



# Ελληνική Ιατρική

Τόμος 66 • Τεύχος 3 - 4  
Μάϊος – Αύγουστος 2000

## Περιεχόμενα

|                                 |     |   |
|---------------------------------|-----|---|
| <b>Ενημερωτικά<br/>άρθρα</b>    | 213 | <b>Επιλογή και χρήση ασπιρίνης στην εγκεφαλική ισχαιμία.<br/>Γιατί, πότε και ποιά δόση;</b><br><i>Δ. Καρακώστας</i>   |
|                                 | 220 | <b>Ανδρογενετική αλωπεκία</b><br><i>Γ.Χ. Χαιδεμένος, Φ. Χρυσομάλλης</i>   |
|                                 | 227 | <b>Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα</b><br><i>Β. Γαρυπίδου</i>   |
|                                 | 237 | <b>Τα μόρια προσκόλλησης στην ανάπτυξη των νεφρών και την οξεία σωληναριακή νέκρωση</b><br><i>Κ. Χαραλαμπόπουλος, Β. Παπαλιμναίου</i>   |
| <b>Ερευνητικές<br/>εργασίες</b> | 243 | <b>Σχέση των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων στο πλάσμα και της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση</b><br><i>A. Καραγιάννης, M. Αβραμίδης, K. Μπαλάσκα, X. Λαφάρας, A. Τρύφος, A. Κοντόπουλος, A. Βυζαντιάδης, X. Ζαμπούλης</i> |
|                                 | 249 | <b>Βραχεία ή παρατεταμένη χημειοπροφύλαξη στις εγχειρήσεις του παχέος εντέρου</b><br><i>A. Σακαντάμης, A. Καμπαρούδης, K. Μπαλλάς</i>   |
|                                 | 254 | <b>Κολλαγονολυτικά ένζυμα στον ορθο-κολικό καρκίνο</b><br><i>I.K. Τέντες, A-A.K. Τέντες, S.K. Μαρκακίδης, X.N. Καρανικιώτης</i>   |
|                                 | 259 | <b>Η αντιμετώπιση των ακινητικών φαινομένων της νόσου του Parkinson με απομορφίνη</b><br><i>S. Μποσταντζοπούλου, Z. Κατσαρού, S. Παπαγιαννόπουλος, A. Κάζης</i>   |
|                                 | 263 | <b>Οι αθλητικοί τραματισμοί στη χειροσφαίριση: Η παρακολούθηση ομάδας Α1 χειροσφαίρισης κατά την περίοδο ενός έτους</b><br><i>Eμ. Παπακώστας, Στ. Παπαλεξανδρής, N. Μαλλιαρόπουλος</i>  |
|                                 | 268 | <b>Σπερματοζωάρια χωρίς ακροσώμα σε δείγματα σπέρματος υπογόνιμων και γόνιμων ανδρών</b><br><i>Δ. Πανίδης, A. Κούρτης, I. Πηδώνια, Δ. Ρούσσος, Γ. Μανδροματίδης, K. Στεργιόπουλος, Δ. Βαβίλης</i>   |

- 274 **Μελέτη του σπερματικού επιθηλίου ενήλικων επιμύων, μετά από θυμεκτομή σε διαφορετική νεογνική ηλικία**  
*A. Καϊκη-Αστάρα, Δ. Οικονόμου, Γ. Γκίμπας*
- Ειδικό άρθρο*** 279 **Γιατί Ορθοπαιδική και όχι Ορθοπεδική**  
*I.D. Πουναράρας*
- Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις*** 281 **Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα με ασύνηθη κλινική εικόνα νευρολογικής συνδρομής**  
*M. Αρβανιτάκης, S. Zahir*
- 286 **Βαριά ραβδομυόλυση και οξεία νεφρική ανεπάρκεια οφειλομένη σε ιό γρίπης A**  
*M. Σιών*
- 291 **Ραδβομυόλυση σε ασθενή με γαστρεντερίτιδα από salmonella enteritidis**  
*K. Αποστολίδου, M. Μπαλτατζή, B. Ιωαννίδου, I. Γουγούσης, I. Γεωργιάδης*
- 295 **Αγγειοοίδημα γλώσσας οφειλόμενο σε λήψη αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου**  
*E. Φουντούλακης, Δ. Κυριαζάκης, X. Παπαδάκης, Γ. Περογαμβράκης, E. Καρακώστας, I. Σκουλάς, Z. Αμανάκης*
- 299 **Πελλάγρα. Παρουσίαση δύο περιπτώσεων**  
*Γ. Σκαραγκάς, A. Κυρκούδης, K. Μάινας, A. Στεφανής, O. Κουτσογιάννης, N. Παπάζογλου*
- 302 **Ειλεοληκυθοπωκτική αναστόμωση: επηρεάζει την κύηση και τον τοκετό και επηρεάζεται η λειτουργία της από την κύηση και τον τοκετό;**  
*B. Νάτσικας, X. Σέμογλου, I. Τζαφέτας, B. Δαλαΐνας*

# Helleniki Iatriki

Volume 66 • No 3 - 4  
May – August 2000

## Contents

|                             |     |  |
|-----------------------------|-----|--|
| <i>Brief Reviews</i>        | 213 | <b>Selection and use of aspirin in cerebral ischemia.<br/>Why, when and which dose?</b><br><i>Karacostas D.</i>  |
|                             | 220 | <b>Androgenetic alopecia</b><br><i>Chaidemenos G.Ch, Chrysomallis F.</i>   |
|                             | 227 | <b>Myelodysplastic syndromes</b><br><i>Garipidou V.</i>  |
|                             | 237 | <b>Adhesion molecules in renal development and acute renal necrosis</b><br><i>Charalabopoulos K, Papalimneou V.</i>  |
| <i>Investigative papers</i> | 243 | <b>Relationship between plasma levels of natriuretic peptides and left ventricular hypertrophy in essential hypertension</b><br><i>Karayannidis A, Avramidis M, Balaska K, Lafaras Ch, Trifos A, Kontopoulos A, Vizantiadis A, Zamboulis Ch.</i> |
|                             | 249 | <b>Short term or long term chemoprophylaxis in colon surgery</b><br><i>Sakadamis A, Kamparoudis Ap, Ballas K.</i>  |
|                             | 254 | <b>Collagenolytic enzymes in the cancer of rectum and colon</b><br><i>Tentes IK, Tentes A-AK, Markakidis SK, Karanikiotis Ch.N.</i>  |
|                             | 259 | <b>Subcutaneous apomorphine in motor fluctuations of advanced Parkinson's disease</b><br><i>Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Papaiannopoulos S, Kazis A.</i>   |
|                             | 263 | <b>Athletic injuries in handball. A one year prospective study of A<sub>1</sub> team handball</b><br><i>Papakostas E, Papalexandris S, Malliaropoulos N.</i>   |
|                             | 268 | <b>Round-headed human spermatozoa in semen specimens of infertile and fertile men</b><br><i>Panidis D, Kourlis A, Pidonia I, Roussou D, Mavromatidis G, Stergiopoulos K, Vavilis D.</i>  |

- 274 **The study of the adult rats' spermatic epithelium, after thymectomy in different neonatal age**  
*Kaiki-Astara A, Ekonomou D, Guibas G.*
- Special article* 279 **Why Orthopaedics and not Ortopedics**  
*Pournaras I.D.*
- Case reports* 281 **Infectious endocarditis presenting with neurological manifestations**  
*Arvanitakis M, Zahir S.*
- 286 **Severe rhabdomyolysis and acute renal failure associated with influenza A infection**  
*Sion ML, Hatzitolios A, Armenaka M, Toulis E, Mikoudi K.*
- 291 **Salmonella enteritidis infection, associated with rhabdomyolysis**  
*Apostolidou K, Baltatzi M, Ioannidou V, Gougousis I, Georgiadis I.*
- 295 **Tongue angioedema after long-term use of angiotensin-converting enzyme inhibitors**  
*Fountoulakis E, Kyrmizakis D, Papadakis Ch, Perogamvrakis G, Karakostas E, Skoulas J, Amanakis Z.*
- 299 **Pellagra: report of two cases**  
*Skaragkas G, Kirkoudis A, Mainas K, Stefanis A, Koutsoyiannis O, Papazoglou N.*
- 302 **Ilealpouch-anal anastomosis: The effect of pregnancy and delivery on the pouch and the effect of the pouch on pregnancy and delivery**  
*Natsikas B, Semoglou Ch, Jafetas I, Dalainas B.*

## Επιλογή και χρήση ασπιρίνης στην εγκεφαλική ισχαιμία. Γιατί, πότε και ποιά δόση;

Δημήτριος Καρακώστας

Β' Νευρολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Με ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας επιχειρείται εξαγωγή πρακτικών συμπερασμάτων γιά την αποτελεσματικότερη επιλογή και ασφαλέστερη χρήση της ασπιρίνης στην εγκεφαλική ισχαιμία. Στην πρωτογενή πρόληψη τα δεδομένα σήμερα συνηγορούν ότι: 1) Ασυμπτωματικοί ενήλικες, χωρίς παράγοντες κινδύνου γιά αγγειακή νόσο, δεν έχουν καμιά επιστημονική ένδειξη γιά φαρμακευτική σγωγή. 2) Σε συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου η κατάλληλη ρύθμισή τους και μόνο αρκεί γιά την πρόληψη εγκεφαλικής ισχαιμίας. 3) Στη μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή χαμηλού κινδύνου συνιστάται ή δόση 300mg ή τίποτα. Η ίδια δόση συνιστάται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όταν υπάρχει αντένδειξη χρήσης αντιπηκτικών ή η ηλικία ξεπερνά τα 80 έτη. Στη δευτερογενή πρόληψη οι “πόλεμοι” γιά την πιο κατάλληλη δόση Ασπιρίνης συνεχίζονται, αν και σήμερα υπάρχει η τάση να προτιμώνται οι δόσεις 160-325mg σε: 1) Πρωτο-

παθή-μη καρδιοεμβολική ισχαιμία (ενδοκρανιακή στένωση, νόσο μικρών αγγείων, κρυπτογενή) ως πρώτη επιλογή. 2) Νόσο των μεγάλων εξωκρανιακών αγγείων, ενώ διατηρείται η εναλλακτική λύση της ενδαρτηρεκτομής. 3) Καρδιοεμβολισμό και μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή η δόση 325mg θεωρείται πρώτη επιλογή μόνο στις περιπτώσεις χαμηλού κινδύνου ή όταν αντενδείκνυται η κουμαρίνη. 4) Μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες υψηλού κινδύνου συνιστάται η συγχορήγηση κουμαρίνης και 100-160mg Ασπιρίνης, ενώ στις βιολογικές βαλβίδες χορηγούνται 325mg μετά τους 3 πρώτους μήνες από την επέμβαση, μόνο σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου. 5) Πρώτες 24-28 ώρες ενός ισχαιμικού επεισοδίου σε δόση 160-300mg, ως πρώτη επιλογή, στην πρώιμη πρόληψη υποτροπής της εγκεφαλικής ισχαιμίας.

Ελλην Iatr 2000, 66: 213-219.

Έναν αιώνα πριν, το 1899, η φαρμακοβιομηχανία Bayer εισήγαγε το ακετυλοσαλικυλικό οξύ με την εμπορική ονομασία ασπιρίνη (Α) γιά την αντιμετώπιση του πυρετού και του ζευματισμού, διαβεβαιώνοντας τους καταναλωτές ότι δεν έχει καμιά δράση στη καρδιά<sup>1</sup>. Πριν από 35 χρόνια έγινε γνωστή η αντιαιμοπεταλιακή δράση της Α<sup>2</sup>, μετά 10 χρόνια δημοσιεύτηκε η ευεργητική της δράση στη δευτερογενή πρόληψη της εγκεφαλικής ισχαιμίας (ΕΙ)<sup>3</sup> και μόλις το 1989 υπόρξε η πρώτη αρνητική αναφορά στην πρωτογενή πρόληψη<sup>4</sup>, ενώ οι “πόλεμοι” όσον αφορά την πιο κατάλληλη δόση της συνεχίζονται ως σήμερα<sup>5,6</sup>.

Με δεδομένη λοιπόν την αντιθρομβωτική

δράση της Α, που στηρίζεται στην αναστολή σύνθετης θρομβοξάνης μέσω της οδού της κυκλο-οξυγενάσης<sup>7</sup>, οι τελικοί στόχοι των κλινικών μελετών και ιδιαίτερα των μετα-αναλύσεων, συμπεριέλαβαν την ΕΙ με το έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ) και τον αγγειακό θάνατο (ΑΘ)<sup>8</sup>. Η γενίκευση αυτή, που λογικά μεν, αλλά αυθαίρετα, θεώρησε ότι η θρομβωτική διεργασία είναι ίδια, ανεξάρτητα του αριθμού των οργάνων-στόχου που την υφίσταται (μυοκάρδιο, εγκέφαλος, περιφερικό αγγείο) και ανεξάρτητα των συνθηκών που επικρατούν τότε (ασυμπτωματικοί ενήλικες-πρωτογενής πρόληψη, συμπτωματικοί ασθενείς με παροδικά ισχαιμικά επεισόδια ή εγκατάσταση μόνιμου

επεισοδίου-δευτερογενής πρόβληψη), έφερε στην επιφάνεια αποτελέσματα μελετών που αντί να απαντήσουν, δημιουργήσαν πρόσθετα ερωτηματικά τόσο για τη δραστικότητα και ασφάλεια της A<sup>6,9</sup>, όσο και γιά τη δράση των νεότερων αντιαμοπεταλιακών που συγχρίθηκαν άμεσα με την A, όπως της τικλοπιδίνης<sup>10</sup>, του clopidogrel<sup>11</sup> και του συνδυασμού A και διτυριδαμόλης<sup>12</sup>.

Στόχος του άρθρου αυτού είναι, με την ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας, να προσφέρει πρακτικά συμπεράσματα για την αποτελεσματικότερη επιλογή και ασφαλέστερη χρήση της A. στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόβληψη, καθώς και στην οξεία φάση εγκατάστασης της EI.

### ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

Το σκέλος αυτό αφορά ενήλικες χωρίς συμπτωματολογία από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) με ή χωρίς επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου γιά αγγειακή νόσο (υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα, λιπιδαιμία, καρδιακή αρρυθμία κλπ.). Η απόφαση γιά επιλογή και χρήση A σε οποιαδήποτε δόση (μικρή 80 mg/ημ, μέση 300 mg/ημ, μεγάλη 900 mg/ημ) στους ανθρώπους αυτούς δεν είναι καθόλου απλή.

Αν κανείς δεχθεί το αδιαμφισβήτητο, αλλά γενικό συμπέρασμα της τεράστιας μετα-ανάλυσης 100 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών<sup>8</sup> στη δευτερογενή πρόβληψη EI, όπου η A μειώνει τον κίνδυνο γιά EI κατά 18-25% (ανάλογα με τη δόση), λογικά μπορεί να αποφασίσει ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στην πρωτογενή πρόβληψη. Τα πραγματικά δεδομένα όμως είναι τελείως διαφορετικά. Πρέπει να συνυπολογιστεί η ηλικία, η συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου και ο στόχος που έχει η επιλογή της A σε σχέση με το πιθανό όφελος (προφύλαξη από ισχαιμία μυοκαρδίου ή EI) προς τον επίσης πιθανό κίνδυνο (εξωκρανιακή ή ενδοκρανιακή αιμορραγία)<sup>9</sup>.

Πέντε κλινικές μελέτες πρωτογενούς πρόβληψης με συνολικά 52250 συμμετέχοντες, μέσης ηλικίας 57 ετών, στην πλειοψηφία άνδρες (20% γυναίκες), χρησιμοποίησαν A (75-650mg/ημ) ή placebo σε μέση παρακολούθηση 4,6 ετών. Στις δύο από τις μελέτες<sup>4,13</sup> συμμετείχαν μόνο υγιείς άνδρες γιατροί, 50-60 ετών, χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου, ενώ στις υπόλοιπες τρεις μελέτες<sup>14-16</sup> περιλαμβάνονταν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη<sup>14</sup>, στεφανιαία νόσο<sup>15</sup> και υπέρταση<sup>16</sup>.

Τα αποτελέσματα, τόσο χωριστά σε κάθε μία μελέτη, όσο και συγκεντρωτικά σε μετα-ανάλυση<sup>9</sup>, ήταν εντυπωσιακά και αρνητικά, τουλάχιστον ό-

σον αφορά την προφύλαξη από EI. Αντί για μείωση, παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου γιά EI με την A κατά 8% συγκεντρωτικά (μη στατιστικά σημαντική). Αντίθετα, υπήρχε σημαντική ( $p<0,001$ ) μείωση του κινδύνου γιά EM κατά 26%, στις ομάδες που πήραν A, σε σύγκριση με το placebo.

Το πιό εντυπωσιακό αποτέλεσμα ήταν της Α-μερικανικής μελέτης<sup>4</sup>, όπου στους υγιείς ενήλικες άνδρες γιατρούς με A (325 mg μέρα παραγά μέρα) παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου γιά EI κατά 21% ( $p=0,14$ ) και παράλληλα μείωση του κινδύνου γιά EM κατά 42% ( $p<0,001$ ). Όσον αφορά τις παρενέργειες της A στην πρωτογενή πρόβληψη (μειζονες εξωκρανιακές αιμορραγίες), ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται κατά 1,5 φορά σε δόσεις 75 mg/ημ και 325 mg μέρα παραγά μέρα<sup>4,15,16</sup> και φαίνεται ότι συνδέεται με την ηλικία<sup>17</sup>.

Σε αιματήρια μελέτη υγιών γυναικών-νοσηλευτριών<sup>18</sup>, που συνεχίζεται ακόμη στην πρωτογενή πρόβληψη, φάνηκε και πάλι σημαντική μείωση του κινδύνου γιά EM κατά 32% και καμιά προφύλαξη γιά EI, με δόσεις A 100 mg μέρα παραγά μέρα-325 mg/ημ σε σύγκριση με placebo<sup>18</sup>.

