοειδούς συνδρόμου αναπτύσσουν καρδιακή ανεπάρκεια σε ποσοστό πάνω από 80%⁵.

Οι εκδηλώσεις από τις αριστερές καρδιακές κοιλότητες είναι πιο σπάνιες (<10%) και αφορούν, συνήθως, την μιτροειδή βαλβίδα (μέτρια ανεπάρκεια μιτροειδούς). Άλλα ευρήματα είναι η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας και ανοικτό ωοειδές τρήμα (foramen ovale)³.

Στη διάκριση από τις αυτόνομες καρδιακές δυσλειτουργίες των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων χρησιμοποιείται το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο και η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (Heart rate variability HRV)^{3,6}. Η σύνθεση του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου γίνεται στην καρδιά και εκκρίνεται στον αριστερό κόλπο. Ασθενείς με εκδηλώσεις από τις δεξιές καρδιακές κοιλότητες έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν εκδηλώσεις και από τις αριστερές καρδιακές κοιλότητες⁶.

Από τη φυσική εξέταση διαπιστώνουμε την ύπαρξη συστολικού φυσήματος στο αριστερό στερνικό χείλος (ανεπάρκεια τριγλώχινας) και συνοδά φυσήματα από τη στένωση ή ανεπάρκεια των πνευμονικών βαλβίδων. Αξίζει να αναφέρουμε ότι ασθενείς με καρδιακές εκδηλώσεις των καρκινοειδών όγκων παρουσιάζουν ασταθή αρτηριακή πίεση, είτε ως υπέρταση, είτε ως υπόταση¹.

Κλινική εικόνα

Τα συμπτώματα που συνήθως επικρατούν είναι αυτά της καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως μεσαίας βαρύτητας. (NYHA class 3), δύσπνοια, διόγκωση ήπατος σπληνός, ασκίτης, ορθόπνοια, οίδημα σφυρών, κόπωση, νυκτουρία και αίσθημα παλμών. Τα συμπτώματα από τη δράση της σεροτονίνης είναι περίπου τρεις φορές πιο έντονα σε σχέση με εκείνα των ασθενών χωρίς καρδιακές εκδηλώσεις⁶. Όταν η καρδιακή ανεπάρκεια εξελιχθεί, η επιβίωση δεν ξεπερνά το έτος⁷.

Διάγνωση

Το ΗΚΓ και η Α/α θώρακος δεν μπορούν να βοηθήσουν. Στο πρώτο συνήθως βλέπουμε φλεβοκομβική ταχυκαρδία, ρ-πνευμονικό ή RBBB. Η ακτινογραφία ή θα είναι φυσιολογική ή θα έχει άτυπα ευρήματα (π.χ. αύξηση καρδιοθωρακικού δείκτη, πλευριτικό υγρό, διάταση αγγειακού δένδρου κ.ά)⁷.

Η αξονική τομογραφία κοιλίας μετά την έγχυση σκιαγραφικού αποκαλύπτει ευρήματα στο ήπαρ με σχηματισμούς οι οποίοι μπορεί να περιέχουν υγρό.

Αυτό που χρησιμοποιούμε για να θέσουμε τη διάγνωση είναι η μέτρηση του 5-HIAA σε ούρα 24ώρου και η διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία.

Όπως είναι γνωστό οι καρκινοειδείς όγκοι μετατρέπουν την τρυπτοφάνη σε σεροτονίνη, η οποία είναι υπεύθυνη για τις περισσότερες κλινικές εκδηλώσεις.

Οι τιμές της τελευταίας είναι περίπου διπλάσιες σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς καρδιακές εκδηλώσεις^{6,8}. Η μέτρηση της σεροτονίνης γίνεται στον ορό, στο πλάσμα και στα αιμοπετάλια. Η τιμή

της σεροτονίνης στα αιμοπετάλια είναι ίσως η πιο αξιόπιστη⁹.

Η σεροτονίνη, με τη βοήθεια του ενζύμου αλδεϋδική διυδρογενάση μετατρέπεται σε 5-υδροξυϊνδολοξικό οξύ (5-HIAA) το οποίο αποβάλλεται στα ούρα. Στους ασθενείς με καρδιακές εκδηλώσεις, οι τιμές του 5-HIAA είναι δεκαπλάσιες. Πολλοί συνδέουν τις τιμές του τελευταίου με την εξέλιξη και τη πρόγνωση του ασθενούς¹.