Τα αρνητικά αυτά αποτελέσματα της χρήσης A στην πρωτογενή πρόβληψη EI και η παράδοξα θετική δράση στην προφύλαξη από EM πιθανώς να οφείλονται στους εξής παράγοντες:

α) Στην ηλικία 50-60 ετών, που είναι η ηλικία των μελετών πρωτογενούς πρόβληψης<sup>4,13-15</sup>, ο ετήσιος κίνδυνος για EI είναι πολύ μικρότερος (<50%) του κινδύνου γιά EM (0,3 με 0,7% αντίστοιχα)<sup>9</sup> και άρα η προφύλαξη της A διαφορετική.

β) Η χρήση A έχει αναφερθεί ότι προκαλεί αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, ιδιαίτερα στην κατάκλιση, και επίσης ότι ανταγωνίζεται τη δράση ορισμένων αντιυπερτασικών φαρμάκων<sup>19</sup>.

γ) Έχει αναφερθεί πειραματικά, και ιδιαίτερα σε μεγάλες δόσεις (900-1300 mg), ότι η A αναστέλλει τη σύνθεση ενδοθηλιακής προστακυλίνης, με αποτέλεσμα στις δόσεις αυτές η δράση της να μετατρέπεται σε θρομβογόνο<sup>20</sup>. Η δράση αυτή δημιουργήσε στην πρωτογενή, αλλά και δευτερογενή πρόβληψη, το λεγόμενο “δίλημμα της A”<sup>21</sup>, αλλά η κλινική προέκταση της αναστολής προστακυλίνης παραμένει άγνωστη<sup>22</sup>.

Τέλος, και συγκεκριμένα γιά ασυμπτωματικούς ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (MBKM), τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα 4 τυχαιοποιημένων μελετών δείχνουν μείωση του κινδύνου γιά EI κατά 21% με τη χρήση 300 mg/ημ,

σε σύγκριση με placebo<sup>23</sup>. Η απόφαση γιά επιλογή κουμαρινικού αντιπηκτικού ή Α εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς (όριο τα 65 έτη), τη συνύπαρξη υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτου, ανεπάρκειας της αριστεράς κοιλίας, την ηπατική λειτουργία και το ιστορικό αιμορραγιών (γαστρικού έλκους ή ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας)<sup>24,25</sup>.

Συμπερασματικά λοιπόν, και όσον αφορά τη χρήση Α στην πρωτογενή πρόληψη της EI, τα δεδομένα σήμερα<sup>9,26</sup> συνηγορούν ότι:

1. Ασυμπτωματικοί ενήλικες, χωρίς παράγοντες κινδύνου γιά αγγειακή νόσο, δεν έχουν καμία επιστημονική ένδειξη γιά φαρμακευτική αγωγή<sup>4,9</sup>.

2. Ασυμπτωματικοί ενήλικες με παράγοντες κινδύνου<sup>26</sup>, αρκεί να ρυθμίσουν φαρμακευτικά ή αλλιώς (διακοπή καπνίσματος, αλλαγή διατροφής) τους παράγοντες αυτούς, με στόχο την πρόληψη EI. Η ύπαρξη στεφανιαίας νόσου ή σακχαρώδους διαβήτου συνιστά τη χρήση Α (80-100 mg/ημ), κυρίως γιά πρόληψη EM<sup>9</sup>.

3. Στην ύπαρξη MBKM<sup>23-25</sup>, χωρίς άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες και ηλικία κάτω των 65 ετών, συνιστάται Α 300-325 mg/ημ ή τίποτα. Η ίδια δόση συνιστάται, άνω των 65 ετών, με επιπρόσθιους παράγοντες κινδύνου, όταν υπάρχει αντένδειξη χρήσης αντιπηκτικών ή η ηλικία ξεπερνά τα 80 έτη.

## ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

Το σκέλος αυτό αφορά ασθενείς πλέον με συμπτωματολογία από το ΚΝΣ ή τον οφθαλμό με τη μορφή παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων (ΠΙΕ) ή την οξεία εγκατάσταση μόνιμου ισχαιμικού επεισοδίου με νευρολογικό έλλειψη, ανεξάρτητα της ύπαρξης ή όχι άλλων παραγόντων κινδύνου γιά αγγειακή νόσο. Η απόφαση γιά επιλογή και χρήση του πιο κατάλληλου αντιαμοπεταλιακού φαρμάκου, η επιλογή της δόσης της Α ή ο συνδυασμός δύο φαρμάκων, απαιτεί πιο σύνθετη σκέψη και ανάλυση περισσότερων υπαρκτών δεδομένων από ό,τι στην πρωτογενή πρόληψη<sup>26</sup>. Εκτός της ηλικίας, του φύλου, των παραγόντων κινδύνου, της ευαίσθησίας ή αντοχής του ατόμου στη συγκεκριμένη ουσία, πρέπει να ληφθεί υπόψη το προηγούμενο ιστορικό, η μορφολογία και ο βαθμός των εξωκρανιακών ή ενδοκρανιακών αρτηριακών στενώσεων (με υπέροχους ή αγγειογραφία), η ύπαρξη, ο αριθμός, το μέγεθος και η τοπογραφία των πιθανών ισχαιμικών εμφράκτων στον εγκέφαλο (με Αξονική ή Μαγνητική τομογραφία) και τέλος, ο πιθανός

μηχανισμός ανάπτυξης της EI (νόσος μεγάλου αγγείου, μικρών αγγείων, εμβολισμός και από ποιά πηγή, άλλη αιτία)<sup>27,28</sup>.

## ΟΙ «ΠΟΛΕΜΟΙ» ΤΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ<sup>5</sup>

Η Α παρά τα 30 χρόνια χρήσης της στη δευτερογενή πρόληψη EI, παρά τις πολλαπλές κλινικές μελέτες και τεράστιες μετα-αναλύσεις με τις οποίες κρίθηκε, τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες της και τις σπανιότερες, αλλά σοβαρές εξωκρανιακές και ενδοκρανιακές αιμορραγικές επιπλοκές, καθώς και τις αποτυχίες που σαν φάρμακο έχει στους στόχους χρήσης της, παραμένει σήμερα η πρώτη επιλογή και το σκεύασμα αναφοράς με το οποίο επιδιώκουν να συγκρίνονται όλα τα νεότερα αντιαμοπεταλιακά φάρμακα<sup>8,10-12,26,29,30</sup>.

Δυστυχώς όμως, ακόμη και σήμερα, το θέμα της πιο κατάλληλης δόσης στην πρόληψη της EI δεν έχει κλείσει και η διαμάχη συνεχίζεται<sup>26,30,31</sup>. Οι ενδείξεις κυμαίνονται από τη χαμηλή δόση 30mg/ημ έως την υψηλή 1300 mg/ημ, με ενδιάμεση 160-325 mg/ημ. Ίσως η σύγχυση αυτή οφείλεται στο ότι στις περισσότερες κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις, η σύγκριση μεταξύ των διαφόρων δόσεων και του placebo δεν είναι άμεσες, αλλά έμμεσες, ενώ οι ομάδες των ασθενών που συμμετέχουν δεν είναι ομοιογενείς στις μελέτες που αθροιστικά συγκρίνονται, όσον σφορά την ηλικία, το φύλο, τα κριτήρια εισόδου, το μηχανισμό EI και τους τελικούς στόχους<sup>6,8,9</sup>. Αυτό βέβαια αποτελεί γενικό πρόβλημα των μετα-αναλύσεων και δεν συμβαίνει αποκλειστικά στην έρευνα των αντιαμοπεταλιακών και της Α<sup>32,33</sup>.

Έχοντας τα παραπάνω στοιχεία υπόψη μας, παρατηρούμε ότι σε έμμεση σύγκριση των τριών δόσεων Α<sup>30</sup>, η μείωση του κινδύνου EI γιά τη μικρή δόση (<100 mg/ημ) ήταν 13%, γιά τη μέση (300 mg/ημ) 10% και την υψηλή (>900 mg/ημ) 14%, χωρίς δηλαδή ουσιαστική διαφορά. Στα ίδια περίπου συμπεράσματα γιά την πρόληψη EI κατέληξε και η μεγάλη μετα-ανάλυση<sup>8</sup>, αλλά και σύγχρονες ανασκοπήσεις<sup>30,31,34</sup> και κλινικές μελέτες με άμεση σύγκριση 300 και 1200 mg<sup>35</sup> και αντίθετα 30 και 283 mg<sup>36</sup>. Οι δε γαστρεντερικές αιμορραγίες συμβαίνουν κατά 1% στο placebo, 3% στα 300mg και 5% στα 1200 mg, ενώ οι πιο απλές ανεπιθύμητες ενέργειες (καύσος, ναυτία, έμετοι) κατά 26% στο placebo, 31% στα 300 mg και 41% στα 1200 mg<sup>30</sup>.

Τέλος, φαίνεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι μείζονες εξωκρανιακές αιμορραγίες εξαρτώνται άμεσα από τη δόση<sup>5,36-38</sup>, ενώ οι σπα-

νιότερες ενδοκρανιακές αιμορραγικές επιπλοκές συμβαίνουν 2-3 φορές συχνότερα με Α σε σύγκριση με placebo<sup>5,8</sup>, αλλά δεν σχετίζονται τόσο με τη δόση της Α<sup>35,36</sup>, όσο με την ηλικία του ασθενούς<sup>39,40</sup>.

Σε μελέτη-ερωτηματολόγιο, με συγκεκριμένο σενάριο για δευτερογενή προφύλαξη ασθενούς από EI με τη χρήση διαφόρων δόσεων Α, η πλειοψηφία των γιατρών παγκόσμια (45-61%) προτιμά τα 300-325 mg/ημ, ένα σημαντικό ποσοστό (35-51%) χρησιμοποιεί μικρές δόσεις 80-160mg, ενώ μόνο το 4% προτιμά τις μεγάλες δόσεις 600-1300 mg<sup>41</sup>. Επίσης, σε μελέτη ειδικών γιατρών, ιδιαίτερα ασχολούμενων με την EI, οι Ευρωπαίοι συγχρότερα (57%) προτιμούν τις μικρές και μεσαίες δόσεις Α, ενώ μόνο το 2% τις μεγάλες. Σε αντίθεση, οι Αμερικανοί ειδικοί χρησιμοποιούν συχνότερα (36%) τις μεγάλες δόσεις, ενώ μόνο το 2% από αυτούς τις μικρές δόσεις<sup>42</sup>.

Τα αίτια τέλος αποτυχίας και υποτροπών που παρατηρούνται σε ασθενείς παρά τη χρήση Α, πρέπει να αναζητηθούν στα εξής:

α) Το ανώτερο όριο μείωσης του κινδύνου EI, που μπορεί να προσφέρει η μεγάλη δόση Α (900 mg/ημ) κυμαίνεται από 25-42%, με πιό συχνά τα κατώτερα όρια αυτής της διακύμανσης<sup>8,30</sup>.

β) Απειθαρχία των ασθενών στην καθημερινή λήψη, ιδιαίτερα των μεγάλων δόσεων<sup>29,30,38</sup> ή χρήση πολύ μικρής δόσης, (<50 mg/ημ)<sup>29,43</sup>.

γ) Η Α είναι γνωστό ότι αναστέλλει τη θρομβοξελαργή, μπλοκάροντας την οδό της κυκλο-οξυγενάνσης<sup>7</sup>, αλλά δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η ίδια Α δεν έχει την ίδια δράση στη λιπο-οξυγενάση που εμπλέκεται παράλληλα στην αιμοπεταλιακή συγκόλληση<sup>44</sup>.

δ) Επίσης, δεν πρέπει να ξεχνάμε τη διαφορετική ισχύ του κολλαγόνου<sup>29,45</sup>, της υδρόλυσης του σαλικυλικού<sup>45</sup> και το σημαντικό ρόλο της ενδοαυλικής τάσης (shear stress)<sup>46</sup> στο σχηματισμό θρόμβου (υψηλού βαθμού στένωση-υψηλή ταχύτητα) στις διάφορες ομάδες ασθενών (εστιακή στένωση-διάχυτη αγγειοπάθεια) και σε διάφορα αρτηριακά συστήματα (εξωκρανιακά-ενδοκρανιακά αγγεία, στεφανιαία ή περιφερικά αγγεία)<sup>29,45,46</sup>. Η Α δρα καλύτερα σε καταστάσεις υψηλής τάσης<sup>46</sup>.

ε) Τέλος, έχει παρατηρηθεί ότι ακόμη και με τη χρήση της μέγιστης δόσης 1400 mg/ημ, το 8% των ανθρώπων παρουσιάζει αντοχή, η αιμοπεταλιακή συγκόλληση συνεχίζεται<sup>47</sup> και τα συμπτώματα του ασθενούς επαναλαμβάνονται, παρά τη χρήση Α.

Παρά την “καταγίδα” των μελετών της Α, μέχρι και πρόσφατα δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς η επιλεκτική δράση της στην πρωτοπαθή-μη καρδιοεμβολική EI (ενδοκρανιακή αρτηριακή στένωση, νόσο των μικρών ενδοπαρεγχυματικών αγγείων, κρυπτογενή EI)<sup>31</sup>. Το 1995, στη μελέτη WASID<sup>48</sup> συγκρίθηκε η Α (325 mg/ημ) με την κουμαρίνη (INR 2,0-3,0) σε 151 ασθενείς με αγγειογραφικά βεβαιωμένη ενδοκρανιακή στένωση 50-99% και επεισόδια EI (ΠΙΕ ή ήπια). Σημαντική (49%) ήταν η συνολική ετήσια μείωση του κινδύνου για ΕΙ, ΕΜ και ΑΘ με την κουμαρίνη (K), αλλά επίσης σημαντικές ( $p<0,01$ ) ήταν οι ετήσιες μείζονες αιμορραγίες<sup>48</sup>. Το 1997, η μελέτη SPIRIT<sup>49</sup> διακόπηκε πρόωρα, όταν σε 1316 ασθενείς με μη καρδιοεμβολική EI, η K σε μεγάλη δόση (INR 3,0-4,0) σε σύγκριση με την Α σε μικρή δόση (30 mg), έδειξε, στον πρώτο χρόνο, σαφή υπεροχή των μείζονων αιμορραγιών με K (8%) έναντι της Α (0,9%).

Με παρόμοιο υλικό ασθενών, την πρωτοπαθή-μη καρδιοεμβολική ισχαιμία, βρίσκονται σήμερα σε εξέλιξη δύο μελέτες<sup>50,51</sup>. Στην πρώτη<sup>50</sup>, συγκρίνεται η K (INR 2,0-3,0) με Α (325 gr/ημ) με ή χωρίς διτυριδαμόλη (400 mg/ημ) και στη δεύτερη<sup>51</sup> η K (INR 1,4-2,8) με Α (325 mg/ημ), όπου ούμως εξαιρούνται ασθενείς με καρδιοεμβολή, εξωκρανιακή αρτηριακή στένωση ή ΠΙΕ<sup>51</sup>. Τα αποτελέσματα και των δύο αναμένονται μετά το 2000.

Λιγότερο ισχυρή φαίνεται η θέση της Α στη δευτερογενή πρόσληψη EI σε ασθενείς με MBKM 26,30,31. Όπως φάνηκε στη μελέτη SPAF-III<sup>52</sup> η Α σε δόση 325mg/ημ μπορεί να είναι η πρώτη επιλογή μόνο σε ασθενείς με MBKM χαμηλού κινδύνου (<65 ετών, χωρίς επιβαρυντικούς παράγοντες κινδύνου)<sup>34,52</sup>. Το ίδιο ανίσχυρη παρουσιάζεται η Α στην πρόσληψη καρδιοεμβολισμού σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες (ΠΚΒ)<sup>31</sup>. Συνιστάται μόνο ως συγχρόνηγη με K, στις μηχανικές ΠΚΒ, η μικρή δόση 100-160 mg/ημ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (ιστορικό EI, κολπική μαρμαρύγη, δύο ΠΚΒ)<sup>53</sup>, καθώς και στις βιολογικές ΠΚΒ η μέση δόση 325 mg/ημ μετά τους τρεις πρώτους μήνες από την επέμβαση (κάλυψη με K) και μόνο σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου<sup>53</sup>.

Τέλος, δύο είναι οι μελέτες που αφορούν την άμεση χρήση Α στο οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΟΙΕΕ)<sup>54,55</sup>. Στη μελέτη IST<sup>54</sup> (τυχαιοποιημένη, μη τυφλή), 9500 ασθενείς με ΟΙΕΕ πήραν Α 300 mg/ημ ή τίποτα για 14 μέρες. Η αγωγή άρχιζε μέχρι και 48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Στις 2 εβδομάδες η Α μείωσε σημαντι-

κά (2p<0,001) την υποτροπή ΕΙ (2,8% με 3,9%), καθώς και τον κίνδυνο θανάτου ή μη θανατηφόρου νέου ισχαιμικού επεισοδίου (2p<0,02, 11,3% με 12,4%) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς Α. Στους δε 6 μήνες η Α περιόρισε σημαντικά (2p<0,03) τη θνητότητα και τα βαριά νευρολογικά ελλείμματα (61,2% με 63,5%). Στη μελέτη CAST<sup>55</sup> (τυχαιοποιημένη, διτλή-τυφλή) 21000 Κινέζοι ασθενείς με ΟΙΕΕ πήραν Α 160 mg/ημ ή placebo για 1 μήνα και η αγωγή άρχιξε μέσα στις 25 πρώτες ώρες. Συγκριτικά με το placebo η Α μείωσε και πάλι σημαντικά (2p=0,04) την υποτροπή ΕΙ (1,6% με 2,1%), καθώς και τον κίνδυνο θανάτου ή μη θανατηφόρου νέου ισχαιμικού επεισοδίου (2p=0,03, 5,3% με 5,9%) στον πρώτο μήνα μετά το αρχικό επεισόδιο.

Συγκεντρωτική ανάλυση των αποτελεσμάτων και των δύο ανωτέρω μελετών έδειξε ότι εάν χορηγηθεί Α 160-300 mg/ημ, μέσα στις πρώτες 24-48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, σε 100 ασθενείς με ΟΙΕΕ, προλαμβάνεται 1 θάνατος ή νέο ισχαιμικό επεισόδιο ή 1 βαρύ νευρολογικό έλλειμμα<sup>56,57</sup>, μέσα στις πρώτες εβδομάδες από την εγκατάσταση του ΟΙΕΕ. Το θετικό αυτό αποτέλεσμα, αν και καθόλου εντυπωσιακό, ως αριθμός, είναι στατιστικά σημαντικό, αλλά δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί<sup>58</sup> εάν οφείλεται σε δράση της Α στο καθαυτό έμφρακτο ή στην πρώιμη πρόληψη ΕΙ.