Πρέπει να αποκλείουμε τις περιπτώσεις ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων όπως όταν το άτομο έχει καταναλώσει μπανάνες, φυστίκια, αβοκάντο, ακτινίδια καθώς και ψευδώς αρνητικών όταν το άτομο λαμβάνει αντιπαρκινσονική αγωγή με Levodopa. Επίσης φάρμακα που καταστέλλουν το αίσθημα της πείνας όπως Φενφλουραμίνη (Flenfluramine) - ή Ντεξφενφλουραμίνη (dexnfluramine) και φάρμακα κατά της ημικρανίας όπως εργοταμίνη (ergotamine) ή μεθυσεργίνη (methysergide) μπορούν να προκαλέσουν συμπτώματα όμοια με αυτά της σεροτονινικής δράσης⁸. Η ενεργοποίηση των 5-HT_{2B} υποδοχέων είναι απαραίτητη για να προκληθεί βαλβιδική νόσος της καρδιάς⁵.

Οι παράμετροι που αναλύονται στο ηχοκαρδιογράφημα είναι η κινητικότητα των βαλβίδων (κανονική, ήπια, μέτρια, βαρεία ή πλήρη ακινησία) η βαλβιδική παλινδρόμηση (καθόλου, I-IV/IV), η στένωση και οι διαστάσεις κόλπου/κοιλίας. Ένας άλλος τροποποιημένος τρόπος αξιολόγησης της βαλβιδικής καρδιάς επί καρκινοειδούς είναι ο δείκτης που υπολογίζει το σύνολο των διαταραχών στην ιστική υφή της τριγλώχινος βαλβίδος (0: ουδεμία διαταραχή, 1: ήπια πάχυνση, 2: μέτρια πάχυνση, 3: βαρεία πάχυνση και 4: βαρεία πάχυνση και συρρίκνωση και την παλινδρόμηση από την τριγλώχινη βαλβίδα (0: όχι παλινδρόμηση, 1: ήπια, 2: μέτρια, 3: βαρεία και 4: εκσεσημασμένη⁶).

Υψηλός δείκτης (≥ 4) είναι ένδειξη μορφολογικής ίνωση της βαλβίδος και λειτουργικής διαταραχής ισοδύναμης με βαρεία βαλβιδοπάθεια. Χαμηλότερος δείκτης (2-4) αποδεικνύει μέτρια μορφολογική βλάβη ή μέτρια λειτουργική διαταραχή σαν πρώιμη ένδειξη καρδιακής νόσου επί καρκινοειδούς^{6,10}.

Στη διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία ανακαλύπτεται διάταση των κόλπων (κυρίως δεξιά) και ανωμαλίες στη κίνηση του μεσοκολπικού διαφράγματος, διάταση της κάτω κοίλης φλέβας, λέπτυνση και συρρίκνωση των βαλβίδων και υποβαλβιδικών σχηματισμών. Οι βαλβίδες είναι πιο κοντές και αυτό οδηγεί σε ατελή σύγκλιση με αποτέλεσμα την ανεπάρκεια.

Το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο είναι αυξημένο και μάλιστα πιθανολογείται ότι οι τιμές του είναι μεγαλύτερες σε πιο σοβαρές καρδιακές εκδηλώσεις. Είναι πρώιμος διαγνωστικός και προγνωστικός παράγοντας. Ακολουθεί τις μορφολογικές αλλαγές που συμβαίνουν στις καρδιακές κοιλότητες και διαπιστώνονται ηχοκαρδιογραφικά⁶. Ακόμα έχει ελεγχθεί το επίπεδο του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα (Transforming Growth Factor β , TGF- β) και του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα (Fibroblast Growth Factor, FGF) αλλά δεν έχουν αποδειχθεί σταθερά σαν δείκτες της ίνωσης⁶.

Οι κατεχολαμίνες του πλάσματος είναι αυξημένες και στους καρκινοειδείς όγκους αλλά το σημαντικό είναι ότι αυξάνουν την έκκριση της σεροτονίνης με μηχανισμό παλινδρομής αλληλορρύθμισης.