Συμπερασματικά πιστεύουμε ότι η διχογνωμία για την πιο κατάλληλη δόση Α στη δευτερογενή πρόληψη ΕΙ δεν έχει τελειώσει<sup>30,31</sup>, αν και σήμερα υπάρχει η τάση να προτιμώνται οι δόσεις 160-325 mg/ημ<sup>26,31,41,57,58</sup> σε:

1. Ασθενείς με πρωτοπαθή-μη καρδιοεμβολική ΕΙ (ενδοκρανιακή αρτηριακή στένωση, νόσο μικρών αγγείων, κρυπτογενή) με τη μορφή ΠΙΕ ή ήπιων επεισοδίων, ως πρώτη επιλογή<sup>31,48</sup>. Η δράση της θεωρείται ίδια, ανεξάρτητα του φύλου, της ηλικίας και της ύπαρξης υπέρτασης ή σακχαρώδους διαβήτη<sup>8,31</sup>.

2. Ασθενείς με νόσο μεγάλων εξωκρανιακών αγγείων, όπου δύως συνεκτιμάται ο βαθμός και η μορφολογία της στένωσης με υπερηχογραφικά ή/και αγγειογραφικά κριτήρια<sup>38</sup>, ως πρώτη επιλογή, ενώ διατηρείται η εναλλακτική λύση της ενδαρτηρεκτομής, με συγκεκριμένα κριτήρια<sup>38,57</sup>.

3. Ασθενείς με καρδιοεμβολισμό και ΜΒΚΜ, η δόση 325 mg/ημ θεωρείται πρώτη επιλογή, μόνο στις περιπτώσεις χαμηλού κινδύνου<sup>34,52</sup> ή όταν αντενδείκνυται η K<sup>26,34</sup>.

4. Ασθενείς με μηχανικές ΠΚΒ υψηλού κινδύ-

νου, συνιστάται η συγχορήγηση K και μικρής δόσης A 100-160 mg/ημ<sup>53</sup>, ενώ στις βιολογικές ΠΚΒ μπορεί να δοκιμαστεί η δόση 325 mg/ημ, μετά τους τρεις πρώτους μήνες από την επέμβαση, μόνο σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου<sup>53</sup>.

5. Αρχική φάση (24-48 ώρες) ενός ΟΙΕΕ, σε δόση 160-300 mg/ημ, ως πρώτη επιλογή στην πρώιμη πρόληψη υποτροπής ΕΙ<sup>56-58</sup>.

## ABSTRACT

**Karacostas D.** Selection and use of aspirin in cerebral ischemia. Why, when and which dose? Hell Iatr 2000, 66: 213 - 219.

By reviewing recent literature data, an attempt is made to reach practical conclusions for the most effective selection and safer use of aspirin in cerebral ischemia. In primary prevention recent data indicate that: 1) There is no scientific support for prescribing aspirin in asymptomatic adults, with no vascular risk factors. 2) In the presence of these factors, the appropriate modification in the individual patient can lead by itself to a reduction in stroke risk. 3) Non-valvular atrial fibrillation, at low risk, should be treated with aspirin 300mg or nothing. The same dose is indicated in high risk patients, who are unable to receive anticoagulants or are over 80 years. In secondary prevention, aspirin "wars" for the most suitable dose continue, although today there is a tendency to prescribe doses 160-325mg in: 1) Primary-non cardioembolic ischemia (intracranial arterial stenosis, small vessel disease, cryptogenic) as first choice. 2) Large extracranial vessel disease, while the alternative solution for endarterectomy is maintained. 3) Cardioembolism and non-valvular atrial fibrillation the dose of 325mg is only considered as first choice, in low risk or those unable to receive coumarin. 4) Mechanical prosthetic heart valves at high risk the combination of aspirin 100-160 mg with coumarin is indicated, while those with biological valves could be treated with 325 mg after the first three months post-surgery, only if at low risk. 5) The initial 24-48 hours of an ischemic stroke, the dose of 160-300mg is considered as the first choice agent for early prevention of stroke recurrence.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mann CC, Plummer MI. The aspirin wars: Money, Medicine and 100 years of Rampant Competition. Boston, Mass: Harvard Business School Press, 1991.

2. Weiss HJ, Aledort LM. Impaired platelet-connective tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet* 1967, 2: 495-7.
3. The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978, 299: 53-9.
4. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physician's Health Study. *N Engl J Med* 1989, 321: 129-35.
5. Hart RG, Harrison MJG. Aspirin wars. The optional dose of aspirin to prevent stroke. *Stroke* 1996, 27: 585-7.
6. Barnett HJM, Eliasziw M. Aspirin benefit remains elusive in primary stroke prevention. *Arch Neurol* 2000, 57: 306-8.
7. Patrono C, Ciabattoni G, Patrignani P et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* 1985, 72: 1177-84.
8. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy, I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994, 308: 81-106.
9. Hart RG, Halperin JL, McBride R et al. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events. *Arch Neurol* 2000, 57: 326-32.
10. Hass W, Easton D, Adams H et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *N Engl J Med* 1989, 321: 501-9.
11. CAPRIE Steering Committee. A randomized blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. *Lancet* 1996, 348: 1329-39.
12. Diener H, Cunha L, Forbes C et al. European stroke prevention study-2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996, 143: 1-13.
13. Peto R, Gray R, Collins R et al. A randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988, 296: 313-7.
14. Early treatment of diabetic retinopathy study investigators. Aspirin effects in diabetes mellitus. *JAMA* 1992, 268: 1292-300.
15. Medical research council's general practice research framework. Thrombosis prevention Trial: randomized trial of low intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998, 351: 233-41.
16. Harisson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. *Lancet* 1998, 351: 1755-62.
17. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996, 156: 409-16.
18. Buring JE, Hennekens CH. The Women's Health Study: summary of the study design. *J Myocardial Ischemia* 1992, 4: 27-9.
19. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994, 121: 289-300.
20. Buchanan MR, DeJana E, Gent M et al. Enhanced platelet accumulation onto injured carotid arteries in rabbits following aspirin treatment. *J Clin Invest* 1981, 67: 503-8.
21. Marcus AJ. Aspirin as an antithrombotic medication. *N Engl J Med* 1983, 309: 1515-6.
22. Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB et al. Low-dose and high-dose aspirin for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999, 353: 2179-84.
23. Hart RG, Sherman D, Easton D et al. Prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Neurology* 1998, 51: 674-81.
24. Laupacis A, Alberts G, Dalen J et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998, 114: 579-89.
25. Lip G, Lowe G. Antithrombotic treatment for atrial fibrillation. *BMJ* 1996, 312: 45-9.
26. Bogousslavsky J, Kaste M, Olsen TS et al. Risk factors and stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2000, 10 (suppl. 3): 12-21.
27. Kaste M, Olsen TS, Orgogozo JM et al. Organization of stroke care: Education, Stroke Units and rehabilitation. *Cerebrovasc Dis* 2000, 10 (suppl. 3): 1-11.
28. Holloway RG, Benesch C, Rush SR. Stroke prevention. Narrowing the evidence-practice gap. *Neurology* 2000 54: 1899-906.
29. Barnett HJM, Kaste M, Meldrum H et al. Aspirin dose in stroke prevention. Beautiful hypotheses slain by ugly facts. *Stroke* 1996, 27: 588-92.
30. VanGijn J, Algra A. Secondary stroke prevention with drugs. Single or combined therapy? *Cerebrovasc Dis* 1999, 9 (suppl 3): 24-8.
31. Sacco RL. Secondary prevention of ischemic stroke. A 1998 US perspective. *Cerebrovasc Dis* 1999, 9 (suppl. 3): 37-44.
32. Meta-analysis under scrutiny. *Lancet* 1997, 350: 675.
33. DerSimonian R, Levine RJ. Resolving discrepancies between a meta-analysis and a subsequent large controlled trial. *JAMA* 1999, 282: 664-70.
34. Barnett HJM, Eliasziw M, Meldrum H. Drugs and surgery in the prevention of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995, 332: 238-48.
35. UK-TIA Study Group. The United Kingdom Transient Ischemic Attack Aspirin trial: Final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991, 54: 1044-54.
36. The Dutch TIA trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30mg vs 283mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991, 325: 1261-6.
37. Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 1993, 35: 219-26.
38. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy

- Trial Collaborators (NASCET).* Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. N Engl J Med 1991, 325: 445-53.
39. *Hart RG, Pearce LA.* In vivo antithrombotic effect of aspirin: dose versus nongastrointestinal bleeding. Stroke 1993, 24: 138-9.
40. *Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A et al.* Risk of primary intracerebral hemorrhage associated with aspirin: case-control study. BMJ 1999, 318: 759-64.
41. *Goldstein LB, Bonito AJ, Matchar DB et al.* National survey of physician practices for the secondary and tertiary prevention of ischemic stroke. Stroke 1995, 26: 1607-15.
42. *Masuhr F, Bush M, Einhaupl KM.* Differences in medical and surgical therapy for stroke prevention between leading experts in North America and Western Europe. Stroke 1998, 29: 339-45.
43. *Ackerman RH, Newman KL.* Incomplete antiplatelet effects in patients on aspirin compounds. Ann Neurol 1990, 28: 224.
44. *Buchanan MR, Butt RW, Hirsh J et al.* Role of lipoxygenase metabolism in platelet function: effect of aspirin and salicylate. Prostaglandins Leukot Med 1986, 21: 157-68.
45. *O'Brien JR.* How much aspirin? Thromb Haemost 1990, 64: 486.
46. *Uchiyama S, Yamazaki M, Maruyama S et al.* Shear-induced platelet aggregation in cerebral ischemia. Stroke 1994, 25: 1547-51.
47. *Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA et al.* Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. Stroke 1994, 25: 2331-6.
48. *Chimowitz ML, Kokkinos J, Strong J et al.* For the WASID Study Group. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease study. Neurology 1995, 45: 1488-93.
49. *Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group.* A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. Ann Neurol 1997, 42: 857-65.
50. *DeSchryver ELM, on behalf of the European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (ESPRIT) Group.* Design of ESPRIT. An International Randomized Trial for secondary prevention after nondisabling cerebral ischemia of arterial origin. Cerebrovasc Dis 2000; 10: 147-160
51. *Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) Group.* The feasibility of a collaborative double-blind study using an anticoagulant. Cerebrovasc Dis 1997, 7: 100-12.
52. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators.* Adjusted-dose warfarin versus low intensity, fixed dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: SPAF-III randomized clinical trial. Lancet 1996, 348: 633-8.
53. *Stein PD, Alpert JS, Capeland J et al.* Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. Chest 1992, 102: 445-55.
54. *International Stroke Trial (IST) Collaborative Group.* A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. Lancet 1997, 349: 1569-81.
55. *Chinese Acute Stroke Trial (CAST) Collaborative Group.* CAST: randomized placebo controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischemic stroke. Lancet 1997, 349: 1641-9.
56. *Easton DJ.* What have we learned from recent anti-platelet trials? Neurology 1998, 51 (suppl. 3): 36-8.
57. *Devuyst G, Paciaroni M, Bogousslavsky J.* Secondary stroke prevention: A European perspective. Cerebrovasc Dis 1999, 9 (suppl. 3): 29-36.
58. *Hacke W, Kaste M, Olsen TS et al.* Acute treatment of ischemic stroke. Cerebrovasc Dis 2000, 10 (suppl. 3): 22-33.

**Αλληλογραφία:**

Δ. Καρακώστας  
Β' Νευρο/κή Κλινική  
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ  
Θεσσαλονίκη

**Corresponding author:**

D. Karakostas  
B' Neurology Department  
AHEPA Hospital  
Thessaloniki, Greece

## Ανδρογενετική αλωπεκία

Γεώργιος Χ. Χαϊδεμένος<sup>1</sup>, Φώτιος Χρυσομάλλης<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων

<sup>2</sup> Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων ΑΠΘ, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Η ανδρογενετική αλωπεκία είναι η πλέον κοινή μορφή απώλειας των τριχών στον άνθρωπο. Η παθοφυσιολογία της κατάστασης αυτής έχει κατά το μεγαλύτερο μέρος της αποσαφηνισθεί. Γενετικοί παράγοντες διαμορφώνουν τριχικό περιβάλλον πλούσιο σε ισχυρά ανδρογόνα. Η επακόλουθη αύξηση των μιτώσεων των κερατινοκυττάρων οδηγεί σε αδυναμία πλήρους διαφοροποίησης της τρίχας και συντάμευση του κύκλου ζωής της. Νεότερες μορφές αντιμετώπισης με αληθή αντιανδρογόνα, όπως η οξεική κυπροτερόνη, φλουταμίδη

και σπιρονολακτόνη, για τη γυναίκα και αναστολείς της 5-α αναγωγάσης, όπως η φιναστερίδη, για τον άνδρα έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία. Τοπικά σκευάσματα με άγνωστο ακόμη τρόπο δράσης, όπως η Μινοξιδίλη, μπορούν επίσης να βοηθήσουν. Τα αποτελέσματα όμως δεν είναι μόνιμα. Η εξέλιξη της χειρουργικής αντιμετώπισης της νόσου, περιλαμβανομένων και των τεχνικών της χρήσης των ακτίνων Laser, φαίνεται πλέον εντυπωσιακή και πολλά υποσχόμενη στο μέλλον.

Ελλην Ιατρ 2000, 66: 220-226.

Η Κοινή ή Ανδρογενετική Αλωπεκία (ΑΓΑ) είναι η συχνότερη μορφή απώλειας των τριχών της κεφαλής. Δεν αποτελεί νόσο με τη συμβατική έννοια του όρου. Συνιστά μια βιολογικά καλοή θήκη κατάσταση η οποία ωστόσο μεταβάλλει την εμφάνιση του ανθρώπου και επηρεάζει, μερικές φορές πολύ σημαντικά, τις ψυχολογικές και κοινωνικές εμπειρίες, επομένως και την ποιότητα ζωής των ανθρώπων<sup>1</sup>. Χαρακτηρίζεται από την προοδευτική αντικατάσταση των τελικών τριχών από μικρότερες έως χνοώδεις τρίχες και συνακόλουθη αραιώση του τριχωτού της κεφαλής σε συγκεκριμένη μορφή ανάλογα με το φύλο.

### ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι επιδημιολογικές παρατηρήσεις που αναφέρονται στην ΑΓΑ δεν είναι απόλυτα ακριβείς διότι η κατάσταση είναι τόσο κοινή ώστε να θεωρείται από μερικούς μελετητές ως “φυσιολογική”<sup>2</sup>. Γενικά, πιστεύεται ότι προσβάλλεται το 50% των αν-

δρών και το 40% των γυναικών της Καυκάσιας φυλής μέχρι την ηλικία των 50 ετών.

Υπάρχουν δύο κλινικοί φαινότυποι της ΑΓΑ. Στον άρρενα προσβάλλεται η μετωποκροταφική και η βρεγματική περιοχή (Εικ. 1,2). Ανάλογα με την έκταση και την εντόπιση της αλωπεκίας, ο ανδρικός φαινότυπος σταδιοποιήθηκε από τον Hamilton<sup>3</sup> και τροποποιήθηκε από τον Norwood<sup>4</sup> σε 8 (I-VIII) βαθμίδες. Στη γυναικα, διατηρείται η μετωπιαία γραμμή των τριχών και η αλωπεκία αφορά στην κορόνα της κεφαλής (Εικ. 3). Χαρακτηριστικό εύδημα με ιδιαίτερη διαγνωστική αξία στα αρχικά στάδια της νόσου αποτελεί η αποκάλυψη της αραιώσης με εικόνα “Χριστουγεννιάτικου Δένδρου”, όταν οι τρίχες της κεφαλής χωρισθούν με την κτένα στο μέσο και οβελιαία (Εικ. 4). Η γυναικείου τύπου αλωπεκία σταδιοποιήθηκε από τον Ludwig<sup>5</sup> σε τρεις (I-III) βαθμίδες.



**Εικ. 1.** Ανδρογενετική αλωπεκία άνδρα με προσβολή της μετωποκροταφικής και βρεγματικής περιοχής.

### ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

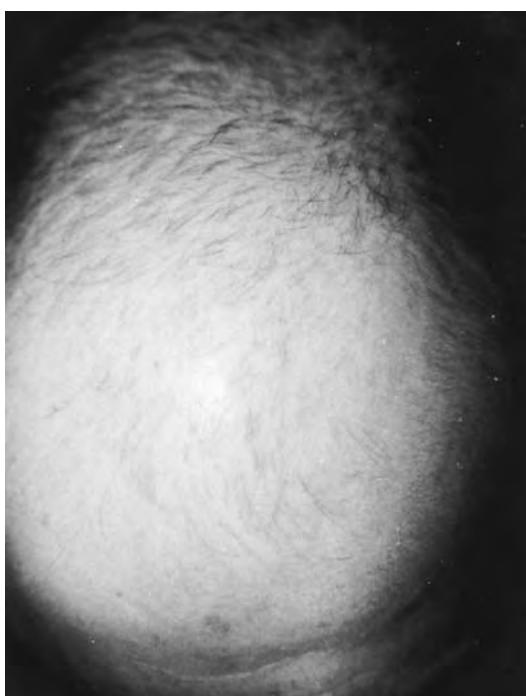
Οπως η ονοματολογία της νόσου υποδηλώνει, η ανδρογενετική αλωπεκία (ΑΓΑ) έχει προέλευση γενετική και ορμονική (ανδρογόνα). Η διατήρηση των τριχών της κεφαλής στους ευνούχους ήταν γνωστή από την εποχή του Ιπποκράτη, αλλά η σημασία των ανδρογόνων έγινε ευρύτερα γνωστή πριν 60 έτη, όταν καταδείχθηκε ότι ο ευνουχισμός πριν από την εφηβεία εμποδίζει την εμφάνιση της ΑΓΑ, ενώ μετά την εφηβεία διακόπτει την επιδείνωσή της<sup>6</sup>. Πριν 25 έτη έγινε σαφές ότι δεν ήταν η τεστοστερόνη (ΤΣΤ) αλλά η διϋδροτεστοστερόνη (ΔΥΤ) το κύριο υπεύθυνο ανδρογόνο για την ΑΓΑ ανδρικού φαινούτου. Παρατηρήθηκε συγκεκριμένα ότι δεν εκδή-



**Εικ. 3.** Ανδρογενετική αλωπεκία γυναίκας με την χαρακτηριστική διατήρηση της μετωπιαίας γραμμής των τριχών.

λωναν τη νόσο οι άρρενες με κληρονομική ανεπάρκεια της ισομεράσης II της 5α-αναγωγάσης, η οποία οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα ΔΥΤ και φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα ΤΣΤ<sup>7</sup>. Καταδείχθηκε επίσης ότι η δράση των ανδρογόνων στα κύτταρα-στόχους εκφράζεται μέσω ειδικών πρωτεΐνων, των αποκαλουμένων “υποδοχέων”, οι οποίοι μετά την εφηβεία εντοπίζονται μέσα στον πυρήνα, σε υψηλότερο αριθμό στους ανδρογονοεξαρτώμενους, π.χ. του γενείου, από τους μη ανδρογονοεξαρτώμενους θυλάκους του ινίου της κεφαλής<sup>2</sup>.