Θεραπεία

Οι καρκινοειδείς τοπικοί όγκοι χωρίς μεταστάσεις πρέπει να αφαιρούνται χειρουργικά. Σε αυτούς που έχει αναπτυχθεί καρκινοειδές σύνδρομο η θεραπεία είναι συμπτωματική και ανακουφιστική. Ακόμα, όμως και σε αυτές τις περιπτώσεις η χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να είναι ωφέλιμη. Επειδή η επιβίωση είναι πτωχή σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο, πρέπει να υπάρχει στόχος για μείωση της έκκρισης της σεροτονίνης. Αυτό επιτυγχάνεται με την χορήγηση αναλόγων οκτεοτριδης, ραδιοσημασμένων ισotόπων και ιντερφερόνης. Επίσης στους ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις γίνεται απολίνωση ή εμβολισμός της ηπατικής αρτηρίας.

Η καρδιακή νόσος επί καρκινοειδούς συνδρόμου αποτελεί μείζον αίτιον νοσηρότητας και θνησιμότητας και προοδευτικά οδηγεί σε δυσλειτουργία της τριγλώχινας και της πνευμονικής βαλβίδας. Οι ασθενείς εμφανίζονται με συμπτωματολογία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Η αντικατάσταση της τριγλώχινας βαλβίδας έχει αποδειχθεί καλή αντιμετώπιση σε επιλεγμένους ασθενείς ενώ η καλύτερη χρονική χειρουργική προσέγγιση σε ασθενείς με βλάβη της πνευμονικής βαλβίδας στην καρδιακή καρκινοειδή νόσο παραμένει αβέβαιη. Έχει αναλυθεί η έκβαση σε χειρουργημένους ασθενείς με αντικατάσταση τριγλώχινους βαλβίδας με ή χωρίς αντικατάσταση της πνευμονικής. Αποδείχθηκε ότι καλύτερη έκβαση και μείωση στο μέγεθος της δεξιάς κοιλίας επιτυγχάνεται συγχρόνως και με την αντικατάσταση της πνευμονικής βαλβίδας¹¹. Ο κατάλληλος χρόνος για την χειρουργική παρέμβαση στην καρκινοειδή καρδιά δεν είναι εύκολο να επιλεγεί διότι αυτοί οι ασθενείς έχουν περιορισμούς από την υποκείμενη νόσο και το φορτίο όγκου¹⁰. Γενικά επικρατεί η άποψη ότι η χειρουργική αντικατάσταση της τριγλώχινος και της πνευμονικής πρέπει να επιχειρείται όταν έχουν προβληθεί αμφότερες οι βαλβίδες^{10,12}.

Πριν την χρήση των αναλόγων της σωματοστατίνης και την δυνατότητα της απολίνωσης της ηπατικής αρτηρίας επικρατούσε ευρέως η άποψη ότι η αντικατάσταση της τριγλώχινος έπρεπε να γίνει με μηχανικό μόσχευμα για να αποφευχθεί η προσβολή από τα αγγειοδραστικά πεπτιδία που εκκρίνονται λόγω του καρκινοειδούς συνδρόμου¹⁰.

Η αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών επιπτώσεων επί καρκινοειδούς συνδρόμου γίνεται σε τρεις άξονες:

- Αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας: Περιορισμός υγρών και άλατος, διουρητικά αγκύλης, δακτυλίτιδα, κινητικότητα, άσκηση.

- Φαρμακευτική μείωση της έκκρισης των προ-ϊόντων των όγκων: Ανάλογα της σωματοστατίνης (Octreotide) που δεσμεύουν τους υποδοχείς. Σε πολύ μεγάλο ποσοστό ασθενών βελτιώνεται η κλινική τους

εικόνα και μειώνεται η συγκέντρωση της 5-HT στο πλάσμα και του 5-HIA στα ούρα. Συνήθης δοσολογία που χορηγείται είναι 50-1500μg/ημ. σε 2-4 δόσεις.

- Χειρουργική αποκατάσταση των βαλβιδοπαθειών: Αγγειοπλαστική, χειρουργική αποκατάσταση βαλβίδων ακόμα και στις περιπτώσεις με μεταστάσεις. Οι περισσότεροι ασθενείς με καρδιακές εκδηλώσεις πεθαίνουν πιο συχνά από ανεπάρκεια τριγλώχινας παρά από την καρκινομάτωση.