Σήμερα πιστεύεται ότι γύρω από τον τριχικό θύλακο δημιουργείται ένα περιβάλλον πλούσιο σε ισχυρά ανδρογόνα, είτε μέσω της δράσης της 5α-



**Εικ. 2.** Ανδρογενετική αλωπεκία άνδρα.



**Εικ. 4.** Ανδρογενετική αλωπεκία γυναίκας με όψη “Χριστουγεννιάτικου δένδρου”.

αναγωγάσης η οποία μεταβάλλει την ΤΣΤ σε ΔΥΤ, η οποία έχει 5 φορές μεγαλύτερη χημική συγγένεια προς τους υποδοχείς, είντε μέσω της 17β-HSD (υδροξυστεροειδικής δεϋδρογενάσης), η οποία μετατρέπει τα ασθενή 17-κετοστεροειδή σε ΤΣΤ<sup>8</sup>, είντε μέσω της ελαττωμένης δραστηριότητος της αρωματάσης η οποία μεταβολίζει την ΤΣΤ σε οιστρογόνα<sup>9</sup>. Στις γυναίκες η Δ4-ανδροστενεδιόνη των ωθηκών και η δεϋδροεπιανδροστερόνη των επινεφριδίων αποτελούν το υπόστρωμα για την δι-ϋδροτεστοστερόνη<sup>2</sup>.

Τα ανδρογόνα αινιάνουν τις μιτώσεις των κερατινοκυττάρων του έξω ελύτρου της τρίχας, εφόσον βέβαια αυτά είναι σε στενή συνάφεια με τους ινοβλάστες των θηλών της τρίχας<sup>10</sup>. Η αύξηση των μιτώσεων οδηγεί σε επιτάχυνση του ωμού ζωής της τρίχας και συντόμευση του αναγενούς σταδίου της. Έτσι, δεν επιτρέπεται στην τρίχα να διαφροποιηθεί πλήρως με αποτέλεσμα η τρίχα να γίνεται ολοένα περισσότερο κοντή και λεπτή και να καταλήγει στο χνούδι. Το γεγονός ότι υπάρχουν περιοχές στις οπίες απουσιάζει ακόμη και το χνούδι, θα πρέπει να αποδοθεί στο φαινόμενο των “κενών θυλάκων” σύμφωνα με το οποίο μεσολαβεί σημαντικό χρονικό διάστημα από την πτώση της τελογενούς τρίχας έως την αντικατάστασή της από την αναγενή<sup>2</sup>.

Ο διαφρορετικός φαινότυπος των δύο φύλων ερμηνεύεται από τη διαφρορετική κατανομή της 5α-αναγωγάσης, η οποία είναι 3-3,5 φορές λιγότερο συχνή στο μέτωπο των γυναικών απ' ό,τι των ανδρών, των υποδοχέων των ανδρογόνων τα οποία είναι κατά 40% λιγότερα στις γυναίκες, ενώ η αρωματάση είναι έξι φορές περισσότερο αυξημένη απ' ό,τι στους άνδρες<sup>9</sup>.

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η ΑΓΑ εγκαθίσταται βαθμιαία με την πάροδο των ετών. Η διάγνωση είναι συνήθως εύκολη με την αναγνώριση της διαφρορετικής κατανομής της αλωπεκίας στα δύο φύλα, παρότι η μετεμψηνοπαυσιακή γυναίκα μπορεί να παρουσιάζει ανδρικού τύπου αλωπεκία, με προσβολή της μετωποκροταφικής περιοχής και του βρέγματος. Τα κριτήρια τα οποία ενισχύουν τη διάγνωση της ΑΓΑ περιλαμβάνουν την έναρξη της νόσου μετά την εφηβεία και το θετικό οικογενειακό ιστορικό στους συγγενείς α' και β' βαθμού<sup>11</sup>. Σημαντική βοήθεια προσφέρει η δοκιμασία απόσπασης των τριχών (pull test) με την οποία εξετάζεται το είδος 20-40 τριχών που έλκονται από διαφρορετικές θέσεις της κεφαλής. Οι τελογενείς τρίχες διαπιστώνονται εύκολα με την παρατήρηση

και την ψηλάφηση του βολβού ο οποίος έχει χάσει το χρώμα του και είναι διογκωμένος<sup>12</sup>.

Το τριχόγραμμα βοηθά αποκαλύπτοντας τελογενείς τρίχες μικρότερες των 3 cm, στοιχείο το οποίο θεωρείται διαγνωστικό της νόσου<sup>12</sup>. Η διάμετρος του στελέχους της τρίχας ποικίλει με τις αναγενείς να είναι λεπτότερες από 40 μμ<sup>11</sup> και η σχέση τους προς τις τελογενείς να μειώνεται από 9:1 σε 4:1<sup>13</sup>. Το φωτοτριχόγραμμα, λεπτομέρειες του οποίου αναφέρονται σε προσιτά στον δερματολόγιο άρθρα<sup>14</sup>, παρέχει ισχυρότερα διαγνωστικά στοιχεία αλλά δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας. Η Ιστολογική εξέταση χρειάζεται στις περιπτώσεις όπου δεν μπορεί κλινικά να αποκλεισθεί η incognita γυροειδής αλωπεκία και η χρόνια τελογενής αλωπεκία. Χρειάζονται επανειλημμένες τομές, κάθετα ή παράλληλα προς τις εκφυόμενες τρίχες<sup>11,13</sup>, ώστε να είναι δυνατή η μορφομετρική ανάλυση. Η ΑΓΑ ιστολογικά θα διακριθεί με βάση την αύξηση των περιθυλακικών στρωμάτων, την απουσία λεμφοκυτταρικών συσσωρεύσεων γύρω από τον βολβό, την απουσία ουλής, τη μείωση των τελικών και αύξηση των χνοωδών τριχών ώστε η αναλογία τους να φθάνει το 1,9 προς 1<sup>13</sup>.

Έκτεταμένος ορμονικός έλεγχος θα χρειασθεί στην προεμμηνοπαυσιακή γυναίκα με ανδρικό φαινότυπο αλωπεκίας ή στη συνύπαρξη ΑΓΑ και ακμής ή/και δασυτριχισμού<sup>15</sup>. Περιλαμβάνει τον έλεγχο για ωθηκική (πολυκυτταρική νόσο) ή επινεφριδιακή (συγγενής επινεφριδιακή υπερπλασία με καθυστερημένη εμφάνιση) υπερανδρογοναυμία<sup>15,16</sup>. Τα επίπεδα της τεστοστερόνης, διϋδροτεστοστερόνης, οιστραδιόλης και κυρίως προλακτίνης, πρέπει οπωσδήποτε να ερευνώνται. Το σύνδρομο Cushing ελέγχεται με τη μέτρηση της ελεύθερης κορτιζόλης των ούρων, οι όγκοι των ωθηκών ή επινεφριδίων με τη Δ4A και δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEAS) του αύματος, ενώ η ωθηκική δυσλειτουργία θα αποκλεισθεί με τη Δ4A και ωχρινοτρόπο μαζί με το ενδοκολπικό ωθηκικό υπερηχογράφημα<sup>16</sup>. Επισημαίνεται ωστόσο ότι μπορεί να μη διαπιστωθούν ενδοκρινολογικές αλλοιώσεις ακόμη και στο Σύνδρομο ΣΑΔΑ το οποίο συνδυάζει σμηγματόρροια, ακμή, δασυτριχισμό και αλωπεκία διάχυτη<sup>11</sup>. Στις περιπτώσεις συνύπαρξης ΑΓΑ και χρόνιας τελογενούς αλωπεκίας θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα της θυροξίνης, TSH, σιδήρου και φερροτίνης ορού<sup>11,14</sup>. Υποστηρίζεται μάλιστα ότι ακόμη και για την απλή ΑΓΑ των γυναικών τα επίπεδα της φερροτίνης και βιταμίνης B12 θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 150 μg/L και 300 ng/L αντίστοιχα<sup>14</sup>.

Στη διαφορική διάγνωση θα συμπεριληφθούν οι αλωπεκίες διάρκειας άνω του έτους με κύριο εκπρόσωπο την χρόνια τελογενή αλωπεκία. Στη διάγνωση της τελευταίας θα βοηθήσει η ανάμνηση της οξείας και αιφνίδιας απώλειας των τριχών, το ιστορικό επεισοδιακής εξέλιξης της νόσου και η θετική δοκιμασία απόσπασης των ευμεγέθων τελογενών τριχών ακόμη και από το ίνιο. Μπορεί βεβαίως να συνυπάρχουν και οι δύο μορφές αλωπεκίας, οι οποίες συναποτελούν το 90% όλων των αιτιάσεων απώλειας τριχών μεταξύ των φαινομενικά υγιών γυναικών<sup>14</sup>. Τα κύρια διαφορικά γνωρίσματά τους καταγράφονται στον πίνακα 1.

Από τις μακροσκελείς σειρές των φαρμάκων τα οποία μπορούν να προκαλέσουν αλωπεκία<sup>14</sup>, η προσοχή είναι προτιμότερο να εστιασθεί στα πλέον συχνά, όπως οι β-αναστολείς, η παρόνη, λίθιο, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, ορτινοειδή, αμφεταμίνες, εμβόλια ιδίως κατά της Ηπατίτιδας B, και πλέον πρόσφατα η ομεπραζόλη<sup>17</sup>. Σ' όλες τις περιπτώσεις, η συσχέτιση της απώλειας των τριχών και της λήψης των φαρμάκων είναι εύκολη για τον ασθενή και τον ερωτώντα ιατρό. Μια ιδιαίτερα στάνια μορφή αλωπεκίας των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών συνδυάζεται με χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης και προγεστερόνης κάτω από 300 pmol/L και 30 nmol/L αντίστοιχα, κατά την 21η ημέρα του κύκλου<sup>14</sup>. Σπανιότατη είναι επίσης η επίκτητη τριγωνική κροταφική αλωπεκία των ενηλίκων<sup>18</sup>. Η εντόπιση και ο μη ουλωτικός χαρακτήρας της δεν την διακρίνουν από την ΑΓΑ, αλλά είναι ετερόπλευρη και έχει λογχοειδές σχήμα.

Η δυσμορφοφιβία με την παρουσία φυσιολογικού τριχωτού σε καταναγκαστικό άτομο το οποίο παραπονείται για τριχόπτωση, είναι ασυνήθιστη. Η έρευνα των σχέσεων με το άλλο φύλο θα δώσει απαντήσεις, αλλά πολλές φορές θα χρειασθεί η ψυχιατρική υποστήριξη<sup>19</sup>. Στη διαφορική διάγνωση της ΑΓΑ μπορεί τέλος να συμπεριληφθεί η μη αναγνωρίσιμη (*incognita*) μορφή της γυροειδούς αλωπεκίας. Αυτή ταχέως εξελίσσεται σε καθολική νόσο και χαρακτηρίζεται από την ταχεία και διάχυτη απώλεια των τρι-

χών και το έντονα θετικό Pull Test για τελογενείς τριχές απ' όλες τις θέσεις της κεφαλής. Η χρόνια διάχυτη γυροειδής αλωπεκία είναι εξαιρετικά σπάνια και μπορεί να μη συνοδεύεται από ενεργό τριχόπτωση<sup>20</sup>. Συνήθως όμως ακολουθεί τυπική νόσο ή υπάρχει θετικό ατομικό ιστορικό.

### ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Διακρίνεται στη συντηρητική και χειρουργική. Σ' όλες τις περιπτώσεις θα πρέπει να προηγείται η πλήρης ενημέρωση του ασθενούς σχετικά με την παθογένεια της ΑΓΑ, την ποικιλλούσα πορεία της και τα αναμενόμενα από τη θεραπεία αποτελέσματα. Η συντηρητική αγωγή περιλαμβάνει τα αντιανδρογόνα και τους αυξητικούς της αναγενούς φάσης παράγοντες<sup>12,14</sup>.

Τα αντιανδρογόνα διακρίνονται στους ανταγωνιστές των υποδοχέων (αληθή αντιανδρογόνα), οι οποίοι χρησιμοποιούνται μόνο στις γυναίκες, και στους αναστολείς της 5α αναγωγάστης, με κύριο εκπρόσωπο τη φιναστερίδη, η οποία χρησιμοποιείται στους άνδρες και σε επιλεγμένες περιπτώσεις γυναικών μετεμηνοπαυσιακής ηλικίας. Τα αληθή αντιανδρογόνα διακρίνονται στην οξεική κυπροτερόδηνη, τη φλοουταμίδη και τη σπιρονολακτόνη. Η οξεική κυπροτερόδηνη σε δόση 50 mg από την 5η έως 15η ημέρα, σε συνδυασμό με την εθινυλοιστραδιόλη από την 5η έως 24η ημέρα του κύκλου διακόπτουν δραστικά την εξέλιξη της τριχόπτωσης και βελτιώνουν την τριχοφυΐα στο 1/3 των ασθενών. Υποστηρίζεται ότι τα υψηλά επίπεδα φερριτίνης, άνω των 40 μμ/L παίζουν σημαντικό ρόλο στο καλό αποτέλεσμα<sup>21</sup>. Η σύγχρονη χορήγηση 100-200 μg Βιταμίνης B12 πιστεύεται ότι προλαμβάνει την κατάθλιψη η οποία συνήθως συνοδεύει την ανωτέρω αντιανδρογόνο θεραπεία<sup>22</sup>.

Η χορήγηση σκευασμάτων οιστραδιόλης και οξεικής κυπροτερόδηνης σε χαμηλή περιεκτικότητα (π.χ. 2 mg) μπορεί να βοηθήσει στον συνυπάρχοντα δασυτριχισμό, αλλ' όχι στην ΑΓΑ<sup>14</sup>. Η σπιρονολακτόνη δρα στους υποδοχείς και μειώνει τα επίπεδα

**Πίνακας 1.** Διαφοροδιαγνωστικά κριτήρια μεταξύ της χρόνιας τελογενούς και ανδρογενετικής αλωπεκίας στη γυναίκα

| Χρόνια Τελογενής          | Ανδρογενετική                             |
|---------------------------|---|
| Ογκος μαλλών              | Μειωμένη ουρά (Pony)                      |
| Διάκενα στο κτένισμα      | Αμετάβλητη                                |
| Πυκνότητα τριχών          | Φυσιολογική                               |
| Μετωπιαία γραμμή          | Κοντή, μη χνοώδης τρίχα (μετωποκροταφική) |
| Συχνότητα χνοώδους τρίχας | Αμετάβλητη                                |
| Τελογενείς                | Αυξημένος αριθμός                         |

της 17β-υδροξυλάσης και δεσμολάσης, τα οποία χρειάζονται για τη σύνθεση των ανδρογόνων. Εχει προταθεί η χορήγηση 200 mg/ημ και έχει αναφερθεί καθυστέρηση της εξέλιξης της ΑΓΑ<sup>23</sup>. Οι περισσότεροι ωστόσο συγγραφείς προτιμούν την οξεική κυπροτερόνη από τη σπιρονολακτόνη<sup>14</sup>. Η φλουταμίδη, όπως και η σπιρονολακτόνη, είναι περισσότερο δραστική στο δασυτριχισμό και τη σηματοδόροια παρά στην ΑΓΑ<sup>24</sup>. Εχει επίσης χρησιμοποιηθεί και ως τοπικό διάλυμα 5%<sup>2</sup>. Ενα άλλο τοπικό αντιανδρογόνο το οποίο έχει δοθεί σε πειραματόζωα με ελπιδοφόρα αποτελέσματα είναι το RU 58841<sup>14</sup>.

Η φιναστερίδη είναι ένα 4-αζαστεροειδικό παράγωγο το οποίο ανταγωνιστικά σταματά τη δράση του ισοενζύμου 2 της 5 α-αναγωγάσης, οδηγώντας στη μείωση των επιτέδων της διϋδροτεστοσερόνης στο δέρμα του τριχωτού και στον ορο<sup>25</sup>. Σε διπλές, τυφλές ελεγμένες μελέτες έχει αποδειχθεί δραστική στη διακοπή της επέκτασης της ΑΓΑ του άνδρα με μετωποκραφική ή βρεγματική εντόπιση<sup>26</sup>. Η δόση 1 mg/kg/ημ. προσφέρει βελτίωση η οποία γίνεται εμφανής στους 3-6 μήνες και αφορά στο 50% των ασθενών μετά 1 έτος και 68% μετά 2 έτη χορήγησης<sup>12</sup>. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρούνται στο 2% των ασθενών, περιλαμβάνουν μειωμένη libido, διαταραχή στύσης και μείωση του σπερματικού όγκου. Παρατηρούνται όμως ελάχιστα συχνότερα από την ομάδα ελέγχου και οπωσδήποτε εξαφανίζονται με τη διακοπή ή ακόμη και τη συνέχιση του φαρμάκου<sup>12,26</sup>.

Ο τρόπος δράσης της μινοξιδίλης ερευνάται ακόμη. In vitro στις καλλιέργειες, αυξάνει τον χρόνο επιβίωσης επιβραδύνοντας τη γήρανση των ανθρώπινων κερατινοκυττάρων<sup>27</sup>. Επίσης προάγει την αγγειογένεση των δερματικών θηλών, παρότι η αγγειοδιαστολή δεν φαίνεται να επηρεάζει την αύξηση της τρίχας<sup>11</sup>. Πλέον πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι αυξάνει τη δραστηριότητα της 17β-υδροξυστεροειδικής δεϋδρογενάσης και της 5α-αναγωγάσης στις καλλιέργειες των κυττάρων των ανθρώπινων τριχικών θυλάκων των αλωπεκιασικών θέσεων της κεφαλής<sup>28</sup>, εύρημα αξιολογήσιμο στο πλαίσιο των αναφερθέντων ήδη στην παθογένεια της ΑΓΑ.

Η μινοξιδίλη είναι δραστική όταν χρησιμοποιείται στη διάχυτη ΑΓΑ των ανδρών (τύπος Ludwig), όπου θεωρείται ότι έχει ευεργετική δράση στους "κενούς", σε ύπνωση θυλάκους<sup>14</sup>. Εφαρμόζεται σε ποσότητα 1 ml δύο φορές τη μέρα, με ιδιαίτερη ένδειξη στη βρεγματική αλωπεκία, όταν αυτή έχει διάμετρο μικρότερο των 10 cm (στάδιο

IV κατά Hamilton) και διάρκεια νόσου μικρότερη των 5 ετών<sup>12</sup>. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την αλλεργική εξ επαφής δερματίτιδα και την τοπική ή απομακρυσμένη υπερτρίχωση, η οποία είναι αναστρέψιμη και παρατηρείται συνήθως με την πυκνότητα 5%<sup>29</sup>. Στις γυναίκες έχει επιτραπεί μόνον η πυκνότητα 2%. Τα αποτελέσματα είναι εμφανή μετά 6 μήνες και κοσμητικά αποδεκτά στο 40-60% των ασθενών μετά ένα έτος. Εξαφανίζονται όμως στους 6 μήνες που ακολουθούν τη διακοπή του φαρμάκου<sup>30</sup>. Ο συνδυασμός μινοξιδίλης και τρετινοΐνης 0,025%, η οποία ρυθμίζει την αύξηση και διαφοροποιήση των επιθηλιακών κυττάρων, θα μπορούσε να βοηθήσει περισσότερο εφ' όσον υπήρχε η δυνατότητα συσκευασίας σε ένα προϊόν και η αποφυγή του ερεθισμού από την τρετινοΐνη<sup>11</sup>. Ο συνδυασμός φιναστερίδης-μινοξιδίλης έχει δειχεί δραστική συνέργεια στα πειραματόζωα, αλλά δεν έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στους ανθρώπους<sup>12</sup>.

Όλες οι μέθοδοι συντηρητικής αντιμετώπισης που έχουν περιγραφεί έχουν παροδικό αποτέλεσμα διότι η ΑΓΑ επανεμφανίζεται με τη διακοπή τους. Οταν η αλωπεκία είναι σε προχωρημένο στάδιο (τύπος VI και VII κατά Hamilton) και στις περιπτώσεις όπου η συντηρητική αγωγή αποτυγχάνει, η χειρουργική αντιμετώπιση είναι η καλύτερη επιλογή<sup>12</sup>. Αυτή όμως δεν ενδείκνυται στους νεαρούς ασθενείς με πρώιμη ΑΓΑ η οποία μπορεί να εξελιχθεί και μετά τη χειρουργική αντιμετώπιση<sup>11</sup>. Πάντως, την τελευταία μπορεί να ακολουθήσει η συντηρητική αγωγή για τη διατήρηση και βελτίωση των αποτελεσμάτων. Η μεταμόσχευση των τριχών με μινι/μικρο αυτομοσχεύματα<sup>31</sup> και μια σειρά νεότερων τεχνικών όπως του Strip Harvesting, όπου χρησιμοποιούνται πολλαπλές λεπτίδες, δίδουν κοσμητικά αποτελέσματα υψηλής ποιότητας<sup>32</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα τελευταία 60 έτη έχει προωθηθεί η έρευνα σχετικά με την παθογένεια της ΑΓΑ και τη σημασία των ανδρογόνων. Πλέον πρόσφατα, έγινε προσπάθεια καθορισμού των γενετικών παραγόντων που ευθύνονται γι' αυτήν. Έτσι, ερευνήθηκαν τα γονίδια τα οποία κωδικοποιούν την έκφραση του mRNA της 5α-αναγωγάσης ή των υποδοχέων των ανδρογόνων<sup>33</sup>, ο ρόλος των οποίων στην εκδήλωση της ΑΓΑ είναι γνωστός. Στο θέμα της αντιμετώπισης της νόσου έχουν συγκεκριμενοποιηθεί οι κυριαρχείς επιλογές: Για τη γυναίκα προτείνεται τοπικά η μινοξιδίλη 2% και συστηματικά η οξεική κυ-

προτερόνη με εθινυλοιστραδιόλη, ιδιαίτερα όταν υπάρχει υπερανδρογοναιμία. Στον άνδρα προτιμάται η μινοξιδίλη 5% και η φιναστερίδη, η οποία σε εξαιρετικές περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στη μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα. Ο τομέας στον οποίο πρέπει να ευαισθητοποιηθεί ο ιατρικός κόσμος αφορά στην ποιότητα ζωής των πασχόντων από ΑΓΑ. Οι γυναίκες συνήθως παραπονούνται ότι τα προβλήματα με τα μαλλιά τους δεν αντιμετωπίζονται με τη δέουσα προσοχή και συβαρότητα από τους ιατρούς. Ισως αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο οι 3 στις 4 δεν ξητούν ειδική δερματολογική βοήθεια και συνεχίζουν να επισκέπτονται στο ίδιο ποσοστό τους δερματολόγους ιατρούς, τους γενικούς ιατρούς, τους κομμωτές και ακόμη συχνότερα τους φαρμακοποιούς<sup>14</sup>.

## ABSTRACT

**Chaidemenos G.Ch, Chrysomallis F. Androgenetic alopecia.** Hell Iat 2000, 66: 220 - 226.

Androgenetic alopecia is the commonest form of hair loss in human. Its pathophysiology has been mostly clarified. Genetic factors permit the development of a hair environment that is rich in powerful androgens. The subsequent increase of the mitoses of keratinocytes lead to an imperfect differentiation and a short life span of the hairs. Newer treatment modalities consisting of true antiandrogens, such as cyproterone acetate, flutamide and spironolactone, for women and 5-a reductase inhibitors, such as finasteride, for men have been used with success. Topical drugs with as yet unknown mode of action, such as Minoxidil, are also beneficial. However, these favorable effects are temporary. Surgical techniques and Laser procedures are impressive and promising.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cash TF. The psychosocial consequences of androgenetic alopecia: a review of the research literature. Br J Dermatol 1999, 141: 398-405.
2. Rongioletti F, Guerrera M, Rebora A. Physiopathologie de l'alopecie androgenetique. Ann Dermatol Venereol 1998, 125: 833-7.
3. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man: types and incidence. Ann NY Acad Sci 1951, 53: 708-28.
4. Norwood OT. Male pattern baldness: classification and incidence. South Med J 1975, 68: 1359-65.
5. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) arising in the female sex. Br J Dermatol 1977, 97: 249-256.
6. Hamilton JB. Male hormone stimulation is prerequisite and an incitement in common baldness. Am J Anat 1942, 71: 451.
7. Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5a-reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. Science 1974, 186: 1213-5.
8. Crovato F, Moretti G, Bertamino R. 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases in hair follicles of normal and bald scalp: a histochemical study. J Invest Dermatol 1973, 60: 126-133.
9. Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5a-reductase type I and II, aromatase and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. J Invest Dermatol 1997, 109: 296-300.
10. Koessler A, Grosshans E, Chartier C. La papille pilaire, le fibroblaste papillaire et leur pathologie. Ann Dermatol Venereol 1993, 120: 489-96.
11. Tosti A, Camacho-Martinez F, Dawber R. Management of androgenetic alopecia. JEADV 1999, 12: 205-14.
12. Tosti A, Piraccini BM. Androgenetic alopecia. Int J Dermatol 1999, 38 (Suppl.1): 1-7.
13. Whiting DA. Chronic telogen effluvium. Dermatol Clin 1996, 14: 723-731.
14. Van Neste DJJ, Rushton DH. Hair problems in women. Clin Dermatol 1997, 15: 113-25.
15. Futterweit W, Dunaif A, Yeh H-C, et al. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. J Am Acad Dermatol 1988, 19: 831-6.
16. Faure M, Drapier-Faure E. La prise en charge des hyperandrogenies. Ann Dermatol Venereol 1998, 125: 533-40.
17. Schmutz JL, Barbaud A, Trechot Ph. Alopecies iatrogeniques. Ann Dermatol Venereol 125: 377.
18. Trakimas CA, Sperling LC. Temporal triangular alopecia acquired in adulthood. J Am Acad Dermatol 1999, 40: 842-4.
19. Rietschel RL. A simplified approach to the diagnosis of alopecia. Dermatol Clin 1996, 14: 691-5.
20. Sinclair R. Diffuse hair loss. Int J Dermatol 1999, 38 (Suppl.1): 8-18.
21. Rushton DH, Ramsay ID. The importance of adequate serum ferritin levels in cyproterone acetate and ethynodiol therapy in women with diffuse androgen-dependent alopecia. Clin Endocrinol 1992, 36: 421-7.
22. Ramsay ID, Rushton DH. Reduced serum vitamin B12 levels during oral cyproterone-acetate and ethinyl-oestradiol therapy in women with diffuse androgen-dependent alopecia. Clin Exp Dermatol 1990, 15: 277-81.
23. Burke B, Cunliffe W. Oral spironolactone therapy for female patients with acne, hirsutism and androgenetic alopecia. Br J Dermatol 1985, 112: 124-5.
24. Mortimer CH, Rushton H, James KC. Effective medical treatment for common baldness in women. Clin Exp Dermatol 1984, 9: 342-50.
25. Drake I, Hordinsky M, Fiedler V, et al. The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in

- men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41: 550-4.
26. Leyden J, Dunlap F, Miller B, et al. Finasteride in the treatment of men with frontal male pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40: 930-937.
  27. Baden HP, Kubilus J. Effect of minoxidil on cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1983, 81: 558-560.
  28. Sato T, Tadokoro T, Sonoda T, Asada Y, Itami S, Takayasu S. Minoxidil increases 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and 5 alpha-reductase activity of cultured human dermal papilla cells from balding scalp. *J Dermatol Sci* 1999, 19: 123-5.
  29. Peluso AM, Misciali C, Vincenzi C, et al. Diffuse hypertrichosis during treatment with 5% topical minoxidil. *Br J Dermatol* 1997, 136: 118-20.
  30. Price VH, Menefee E, Strauss PC. Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia, after application of 5% and 2% topical minoxidil, placebo, or no treatment. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41: 717-21.
  31. Barrera A. Micrograft and minigraft megasession hair transplantation results after a single session. *Plast Reconstr Surg* 1997, 100: 1524-30.
  32. Griffin EI. Hair transplantation. The fourth decade. *Dermatol Clin* 1995, 13: 363-387.
  33. Carey A, Waterworth D, Patel K, White D, Little J, Novelli P, et al. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum Mol Genet* 1994, 3: 1873-6.

*Αλληλογραφία:*

Γ. Χαϊδεμένος  
Νοσοκομείο Αφροδισίων  
και Δερματικών Νόσων

Χαλκιδικής 51,  
54644 – Θεσ/νίκη

*Corresponding author:*

G. Chaidemenos  
Hospital of Venereal and  
Skin Diseases  
51 Halkidikis Str.  
546 44 – Thessaloniki,  
Greece

## Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Βασιλεία Γαρυπίδου

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Με τον όρο Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα (ΜΔΣ) περιγράφεται ετερογενής ομάδα κλωνικών διαταραχών του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου (stem cell), πρωτοπαθών και δευτεροπαθών, με αυξανόμενη πιθανότητα συχνότητα τα τελευταία χρόνια, που προσβάλλει κυρίως άτομα μεγάλης ηλικίας. Τα ΜΔΣ χαρακτηρίζονται από κυτταροβριθή ή και υπερπλαστικό μυελό των οστών και κυτταροπενίες στο περιφερικό αίμα με αποτέλεσμα αναιμία, λοιμώξεις ή αιμορραγίες. Στην παθογένεση της "μη αποδοτικής" αυτής αιμοποιήσης φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο παίζει ο μηχανισμός της απόπτωσης. Πολλές από τις καταστάσεις αυτές εξελίσσονται τελικά σε Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία (ΟΜΛ), ενώ η επιβίωση ποικίλλει από κάτω από 1 μέχρι πολύ πάνω από 5 έτη. Περιγράφονται τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά του συνδρόμου που είναι βασικά για τη διάγνωση και η κατάταξη FAB σε πέντε υποομάδες: την ανθεκτική αναιμία (RA), την ανθεκτική αναιμία με σιδηροβιλάστες (RARS), τη χρονία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (CMML), την ανθεκτική αναιμία με αυξημένο ποσοστό βλαστών (RAEB) και την ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε με-

τατροπή (RAEBT). Η κατάταξη FAB παρ' ότι έτυχε ευρείας αποδοχής και βοήθησε σημαντικά στη μελέτη των ΜΔΣ φαίνεται ότι δεν καλύπτει πλήρως το φάσμα των διαταραχών που ολοένα διευρύνεται και χρήζει αναθεώρησης σε ορισμένα σημεία της. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στα ευρήματα της κυτταρογεννητικής ανάλυσης που μαζί με το ποσοστό των βλαστών του μυελού και τον αριθμό των κυτταροπενιών αποτελούν τα βασικά προγνωστικά κριτήρια σύμφωνα με το διεθνές προγνωστικό σύστημα βαθμολόγησης για τα ΜΔΣ. Οι θεραπευτικές επιλογές ποικίλλουν από καμμία θεραπεία μέχρι τη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Χημειοθεραπεία τύπου ΟΜΛ, χαμηλή δόση χημειοθεραπείας, υποστήριξη μόνο με μεταγγίσεις, αυξητικοί παράγοντες, κυτταροκίνες, διαφοροποιητικοί και αντιαποπτωτικοί παράγοντες αλλά και γονιδιακή θεραπεία περιλαμβάνονται στο ευρύ φάσμα των δοκιμασμένων ή υπό μελέτη σχημάτων αντιμετώπισης. Η επιτυχία τους θα εξαρτηθεί σε μεγάλο βαθμό από την επιλογή για κάθε υποομάδα εκείνης της αγωγής που θα αποδοσει τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα.

Ελλην Iatpr 2000, 66: 227-236.

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα αποτελούν ετερογενή ομάδα κλωνικών διαταραχών των αρχεγόνων αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων (stem cells), που χαρακτηρίζονται από υπερκυτταρικό μυελό με περιφερική κυτταροπενία και βρίσκονται σε στενή συσχέτιση με άλλες κλωνικές νόσους του μυελού όπως οι λευχαιμίες και τα μυελοπαραγωγά σύνδρομα. Η πρώτη αναφορά σε δύο βασικές υποκατηγορίες αυτού του συνδρόμου έγινε στις αρχές της δεκαετίας του 70 όταν μία ομάδα από ειδικούς (French American British working group) καθόρισε την κατάταξη των οξειών λευχαιμιών<sup>1</sup>. Οι ίδιοι

ερευνητές πρότειναν το 1982 την κατάταξη σε μία ομάδα όλων εκείνων των διαταραχών που παρουσιάζουν μυελό που θυμίζει οξεία λευχαιμία (ΟΛ) χωρίς όμως το απαιτούμενο υψηλό (> 30%) ποσοστό βλαστών και παράλληλα μεταβολές στην ωρίμανση των τριών μυελικών σειρών – ερυθρός, μυελικής, μεγακαρούονταρικής – που καταλήγουν σε κυτταροπενίες στο περιφερικό αίμα<sup>2</sup>. Ο όρος μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) που χρησιμοποιήθηκε υποδηλώνει κοινό παθογενετικό μηχανισμό με βλάβη σε ένα αρχεγόνο κύτταρο. Η εξέλιξη όμως των διαταραχών μπορεί να ποικίλλει ευρέως·

κάποιες απ' αυτές θα εξελιχθούν πολύ σύντομα σε οξεία λευχαιμία ενώ άλλες δεν θα μετατραπούν ποτέ. Τέτοιες καταστάσεις αναφέρονταν μέχρι τότε στη βιβλιογραφία με ποικίλες ονομασίες όπως σιδηροβλαστική αναιμία, ανθεκτική αναιμία, δυσμυελοποιητική αναιμία, προλευχαιμία, υποξεία ολιγοβλαστική ή έρουσα λευχαιμία.

Κοινά χαρακτηριστικά των ΜΔΣ είναι ο κυτταροβριθής ή και υπερόπλαστικός δυσπλαστικός μυελός με περιφερικές κυτταροπενίες σε τουλάχιστον δύο από τις τρείς σειρές των κυττάρων του αίματος<sup>3</sup>. Η απαραίτητη για τη διάγνωση δυσποίηση θεωρείται αποτέλεσμα της κλωνικής επέκτασης του παθολογικού stem cell, η βλάβη του οποίου οδηγεί σε ανώμαλη διαφοροποιητική διαδικασία. Το παραδόξο αυτό του υπερκυτταρικού μυελού με κυτταροπενία στην περιφέρεια η “μη αποδοτική αιμοποίηση” όπως λέγεται έχει αρχίσει να ερμηνεύεται τελευταίως με διαταραχές στο μηχανισμό της “απόπτωσης”. Η απόπτωση ή προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος αποτελεί μία μορφή κυτταρικού θανάτου που στην αιμοποίηση ενοχοποιείται για τη φυσιολογική απομάκρυνση των τελικά διαφοροποιημένων αιμοποιητικών κυττάρων, αλλά και για παθολογικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από εκτεταμένη μη αποδοτική αιμοποίηση. Φαίνεται ότι βιολογικά τα ΜΔΣ προκύπτουν από το συνδυασμό αυξημένου πολλαπλασιασμού και επιταχυνόμενης απόπτωσης<sup>4,5</sup>.

### ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Τα ΜΔΣ είναι βασικά νόσος των ηλικιωμένων. Αν και η ακριβής συχνότητα είναι δύσκολο να υπολογισθεί, είναι σαφώς συχνότερα της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ) και υπολογίζονται περίπου σε 6-10 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ανά έτος. Είναι συχνότερα σε άτομα άνω των 60 ετών, ενώ δεκαπλασιάζεται η συχνότητα τους σε άτομα > 80 ετών<sup>6</sup>. Η επίπτωση σε διάφορες περιοχές του πλανήτη δεν φαίνεται να έχει σημαντικές διαφορές. Η εντύπωση ότι τα τελευταία χρόνια η συχνότητά τους αυξάνει φαίνεται να εκφράζει την πραγματικότητα, παρ' ότι παράγοντες όπως η αύξηση του μέσου όρου ηλικίας, η ευκολότερη διάγνωση άλλα και η αύξηση του πληθυσμού που εκτίθεται σε τοξικούς παραγόντες (π.χ. χημειοθεραπεία), δεν μπορεί να αγνοηθεί και σίγουρα συμβάλλει σ' αυτή.

Όπως και η ΟΜΛ τα ΜΔΣ μπορεί να υπάρχουν ως πρωτοπαθή ή de novo, που είναι και τα συχνότερα, ή ως δευτεροπαθή ή μετά θεραπεία

(χημειοθεραπεία ή / και ακτινοθεραπεία). Η μόνη αιτιολογική συσχέτιση για τα πρωτοπαθή ΜΔΣ έγινε με το βενζένιο (όπως βέβαια συμβαίνει και με την ΟΜΛ), ενώ συσχέτιση με κάπνισμα ή άλλους βλαπτικούς παραγόντες δεν έχει αποδειχθεί<sup>7</sup>. Τα δευτεροπαθή ΜΔΣ κατατάσσονται σε δύο υποκατηγορίες. Αυτά που αναπτύσσονται αργά (5-15 έτη) μετά από έκθεση σε αλκυλωτικούς παράγοντες (μεχλωρεθαμίνη, προκαρβαζίνη, μελφαλάνη, κυκλοφωσφαμίδη) και εκείνα που εμφανίζονται πολύ πιο σύντομα συνήθως μετά από έκθεση σε αναστολές της τοποϊσομεράσης II (ετοποσίδη, ανθρακυλίνες, πλατίνα). Και οι δύο υποομάδες χαρακτηρίζονται από δυσπλασία και των τριών σειρών, συχνά ίνωση του μυελού και γρήγορη εξελιξη σε ΟΜΛ<sup>8,9</sup>.

### ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΩΝ ΜΔΣ

Απαραίτητη προϋπόθεση για τη διάγνωση ΜΔΣ είναι η παρουσία στο 10% τουλάχιστον των κυττάρων της εξεταζόμενης σειράς των χαρακτηριστικών δυσπλαστικών κυτταρομορφολογικών στοιχείων που εκφράζουν τη διαταραχή της ωρίμανσης και της διαφοροποίησης<sup>2</sup>. Τέτοια στοιχεία του αίματος που οδηγούν τη διαγνωστική σκέψη σε ΜΔΣ είναι: Για την ευθρά σειρά μακροκυττάρωση, βασεόφιλη στιξη, ποικιλοκυττάρωση στο περιφερικό αίμα και μεγαλοβλάστωση (αναντιστοιχία ωρίμανσης πυρήνα - πρωτοπλάσματος), μιτώσεις, ενδοπυρηνικές γέφυρες, περίεργα σχήματα ερυθροβλαστών ή δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες στο μυελό. Για τη μυελική σειρά ελαττωμένη κοκκίωση του κυτταροπλάσματος και ελαττωμένη λόβωση του πυρήνα (ψευδό Pelget-Huet ανωμαλία) στο περιφερικό αίμα, ελαττωμένη ή και καθόλου κοκκίωση στο μυελό μαζί με υπολόβωση και στροφή προς τα αριστερά και ποικίλου βαθμού αύξηση των βλαστών. Πολύ σπανιότερα παρατηρείται αυξημένη κοκκίωση κυτταροπλάσματος με μεγάλα κοκκία. Για τη μεγακαρυοκυτταρική σειρά μεγάλα ή γιγαντιαία αιμοπετάλια στο περιφερικό, μικρομεγακαρυοκύτταρα, μονοπόρηγνα ή με μικρούς πολλαπλούς πυρήνες μεγακαρυοκύτταρα στο μυελό.

Η κατάταξη της ομάδας FAB διαιρεί τα ΜΔΣ σε πέντε υποκατηγορίες σύμφωνα με το ποσοστό των βλαστών, την παρουσία των δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών, την παρουσία μονοκυττάρων και τη βαρύτητα της δυσπλασίας<sup>2</sup>. Τα βασικά χαρακτηριστικά των πέντε υποκατηγοριών κατά FAB φαίνονται στον πίνακα 1<sup>2,3</sup>. Ήδη με την κατάταξη αυτή διακρίνονται τα καλής πρόγνωσης ΜΔΣ (RA και

**Πίνακας 1.** Χαρακτηριστικά των κατηγοριών της FAB ταξινόμησης των ΜΔΣ

| Κατηγορία   | Περιφερικό αίμα  | Μυελός των οστών                       |
|---|--|--|
| Ανθεκτική αναιμία (RA)                                      | Βλάστες < 1%   | Βλάστες < 5%                           |
| Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RARS)    | Βλάστες < 1%   | Βλάστες < 5%<br>Σιδηροβλάστες<br>> 15% |
| Χρονία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (CMML)                  | Βλάστες < 5%<br>Μονοκύτταρα<br>> 1X 10 <sup>9</sup> /L | Βλάστες < 5-20%<br>+ προμονοπύρηνα     |
| Ανθεκτική αναιμία με περίσεια βλαστών (RAEB)                | Βλάστες < 5%   | Βλάστες 5-20%                          |
| Ανθεκτική αναιμία με περίσεια βλαστών σε μετατροπή (RAEB-T) | Βλάστες > 5%   | Βλάστες 20-30%                         |

**Πίνακας 2.** Κατάταξη FAB των ΜΔΣ. Επίπτωση και μετατροπή σε ΟΜΛ

| Κατηγορία FAB          | Συχνότητα % | Μετατροπή σε ΟΜΛ % | Επιβίωση (έτη) Διακύμανση | Μέση |
|------------------------|-------------|--------------------|---------------------------|------|
| <b>Καλής πρόγνωσης</b> |             |                    |                           |      |
| RA                     | 15-30       | 10                 | 2-5                       | 4    |
| RARS                   | 10-15       | 5                  | 3-10                      | 4    |
| <b>Κακής πρόγνωσης</b> |             |                    |                           |      |
| CMML                   | 10-20       | 15                 | 1-5                       | 2    |
| RAEB                   | 25-30       | 45                 | 0,5-2                     | 1,5  |
| RAEB-T                 | 20-30       | 60                 | < 1                       | 0,5  |

RARS) με μέση επιβίωση περί τα 5-6 έτη και τα κακής πρόγνωσης (CMML, RAEB, RAEBT) με μέση επιβίωση < 1 έτος. Αναλυτικότερα η συχνότητα, η επιβίωση και η μετατροπή σε ΟΜΛ στις διάφορες κατά FAB υποκατηγορίες των ΜΔΣ φαίνονται στον πίνακα 2<sup>2,3</sup>.

### ΣΧΟΛΙΑ – ΚΡΙΤΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ FAB

Η ταξινόμηση των ΜΔΣ σύμφωνα με τα κριτήρια της ομάδας FAB έχει τύχει γενικής αποδοχής και βρέθηκε στην εφαρμογή της εύκολη και αναπαραγώγιμη σε μεγάλες σειρές ασθενών, των οποίων διευκόλυνε σημαντικά τη μελέτη. Παρ' όλα αυτά φάνηκε ότι υπάρχουν περιπτώσεις όπου τα αιματολογικά χαρακτηριστικά δεν αντιστοιχούν με ακριβεία στους ορισμούς των υποομάδων και έτσι η ένταξη σε κάποια απ' αυτές είναι προβληματική. Τέτοιες είναι οι περιπτώσεις με χαρακτηριστική δυσπλαστική εμφάνιση αλλά με υποπλαστικό μυελό ή με ίνωση του μυελού. Περιπτώσεις εξάλλου με μόνο θρομβοπενία και λευκοπενία, χωρίς αναιμία, θα έπρεπε σύμφωνα με τη FAB να τις χαρακτηρίσουμε ως ανθεκτικές “αναιμίες”. Και βέβαια μεγάλη συζήτηση έχει γίνει για τη

χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία, η οποία μόνη μεταξύ των πέντε υποκατηγοριών κρατά τον όρο λευχαιμία στην ονοματολογία της, και η οποία μερικές φορές δύσκολα διακρίνεται από λευχαιμικές ή παραγωγικές διαταραχές του μυελού όπως π.χ. η άτυπη χρονία μυελογενής λευχαιμία ενώ συχνά απαυτεί και ανάλογη θεραπεία<sup>10</sup>. Τέλος από την επεξεργασία των υποομάδων φάνηκε ότι περιστατικά που χαρακτηρίζονται ως RAEB εφ' όσον έχουν βλάστες > 10% συμπεριφέρονται ουσιαστικά ως RAEBT. Αφού έχει αποδειχθεί ότι το ποσοστό των βλαστών του μυελού αποτελεί βασικό παράγοντα για την πρόγνωση προτείνεται πλέον και από μέλη της ομάδας FAB, το ποσοστό των βλαστών για τη RAEBT να είναι 11-30% και όχι 20-30%, όπως είχε αρχικά ορισθεί<sup>11</sup>. Δέκα εννιά ιδιαίτεροι τύποι ΜΔΣ που δεν κατατάσσονται στη FAB έχουν περιγραφεί τα τελευταία χρόνια.

### ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ – ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά πέραν των συνεπειών της κυτταροπενίας ή ειδικά αντικειμενικά ευρήματα δεν υπάρχουν στα ΜΔΣ. Οι

ασθενείς εμφανίζουν αναιμικά συμπτώματα, ευπάθεια σε λοιμώξεις ή αιμορραγικές εκδηλώσεις ανάλογα με την υπάρχουσα κυτταροπενία και τη βαρύτητά της. Η διάγνωση των ΜΔΣ στηρίζεται κατ' αρχήν στην εξέταση ρουτίνας του περιφερικού αίματος όπου το έμπειρο μάτι θα διακρίνει τα δυσπλαστικά χαρακτηριστικά σε μιά κυτταροπενία. Η εξέταση του μυελού των οστών με μυελόγραμμα και, ει δυνατόν, κυτταρογενετική ανάλυση θα ολοκληρώσει ή θα επιβεβαιώσει τη διάγνωση. Στην οστομυελική βιοψία η ανώμαλη τοπογραφία των αώρων προδρομικών κυττάρων (ALIP) ενισχύει επίσης τη διάγνωση των ΜΔΣ και έχει πιθανόν και προγνωστική σημασία<sup>12</sup>. Σπάνια, σε ιδιαίτερα ελαφρές περιπτώσεις με ήπια δυσπλασία και χαμηλό ποσοστό βλαστών στο μυελό, θα χρειασθεί εφ' όσον υπάρχει δυνατότητα να επιβεβαιωθεί η διάγνωση με ιδιαίτερες τεχνικές όπως οι κυτταρικές καλλιέργειες, όπου η *in vitro* ανάπτυξη αποικιών BFU-E και CFU-GM είναι ελαττωμένη ή με την απόδειξη κλωνικής αιμοποίησης που μπορεί να γίνει με φυλοσύνδετη πολυμορφική ανάλυση (RFLP), κυτταρογενετική ανάλυση απλή ή *in situ* υβριδισμό (FISH), η ακόμα και με την ανίχνευση μεταλλάξεων ογκογονιδίων που συνδέθηκαν με τα ΜΔΣ (π.χ. της ομάδας RAS).

Η συνήθης διαγνωστική διαδικασία περιγράφεται σχηματικά στον πίνακα 3.

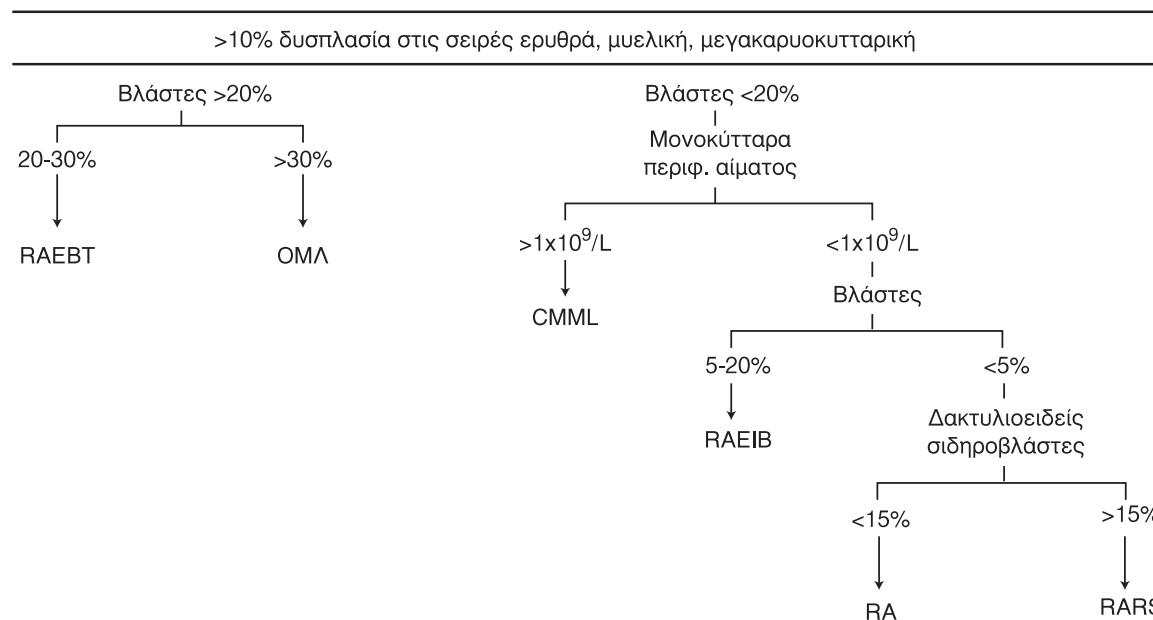
### ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Ιδιαίτερη σημασία για τη διάγνωση αλλά κυρίως την πρόγνωση των ΜΔΣ έχουν τα ευρήματα της κυτταρογενετικής ανάλυσης του μυελού.

Κλωνικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες παρατηρούνται στο μυελό των οστών στο 60-65% των de novo και το 80-90% των δευτεροπαθών μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων. Καμμία από αυτές δεν είναι ειδική των ΜΔΣ αλλά έχουν αναγνωρισθεί και σε άλλες μυελοειδείς διαταραχές. Αντίθετα οιμένες χαρακτηριστικές ανωμαλίες, κυρίως μεταθέσεις, τυπικές της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ) και των μυελοπαραγωγών συνδρόμων όπως οι t (9;22), t (15;17), t (8;21), inv (16), δεν παρατηρούνται καθόλου στα ΜΔΣ. Οι συχνότερες κυτταρογενετικές διαταραχές στα ΜΔΣ περιλαμβάνουν κυρίως χρωμοσωμικές ελλείψεις, ολικές ή μερικές, σχετικά συχνά επιπλέον χρωμοσώματα ή τιμήματα χρωμοσωμάτων και σπάνια μεταθέσεις<sup>13,14</sup>.

Περίπου το 50% των χρωμοσωμικών ανωμαλιών στα ΜΔΣ αφορούν απώλεια χρωμοσωμικού υλικού. Συχνότερη μερική έλλειψη είναι η έλλειψη 5q (del 5q) και κατόπιν οι del 20q, del 11q, del 7q, del 12p και σπανιότερα η del 13q. Οι ελλείψεις αυτές είναι συχνότερα ενδιάμεσες παρά τελικές και παρότι το εύρος τους διαφέρει στις διάφορες περιπτώσεις, εν τούτοις ένα σταθερά ελλείπον τμήμα είναι κοινό για όλους τους ασθενείς με τη συγκε-

**Πίνακας 3.** MDS: Διάγνωση και καθορισμός υποκατηγορίας κατά FAB



κριμένη έλλειψη και εκεί βέβαια εστιάζονται οι προσπάθειες για εντόπιση τυχόν ογκοκαταστατικών γονιδίων. Οι ολικές ελλείψεις περιλαμβάνουν κυρίως τις ελλείψεις του 7 (-7) και κατόπιν του Y (-Y), ενώ άλλες ελλείψεις είναι σπανιότερες και συχνά συνδιάζονται με άλλες ανωμαλίες. Συχνότερη τρισωμία είναι η τρισωμία 8 (+8) και κατόπιν οι τρισωμίες 11 και 21<sup>15</sup>. Πολλαπλές χρωμοσωματικές ανωμαλίες, αυτές δηλαδή που αφορούν τουλάχιστον 3 χρωμοσώματα, παρατηρούνται στο 15-20% των πρωτοπαθών και το 50% των δευτεροπαθών ΜΔΣ. Ιδιαίτερα συχνή είναι η συμμετοχή σ' αυτές των χρωμοσωμάτων 7 και 5 (60 και 40% αντίστοιχα)<sup>13</sup>.

Το είδος και η συχνότητα των χρωμοσωματικών ανωμαλιών διαφέρει μεταξύ των υποκατηγοριών της ταξινόμησης FAB. Σε γενικές γραμμές οι χρωμοσωματικές ανωμαλίες είναι λιγότερες στη RA και RARS και περισσότερες στις RAEB και RAEBT. Στην RA επικρατούν οι del 5q και del 20q που συνδιάζονται με καλή πρόγνωση ενώ στη RARS είναι συχνές οι βλάβες του 11q, που σπάνια απαντώνται σε άλλα ΜΔΣ. Στη CMML βλάβη του 12p, και ιδιαίτερα η μετάθεση t (5;12) είναι χαρακτηριστικές, ενώ η del 5q εξαιρετικά σπάνια<sup>13</sup>.