Για να προχωρήσουμε στην χειρουργική αποκατάσταση των βαλβίδων πρέπει να πληρούνται τα επόμενα τρία κριτήρια:

- Α) Συμπτωματολογία από τη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια Β) Επαρκής έλεγχος των συμπτωμάτων της βασικής νόσου Γ) Αιμοδυναμικά σοβαρή βαλβιδική παλινδρόμηση και Δ) Απουσία άλλων σοβαρών παθολογικών εκδηλώσεων^{9,10,11}.

Επειδή η επιβίωση των ασθενών με καρδιακή νόσο επί καρκινοειδούς είναι πτωχή, πρέπει να υπάρχει αυστηρός προσανατολισμός στην μείωση της ορμονικής έκκρισης.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω προκύπτει σαφέστατα η σύσταση ακόμα και επί απουσίας σοβαρών συμπτωμάτων να επιδιώκεται η μείωση των επιπέδων της σεροτονίνης για να μην προκύπτουν οι περαιτέρω καρδιαγγειακές βλάβες, απότοκες της δράσης της¹³.

ABSTRACT

Cardiovascular Effects at Patients with Carcinoid Syndrome

TH.B. LOUFA, M. MATALIOTAKIS, P. KAGMAKIS, E.P.KAGMAKIS, M.J. HADJIYANNAKIS

The authors prescribe briefly the cardiovascular effects at patients with carcinoid syndrome and review the concerning bibliography.

Key words: Carcinoid syndrome-Cardiovascular effects.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. David J Fox, Rajdeep S Khattar; Carcinoid Heart Disease: Presentation, diagnosis and management. Heart 2004; 90:1224-1228
2. Μ.Ι. Χατζηγιαννάκης. Θεραπεία Νεοπλασμάτων. (Λευχαιμίες, Λεμφώματα, Συμπαγείς όγκοι) Έκδοση Β' Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 1996 σελ.: 116-117
3. W.G Meijer, D.J Van Veldhuisen, I.P. Kema et al: Cardiovascular abnormalities in patients with a carcinoid syndrome. The Netherlands journal of Medicine 2002 March; vol 60, no 1:10-16
4. Robert T. Jense. Endocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Pancreas. In: Harrison's. Principles of Internal Medicine. Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jamerson. Volume 2, 16th Edition McGraw-Hill N.Y. 2005; 329 pp. 2220-2231
5. Richard B. Rotman, Michael H. Baumann, Jason E. Savage et al. Evidence for possible involvement of 5-HT_{2B} receptors in cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. Circulation 2000; 102; 2836-2841
6. Johanna M. Zuetenhorst, Johannes M.G.M. Bonfrer, Catharina M. Korse et al. The Role of Urinary 5-Hydroxyndoleacetic Acid Excretion and Plasma Levels of Atrial Natriuretic Peptide, Transforming Growth Factor-B and Fibroblast Growth Factor. Cancer April 1, 2003/Volume 97/Number 7
7. Daniel V. Simula, BS; William D. Edwards MD; Henry D. Tazelaar, MD; et al.: Surgical Pathology of Carcinoid Heart Disease:A

- study of 139 valves from 75 patients. Mayo Clinic Proceedings 2002;77:139-147
8. Paul A. Robiolio MD; Vera H. Rigolin, MD; Johns S. Wilson, MD; et al; Carcinoid Heart Disease:Correlation of high Serotonin levels with vascular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. Circulation1995;92:790-795.
 9. Paul a. Robiolio, MD; Vera H. Rigolin, MD; Johhs S. Wilson, MD; et al. Carcinoid Heart Disease. Circulation. 1995; 92: 790-795
 10. Westberg G, Wangberg B, Ahlm N H, et al. Prediction of prognosis by echocardiography in patients with midgut carcinoid syndrome. Br J Surg. 2001; 88: 865-872
 11. Heidi M. Connolly, Hartzell V. Sahaff, Charles J. Mullany, Martin D. Abel and Patricia A. Pellikka. Carcinoid Heart Disease: lmpact of pulmonary valve replacement in right ventricular function and remodeling. Circulation. 2002; 106; 51-56
 12. Heidi M. Connolly, Hartzell V. Schaff, Charles J. Mullany et al; Surgical management of left-sided Carcinoid heart disease. Circulation 2001;104;36-40
 13. R.T. Jensen, G.M. Doherty. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. In: <<Cancer Principles and Practice of Ongology>>. 7th edition V.T. DeVita, Jr.S. Hellman, St. A. Rosenberg. Ed. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia. 2005 pp 1559-15574

□

Medical Annals