Τέλος τα δευτεροπαθή (μετά χημειοθεραπεία ± ακτινοβολία) ΜΔΣ χαρακτηρίζονται από πολλαπλές ανωμαλίες (50%), έλλειψη του 7 (50%) ή del 5q (25%) και σπανιότερα από ελλείψεις ολικές ή μερικές του χρωμοσώματος 5. Συχνότερες, σε σχέση με τα πρωτοπαθή ΜΔΣ, είναι εδώ οι μεταθέσεις (15%) με συχνή συμμετοχή της μπάντας 11q<sup>23</sup>, και η εμπλοκή των χρωμοσωμάτων 17q, 21, 12p, 3q. Αλκυλιωτικά φάρμακα συνδέονται με κυρίως βλάβες του 5 και του 7 ενώ οι επιποδοφυλλοτοξίνες με βλάβες του 11q και του 21q<sup>13,15</sup>.

Αν και ο εντοπισμός υποτύπων με βάση μορφολογικές, κυτταρογενετικές και γονιδιακές βλάβες όπως διαμοφώθηκε σε άλλες αιματολογικές κακοίθειες δεν έχει ακόμη επιτευχθεί στα ΜΔΣ, εν τούτοις κάποιες ειδικές κυτταρογενετικές ανωμαλίες συνδιάζονται με συγκεκριμένα μορφολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά και με κάποια πιθανά υπεύθυνα για την παθογένεση γονίδια μερικές φορές. Η πιο χαρακτηριστική περίπτωση είναι αυτή του συνδρόμου 5q-. Η del 5q (ή 5q-) στα ΜΔΣ ανευρίσκεται κατά 50% ως μονήρης βλάβη και κατά 50% σε συνδυασμό με άλλα παθολογικά κυτταρογενετικά ευρήματα. Η del 5q (q13q33) ως μεμονωμένη βλάβη είναι συχνή σε γυναίκες με ΜΔΣ, συνδιάζεται κατά 75% με RA και χαρακτηρίζεται

από μακροκυττάρωση, ερυθροβλαστοπενία, φυσιολογικά ή αυξημένα αιμοπετάλια και υπολοβιωμένα μεγακαρυοκύτταρα. Οι ασθενείς έχουν ανάγκη συχνών μεταγγίσεων και πεθαίνουν συχνά από επιπλοκές της αιμοσιδήρωσης και όχι από μετατροπή σε ΟΜΛ που είναι σπάνια. Ο συνδυασμός αυτών των χαρακτηριστικών συνιστά το σύνδρομο 5q<sup>-16</sup>.

Η προγνωστική αξία της κυτταρογενετικής ανάλυσης στα MDS είναι σαφής από πολλές μελέτες στη βιβλιογραφία. Η παρούσια μιάς ή περισσότερων χρωμοσωματικών ανωμαλιών γενικά συνδιάζεται με χειρότερη πρόγνωση από ότι ο φυσιολογικός καρυούτυπος, με την εξαίρεση της del 5q όταν είναι μοναδική ανωμαλία και συνδυάζεται με χαμηλό ποσοστό βλαστών στο μυελό. Μεμονωμένη del 20q επίσης συνδυάζεται με καλή πρόγνωση, αν και υπάρχει και αντίθετη άποψη στη βιβλιογραφία. Από τις λοιπές μονήρεις βλάβες οι +8, iso (17p) και del 12p συνδυάζονται με φτωχότερη πρόγνωση, ενώ η πρόγνωση της -Y μοιάζει να είναι ανάλογη με αυτή του φυσιολογικού καρυούτυπου. Ιδιαίτερα κακή πρόγνωση έχουν οι πολλαπλές κυτταρογενετικές ανωμαλίες και οι ανωμαλίες του 7<sup>13</sup>.

Αν και οι “καλοήθεις” διαταραχές 5q- και 20q- είναι συχνές στη RA ενώ οι πολλαπλές ανωμαλίες στα RAEB και RAEBT ορισμένες μελέτες απέδειξαν και ανεξάρτητη από άλλες παραμέτρους προγνωστική αξία της κυτταρογενετικής ανάλυσης στα ΜΔΣ. Έτσι η RA και RARS με πολλαπλές χρωμοσωματικές ανωμαλίες έχουν σαφώς βαρύτερη πρόγνωση. Σίγουρα η προσθήκη των κυτταρογενετικών ευρημάτων στα διάφορα προγνωστικά συστήματα βαθμολόγησης που βασίζονται μόνο στο ποσοστό των βλαστών και τις κυτταροπενίες έχει βελτιώσει σημαντικά την προγνωστική τους αξία<sup>17,18</sup>.

Εκτός από τον αρχικό καρυούτυπο στη διάγνωση του ΜΔΣ η επανάληψη στην παρακολούθηση της νόσου μπορεί να δώσει επί πλέον πληροφορίες. Φυσιολογικός καρυούτυπος που μετατρέπεται σε παθολογικό προηγείται συνήθως της μετατροπής σε ΟΜΛ, ιδιαίτερα για τις RA και RARS. Η ανωμαλία -7 επίσης συνδυάστηκε με την πρόσδοτης νόσου, όπως προαναφέρθηκε<sup>13</sup>.

## ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Η μεγάλη ετερογένεια του συνδρόμου έκανε επιτακτική την ανάγκη για την αναγνώριση προγνωστικών δεικτών και συστημάτων με συνέπεια σχε-

δόν κάθε πόλη ή χώρα που συγκέντρωνε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών να αναπτύσσει ένα δικό της προγνωστικό σύστημα βαθμολόγησης<sup>19,20</sup>. Το διεθνές προγνωστικό σύστημα βαθμολόγησης προσπάθησε να βελτιώσει τα προηγούμενα και να καθορίσει μετά από ανάλυση 816 περιπτώσεων de novo ΜΔΣ τέσσερις ομάδες προγνωστικής σημασίας. Έτσι διακρίνονται οι χαμηλού, ενδιαμέσου I, ενδιαμέσου II και υψηλού κινδύνου κατηγορίες ΜΔΣ με βάση τα κυτταρογενετικά ευρήματα, το ποσοστό των βλαστών και τον αριθμό των κυτταροπενιών<sup>2</sup>. Η βαθμολόγηση, η επιβίωση και η μετατροπή σε ΟΜΛ με βάση αυτό το σύστημα φαίνονται στους πίνακες 4 και 5.

#### ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΔΣ

Αφού το 30% των συνόλου, το 50% των υψηλού κινδύνου και το 85-90% των δευτεροπαθών ΜΔΣ θα εξελιχθεί τελικά σε ΟΜΛ η οποία μάλιστα είναι ιδιαίτερα ανθεκτική στη θεραπεία, γίνεται σαφές ότι στόχος της αντιμετώπισης αυτών των ασθενών είναι όχι μόνο η βελτίωση των κυτταροπενιών, από τις οποίες προέρχονται βέβαια και οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου, αλλά επίσης η παρεμπόδιση της εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία. Οι θεραπευτικές επιλογές θα στηριχθούν κατ' αρχήν στην ηλικία του ασθενούς αφ' ενός και στο ποσοστό των βλαστών στο μυελό αφ' ετέρου· βάσει αυτών θα γίνει η επιλογή των ασθενών που θα υπο-

στηριχθούν μόνο και αυτών όπου θα επιχειρηθεί επίδραση στο παθολογικό stem cell είτε καταστροφική με χημειοθεραπεία (με ή χωρίς μεταμόσχευση μυελού των οστών) ή και με παράγοντες που διεγείρουν τη σωστή ανάπτυξη και διαφοροποίηση του<sup>7</sup> (Πίν. 6).

Για υψηλού κινδύνου ΜΔΣ μπορεί να χρησιμοποιηθεί χημειοθεραπεία τύπου ΟΜΛ εφ' όσον βοηθούν η ηλικία (< 70) και η καλή γενική κατάσταση του ασθενούς. Οι συνήθεις συνδυασμοί κυτταροστατικών π.χ. κυτταροβίνη με ανθρακικλίνες έχουν φτωχότερα αποτελέσματα στα ΜΔΣ από ότι στην ΟΜΛ<sup>22-24</sup>. Καλύτερη απάντηση στη χημειοθεραπεία έχουν τα de novo σε σχέση με τα δευτεροπαθή ΜΔΣ. Η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών είναι η μόνη σήμερα θεραπεία που δίνει μεγάλες πιθανότητες (40-70%) οριστικής απαλλαγής από τη νόσο<sup>25,26</sup>. Εν τούτοις οι υποψήφιοι ασθενείς είναι ελάχιστοι αν υπολογίσει κανείς ότι μόνο ένα 10% των συνόλου των ασθενών με ΜΔΣ είναι < 55 ετών και μπορούν να υποβληθούν σε μεταμόσχευση και γι αυτούς, εφ' όσον βέβαια ανήκουν σε κατηγορία υψηλού κινδύνου, θα πρέπει να ευρεθούν συμβατοί δότες μυελού. Για νέα άτομα με καλής σχετικά πρόγνωσης ΜΔΣ το δίλημα μεταμόσχευσης ή συντηρητική αντιμετώπιση είναι τεράστιο αφού η μεταμόσχευση που προσφέρει την προοπτική της ίασης δεν είναι εν τούτοις άμοιρη άμεσων και βαρειών επιπλοκών σε μία κατάσταση όπου η συντηρητι-

**Πίνακας 4.** Διεθνές προγνωστικό σύστημα βαθμολόγησης (IPSS) για ΜΔΣ. Κριτήρια και βαθμολόγηση για την κατάσταση

| Προγνωστική παράμετρος | 0                      | 0,5                         | 1               | 1,5   | 2,0   |
|------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------|-------|-------|
| Βλάστες Μυελού (%)     | <5                     | 5-10                        | –               | 11-20 | 21-30 |
| Καρυότυπος*            | καλής πρόγνωσης<br>0/1 | Ενδιάμεσης πρόγνωσης<br>2/3 | Κακής πρόγνωσης |       |       |
| Κυτταροπενίες          |                        |                             |                 |       |       |

\*Καρυότυπος καλής πρόγνωσης:

Φυσιολογικός, 5q-, -Y, 20q-.

Καρυότυπος κακής πρόγνωσης:

Πολλαπλές (> 3) χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ή ανωμαλίες του 7

Καρυότυπος ενδιάμεσης πρόγνωσης: Οι λοιπές χρωμοσωμικές ανωμαλίες

**Πίνακας 5.** IPSS. Επιβίωση και εξέλιξη σε ΟΜΛ στις 4 ομάδες κινδύνου

| Ομάδα κινδύνου | Βαθμολογία | Μέση επιβίωση | ΟΜΛ % | Εμφάνιση (έτη) |
|----------------|------------|---------------|-------|----------------|
| Χαμηλού        | 0          | 5,7 έτη       | 25    | 9,4            |
| Ενδιαμέσου I   | 0,5-1      | 3,5 έτη       | 25    | 3,3            |
| Ενδιαμέσου II  | 1,5-2      | 1,2 έτη       | 25    | 1,1            |
| Υψηλού         | >2         | 4,5 μήνες     | 75    |                |

**Πίνακας 6.** Αντιμετώπιση ασθενών με MDS. Καθόλου - χαμηλή ή υψηλή δόση χημειοθεραπείας;

| Σοβαρότητα κυτταροπενίας | Τύπος FAB   | Βλάστες % | Αντιμετώπιση  |
|--------------------------|-------------|-----------|---|
| Ελαφρά                   | RA/RARS     | < 5       | Υποστηρικτική θεραπεία<br>Αναιμία:Μεταγγίσεις±Epo<br>Ουδετεροπενία:G-CSF,GM-CSF<br>Θρομβοπενία:amifostine,<br>ανταποπτωτικοί παράγοντες,IL11<br>Epo+συνδυασμοί κυτταροκινών |
| Μέση                     | RAEB/CMMML  | 5-10      | Τα παραπάνω ή<br>Χαμηλή δόση Ara-C ή<br>Χαμηλή δόση Ara-C+κυτταροκίνες<br>Χαμηλή δόση Etoposide (CMMML)   |
| Βαρεία                   | RAEB/RAEB-T | 11-30     | Χημειοθεραπεία τύπου ΟΜΑ<br>< 55 ετών : αυτόλογη ή αλλογενής<br>μεταμόσχευση μυελού των οστών   |

κή αντιμετώπιση με τα όποια προβλήματά της εξασφαλίζει μακροχρόνια επιβίωση.

Σε ασθενείς με ποσοστό βλαστών στο μυελό (5-10%) η χαμηλή δόση αρασυτίνης που χορηγήθηκε ως διαφοροποιητική θεραπεία αρχικά απεδείχθη ότι είναι αποτελεσματική μόνο μέσω μυελικής απλασίας σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών με ΜΔΣ<sup>27</sup>. Χαμηλή επίσης δόση ετοποσίδης είναι μερικές φορές αποτελεσματική στη CMMML, ενώ η 5-αζασυτιδίνη που πιο πρόσφατα χρησιμοποιήθηκε δρά στο μυελό λιγότερο τοξικά και περισσότερο διαφοροποιητικά<sup>28</sup>.

Για τους ασθενείς που κρίνονται ακατάλληλοι για χημειοθεραπεία θα εφαρμοστεί υποστηρικτική αγωγή με μεταγγίσεις ή /και αυξητικούς παραγόντες. Η μετάγγιση ερυθρών για την αντιμετώπιση της συμπτωματικής αναιμίας συντηρεί ουσιαστικά το μεγάλο ποσοστό των ασθενών με ΜΔΣ και γίνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα, συνήθως ανά μήνα. Σε καλής πρόγνωσης ΜΔΣ η πολυμετάγγιση μπορεί να οδηγήσει σε αιμοσιδήρωση και απαιτεί έγκαιρο προγραμματισμό θεραπείας με δεσφεριόξαιμή, αφού συχνά σε τέτοιες περιπτώσεις η αιτία θανάτου είναι επιπλοκές της αιμοσιδήρωσης και όχι οι κυτταροπενίες (με μετατροπή ή όχι σε οξεία λευχαιμία), όπως συνήθως συμβαίνει. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων περιορίζεται στις περιπτώσεις σοβαρής θρομβοπενικής αιμορραγίας.

Η προσπάθεια διόρθωσης των κυτταροπενιών βοηθήθηκε σημαντικά με τους αυξητικούς παραγόντες, κυρίως την ερυθροποιητίνη (Epo). Υπολογίζεται ότι 20-25% περίπου των ασθενών με ΜΔΣ απαντούν στη χορήγηση εξωγενούς Epo με αύξηση του Ht και ελάττωση των αναγκών ή απαλλαγή

από τη μετάγγιση ερυθρών. Καλύτερα ανταποκρίνονται οι κατηγορίες RA και RAEB (και όχι η RARS) και οι ασθενείς με επίπεδα Epo του ορού < 200 U/L<sup>29</sup>. Συνδυασμός Epo με G-CSF αυξάνει μέχρι διπλασιασμού την ανταπόκριση αλλά αυξάνει υπέρογκα και το κόστος της θεραπείας<sup>30</sup>. Η αξιολόγηση κόστους-αποτελεσματικότητας με αυτό το συνδυασμό επιχειρείται σε μεγάλη πολυεθνική μελέτη που βρίσκεται σε εξέλιξη.

Παρουσία ουδετεροπενίας οι GM και G-CSF απεδείχθη ότι αυξάνουν τον αριθμό των πολυμορφοπυρήνων και πιθανόν ελαττώνουν και τις λοιμώξεις στα ΜΔΣ<sup>31</sup>. Δρούν όμως για όσο διάστημα χορηγούνται χωρίς όπως φαίνεται να έχουν επίδραση στην τελική επιβίωση αλλά ούτε και στη μετατροπή σε οξεία λευχαιμία για την οποία είχε εκφρασθεί αρχικά φόβος ότι επιταχύνεται.

Για τη θρομβοπενία δεν υπάρχει ικανοποιητική μέχρι σήμερα αντιμετώπιση με κυτταροκίνες. Φτωχά αποτελέσματα έδωσαν οι IL-6 και IL-11 καθώς και οι συνδυασμοί Epo και κυτταροκινών, ενώ δοκιμάζονται η αιμοφοστίνη<sup>32</sup> που φαίνεται αποτελεσματική και η θρομβοποιητίνη.

## ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Νεότεροι συνδυασμοί κυτταροστατικών, εφ' όσον έχει αποφασισθεί χημειοθεραπεία, όπως π.χ. FLAG-Ida (idarubicin, fludarabine, cytarabine και G-CSF)<sup>33</sup> φαίνεται κατ' αρχήν να δίνουν πολύ καλύτερα αποτελέσματα. Μια τελείως διαφορετικής δράσης θεραπεία, η θεραπεία με αντιθυμοκυτταρική σφαριδή, που αρχικά χρησιμοποιήθηκε ικανοποιητικά σε υποπλαστικά ΜΔΣ, κατάσταση με πολλές ομοιότητες με την απλαστική αναιμία, φαί-

νεται να είναι αποτελεσματική και στα κλασσικά ΜΔΣ και αξιζει περαιτέρω διερεύνησης<sup>34</sup>. Παράγοντες που προάγουν τη διαφοροποιήση όπως η 5-αζασυτιδίνη, η βιταμίνη D3 και η καλτσιρόλη, η τοποτεκάνη, συνδυασμοί αυξητικών και διαφοροπιητικών παραγόντων με ή χωρίς κυτταροστατικά και κυρίως η αμφοστίνη δίνουν ελπίδες για διαφοροποιητική θεραπεία στα ΜΔΣ<sup>32,35</sup>. Ακόμη αναστροφή των εμπλεκομένων μηχανισμών και κυρίως του αιχμένου πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης με πεντοξιφιλλίνη, σιρφοφλοξασίνη και στεροειδή ή παράγωγα του βουτυρικού οξέος δοκιμάζονται επίσης<sup>36</sup>.

Τέλος προσδιορισμός και επίδραση σε τυχόν εμπλεκόμενα γονίδια (ογκογονίδια ή ογκοκαταστατικά γονίδια) με γονιδιακή θεραπεία αποτελεί σοβαρή προοπτική οικικής αντιμετώπισης που όμως είναι ακόμη πολύ μακρινή. Μία διαφορική εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας όπως π.χ. η παρέμβαση της στη συμβατική χημειοθεραπεία με την εισαγωγή γονιδίων αντοχής στη χημειοθεραπεία στα φυσιολογικά αρχέγονα κύτταρα με σκοπό να τα προφυλάξει από την τοξική δράση των φαρμάκων φαίνεται ότι μπορεί να επιτευχθεί ευκολότερα. Ακόμη η χορήγηση ανοσοδιεγερτικών κυτταροκινών ή και αυξητικών παραγόντων με μεθόδους γονιδιακής θεραπείας και στόχο πάλι τα φυσιολογικά αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα και το μικροπεριβάλλον του μυελού φαίνεται πολύ πιο αποτελεσματική από τη συμβατική εξωτερική χορήγηση των αντίστοιχων ουσιών στον ασθενή δοσολογία των οποίων περιορίζεται σημαντικά από τη συστηματική τοξικότητα<sup>37,38</sup>.

Σε μία κατάσταση όπως τα ΜΔΣ όπου οι εμπλεκόμενοι στην παθογένεση μηχανισμοί είναι όπως φαίνεται πολλαπλοί, η κλινική εικόνα, η πορεία και η εξέλιξη ποικιλλούν ευρέως και οι θεραπευτικές προοπτικές, ελλείψει ιδανικής και οικικής θεραπείας, περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα χειρισμών, η σωστή αξιολόγηση και η επιλογή της καταλληλότερης αγωγής για κάθε περίπτωση είναι αυτή που θα συμβάλλει ουσιαστικά στην αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού σχήματος και την καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση των αρρώστων.

## ABSTRACT

**Garipidou V. Myelodysplastic syndromes. Hell Latr 2000, 66: 227 - 236.**

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of clonal disorders of hematopoietic stem cells interrelated with other clonal bone marrow diseases such as the myeloid leukemias and myeloproliferative syndromes. MDS are characterized by ineffective hematopoiesis leading to blood cytopenias despite normal or hypercellular bone marrow. Many of them will progress to acute leukemia. MDS is primarily a disease of the elderly. It is more common than acute myeloid leukemia (AML) and appears to be increasing in incidence. Like AML, MDS can occur as a primary or de novo disease or as a treatment related or secondary event. Anemia, increased risk of infection and bleeding results from an alteration in maturation at least two of the three major cell lines in the marrow. Biologically MDS seems to be a blend of increased proliferation and accelerated apoptosis (programmed cell death). FAB classification divides MDS into five subgroups: refractory anemia (RA), refractory anemia with ringed sideroblasts (RARS) chronic myelomonocytic leukemia, refractory anemia with excess blasts (RAEB), refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEBT) - according to the percentage of blasts in the marrow, percentage of ringed sideroblasts, presence of monocytes and severity of dyspoiesis. Survival curves range from 5 to 6 years for the most favorable prognostic groups (RA, RARS) to less than 1 year for the least favorable (CMML, RAEB, RAEBT). FAB classification has not been without critics and modifications have been suggested. A number of indexes have been proposed to aid in predicting clinical outcome for patients with MDS. The international prognostic scoring system includes four groups of patients classified according to cytogenetics, percentage of blasts in the bone marrow and number of cytopenias. Current clinical strategies include supportive care (transfusions, erythropoietin, growth factors) or methods of manipulating the stem cell by either destroying it (aggressive or low dose chemotherapy) or stimulating its growth and differentiation (differentiation or antiapoptotic agents, combinations of cytokines or even gene therapy). The aim should be to assess the potentially best responsive subgroup of patients to any of these therapeutic options to enhance the rate of success.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol 1978, 33: 451-8.

2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 1982, 51: 189-99.
3. Kouides PA, Bennett JM. Morphology and classification of the myelodysplastic syndromes and their pathologic variants. Semin Hematol 1996, 33:95-110.
4. Raza A, Mundle S, Iftikhar A, Gregory S, Marcus B et al. Simultaneous assessment of cell kinetics and programmed cell death in bone marrow biopsies of myelodysplasias reveals extensive apoptosis as the probable basis for ineffective hematopoiesis. Am J Hematol 1995, 48: 143.
5. Kourakli -Symeonidis A, Tsopoulou P, Thanopoulou E, Giakoumi G, Zoumbos N. Extensive apoptosis of CD34+ marrow cells in patients with MDS is related to low colony forming cell number and probably to hematopoietic deficiency. Leukemia Res 1997, 21: suppl 1: 27.
6. Aul C, Gatterman N, Schneider W. Age related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndrome. Br J Haematol 1992, 82: 385-8.
7. Kouides PA, Bennett JM. Myelodysplastic syndromes. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS et al, eds. Clinical Oncology. New York NY: Churchill Livingstone. 1995, 1977-97.
8. DeCillis A, Anderson S, Bryant J et al. Acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndromes (MDS) on NSABP B-25: an update. Proc Am Soc Clin Oncol 1997, 16: 130a.
9. Scheinberg DA, Maslak P, Weiss M. Myelodysplastic syndromes. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 2388-96.
10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative Leukaemia group (see comments). Br J Haematol 1994, 87: 746-54.
11. Bennett J. Myelodysplastic Syndromes. International approaches to the management of hematologic disorders. The Philips group Oncology Communications Co Publisher. 1998: 5.
12. Tricot G, DeWolf-Peeter C, Vlietinck R et al. Bone marrow histology in myelodysplastic syndromes: II. Prognostic values of abnormal localization of immature precursors in MDS. Br J Haematol 1984, 58: 217-25.
13. Myelodysplastic Syndromes In S Heim and F Mitelman eds Cancer cytogenetics chromosomal and molecular genetic aberrations of tumor cells 2nd Ed Wiley-Liss Inc. 1995: 141-65.
14. Scheinberg DA, Maslak P, Weiss M. Myelodysplastic syndromes. In: DeVita VT, Helman S, Rosenberg SA eds. Cancer: Principles and practice of oncology: 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers. 1997: 2388-96.
15. Fenaux P, Morel P, Lai JL. Cytogenetics of myelodysplastic syndromes. Seminars in Hematol. 1996, 33, (2): 127-38.
16. Van den Berghe H, Vermaelen K, Mecucci C, Barbieri D, Tricot G. The 5q- anomaly Cancer genet Cytogenet 1985, 17: 189-255.
17. Morel P, Hebbar M, Lai J-L et al. Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system. A report of 408 cases. Leukemia. 1993, 7: 1315-23.
18. Verhoef GEG, Boogaerts MA. Cytogenetics and its prognostic value in myelodysplastic syndromes. Acta Haematol 1996, 95: 95-101.
19. Jotterand M and Parlier V. Diagnostic and prognostic significance of cytogenetics in adult primary myelodysplastic syndromes. Leukemia and Lymphoma. 1996, 23: 253-66.
20. Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Iwabuchi A, Touama K. Clinical aspects, cytogenetics and disease evolution in myelodysplastic syndromes. Leukemia and Lymphoma. 1996, 23: 409-15.
21. Greenberg P, Cox C, Le Beau M et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997, 89: 2079-88.
22. Wiernik PH, Banks PLC, Case DC, et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. Blood 1992, 79: 313-9.
23. Ruutu T, Hanninen A, Jarventie G et al. Intensive chemotherapy of poor prognosis myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemia following MDS with idarubicin and cytarabine. Leuk Res 1997, 21: 133-8.
24. DeWitte T, Suciu S, Peetersmans M et al. Intensive chemotherapy for poor prognosis myelodysplasia (MDS) and secondary acute myeloid leukemia (sAML) following MDS of more than 6 months duration. A pilot study by the Leukemia Cooperative Group of the European Organisation for Research and Treatment in Cancer (EORTC-LCG). Leukemia 1995, 9: 1805-11.
25. Anderson JE, Appelbaum FR, Fisher LD et al. Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. Blood 1993, 82: 677.
26. DeWitte T, Zwaan F, Hermans J et al. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukaemia and myelodysplastic syndrome. Br J Haematol 1989, 74: 151.
27. Miller KB, Kyungmann K, Morrison FS et al. The evaluation of low-dose cytarabine in the treatment of myelodysplastic syndromes: a phase-III intergroup study. Ann Hematol 1992, 65: 162-8.
28. Silverman LR, Holland JF, Demakos EP, et al. Subcutaneous 5-azacytidine in myelodysplastic syndromes (MDS): the experience at Mount Sinai Hospital, New York. Proc Am Soc Clin Oncol 1995, 14: 340.
29. Hellstrom-Lindberg E. Efficacies of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: an analysis of 205 patients in 17 studies. Br J Haematol 1995, 89: 67-71.
30. Hellstrom-Lindberg E, Negrin R, Stein R et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin

- for the analysis of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 1997, 99: 344-51.
31. *Negrin RS, Haeuber DH, Nagler A et al.* Treatment of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony stimulating factor. *Ann Intern Med* 1992, 110: 976.
32. *List A, Capizzi R, Heaton R et al.* Promotion of multilineage hematopoiesis in patients with myelodysplastic syndromes: a phase I/II clinical trial with amifostine. *Leuk Res* 1997, 21 (suppl 1): S 47.
33. *Parker JE, Cullis J, Mijovic A et al.* Idarubicin, fludarabine, cytarabine and G-CSF (FLAG-IDA) for the treatment of high risk MDS or AML. *Leuk Res* 1997, 21 (suppl 1): S45.
34. *Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, Plante M, Young NS, Barrett J.* Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br. J Haematol* 1997, 99(3): 699-705.
35. *Santini V and Rossi Ferrini P.* Differentiation therapy of myelodysplastic syndromes: fact or fiction? *Br J Haematol* 1998, 102(5): 1124-38.
36. *Bennett J.* Myelodysplastic syndromes. International approaches to the management of hematologic disorders. The Philips group Oncology Communications Co Publisher 1998: 18.
37. *Teodoro JG, Branton PE.* Regulation of apoptosis by viral gene products. *J Virol* 1997, 71: 1739.
38. *Verma IM, Somia N.* Gene therapy-promises, problems and prospects. *Nature* 1997, 389: 239.

*Αλληλογραφία:*

Β. Γαρυπίδου  
Ν. Τέλλογλου 9  
546 36 – Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

V. Garipidou  
9, N. Telloglou, Str.  
546 36 – Thessaloniki  
Greece

## Τα μόρια προσκόλλησης στην ανάπτυξη των νεφρών και την οξεία σωληναριακή νέκρωση

Κωνσταντίνος Χαραλαμπόπουλος, Βασιλική Παπαλιμναίου

Εργ. Φυσιολογίας, Κλινική Μονάδα, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

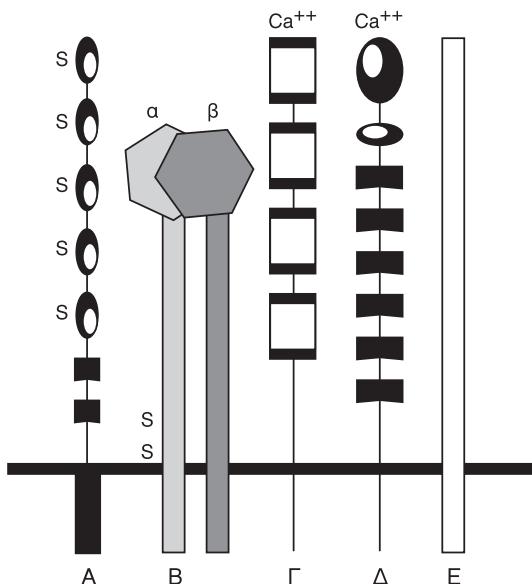
**Περιληψη.** Τα μόρια προσκόλλησης διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στην ανάπτυξη των πολυκυττάρων οργανισμών. Διαδικασίες όπως η εμβυογένεση, η δημιουργία και η διατήρηση της αρχιτεκτονικής των ιστών, εξαρτώνται κοτά πολύ από ορισμένα μόρια προσκόλλησης. Στο άρθρο αυτό συζητείται ειδικότερα ο ρόλος μερικών μορίων προσκόλλησης, στην ανάπτυξη των νεφρών και στην παθολογική κατάσταση της οξείας σωληναριακής νέκρωσης. Οι ιντε-

γκρίνες, που είναι η καλύτερα μελετημένη ομάδα μορίων προσκόλλησης πάνω σ' αυτό το θέμα, εμπλέκονται με διάφορους μηχανισμούς στην διαδικασία της οξείας σωληναριακής νέκρωσης και περιγράφονται αναλυτικότερα σ' αυτό το άρθρο. Συζητούνται ακόμη τα παθοφυσιολογικά επακόλουθα της νόσου που σχετίζονται με τα μόρια προσκόλλησης και γίνεται σύντομη ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας. *Ελλην. Ιατρ.* 2000, 66: 237-242.

### ΓΕΝΙΚΑ

Η δημιουργία δεσμών προσκόλλησης μεταξύ των κυττάρων ή μεταξύ κυττάρων και στοιχείων της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας, αποτελεί μία βασική διαδικασία που παίζει σημαντικό ρόλο τόσο κατά την αρχική φάση της συγκρότησης των ιστών όσο και μετέπειτα. Αυτό δε επειδή σχετίζεται άμεσα με τη διαφοροποίηση, την αρχιτεκτονική, τη φυσιολογική ανάπτυξη και τη διατήρηση της δομής των ιστών των πολυκυττάρων οργανισμών. Την τελευταία δεκαετία σημειώθηκε μία έκρηξη γνώσεων στους τομείς της φυσιολογίας, της βιοχημείας και της γενετικής πάνω στο θέμα της κυτταρικής προσκόλλησης, καθώς έγινε φανερό πως σε πολλές από τις αντιδράσεις κυττάρου προς κύτταρο (cell-cell) ή κυττάρου προς στοιχεία της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας (cell-matrix) μεσολαβούν ουσίες που ονομάζονται μόρια προσκόλλησης<sup>1,2</sup>. Στην εικόνα 1 παρουσιάζονται σχηματικά οι πέντε μειζονες οικογένειες των μορίων προσκόλλησης και αναφέρονται τα σημαντικότερα από αυτά μαζί με μερικά γενικά σχόλια. Τα μόρια αυτά έχουν ιδιαίτερη σημασία μιας και παίζουν καθοριστικό ρόλο στο εάν ένα κύτταρο θα παραμεί-

νει κάπου και πού ή εάν θα κινηθεί και προς τα πού, καθώς και στο πότε θα σταματήσει να μεταναστεύει. Τα μόρια προσκόλλησης συμμετέχουν στις διαδικασίες εμβρυογένεσης, της κανονικής ανάπτυξης, της διατήρησης της αρχιτεκτονικής και της μορφολογίας γενικότερα των διαφόρων ιστών, της εξαγγείωσης των λευκών αιμοσφαιριών, της επούλωσης των τραυμάτων και της φλεγμονής. Εμπλέκονται όμως και στις διαδικασίες της καρκινικής διήθησης και των μεταστάσεων<sup>3</sup>. Ο τελευταίος αυτός τομέας είναι και ο περισσότερο μελετημένος μέχρι σήμερα. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα μόρια προσκόλλησης και οι σχετιζόμενες με αυτά πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού, δυνατόν να μεταφέρουν ενδοκυτταρικά μηνύματα με διεγερτική ή ανασταλτική δράση<sup>4,5</sup>. Μέχρι σήμερα περισσότερα από εκατό μόρια προσκόλλησης έχουν ανιχνευτεί και προσδιοριστεί. Κατανέμονται σε πέντε ομάδες που τις αποτελούν οι ιντεγρίνες, οι καντερίνες, η υπεροικογένεια των ανοσοσφαιριών, οι σελεκτίνες και το CD44. Καθώς η κατανόηση όλο και περισσότερων στοιχείων γύρω από τα μόρια προσκόλλησης και τον ρόλο τους σε φυσιολογικές ή παθολογικές καταστάσεις αυξάνεται



**Εικ. 1.** Οι πέντε μείζονες οικογένειες υποδοχέων προσκόλλησης κυττάρου προς κύτταρο (CAM) και κυττάρου προς υπότροφωμα (SAM). (Α) Γονιδιακή υπεροικογένεια ανοσοσφαιρινών (NCAM, VCAM, CEA, DCC): μόρια που έχουν κοινή την ανοσοσφαιρινική δομική ομόλογο μονάδα που αποτελείται από 70 έως 100 αμινοξέα και συντίθεται από δύο αλίσσους συνδεδεμένες με ένα δισουλφιδικό δεσμό. (Β) Ιντεγκρίνες: διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες που αποτελούνται από α και β διμερούς. (Γ) Καντερίνες (E,P,N): διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες που παριστούν τους κύριους μεσολαβητές της εξ ιόντων ασθεστίου  $\text{Ca}^{++}$  εξαιρωμένης προσκόλλησης κυττάρου προς κύτταρο, μέσω ομοτυπικών αντιδράσεων π.χ. ένα μόριο επί ενός κυττάρου δεσμεύει μόρια του ίδιου τύπου ενός άλλου κυττάρου. (Δ) Σελεκτίνες: διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες που σχηματίζονται με επαναλήψεις ποικιλού αριθμού της ίδιας πλούσιας σε λεκτίνη περιοχής. Με την παρουσία ασθεστίου η περιοχή της λεκτίνης συνδέεται με το αντιγόνο Lewis γειτονικών κυττάρων. (Ε) CD44: γλυκοπρωτεΐνη της κυτταρικής επιφανείας σπουδαία για την λεμφοκυτταρική εγκατοίκηση, την ενεργοποίηση των T κυττάρων και την προσκόλληση με τις ναλούρωνικές και άλλες πρωτεΐνες της θεμελίου ουσίας.

συνεχώς, διάφοροι ερευνητές έστρεψαν το ενδιαφέρον τους και προς τους νεφρούς, για να αναλύσουν τα συμβαίνοντα τόσο κατά την κανονική τους ανάπτυξη, όσο και για να μελετήσουν διάφορες ειδικές παθολογικές καταστάσεις. Από τα μόρια προσκόλλησης στον νεφρό έχουν μελετηθεί περισσότεροι οι ιντεγκρίνες<sup>6</sup>. Για τον λόγο αυτό στην παρούσα ανασκόπηση αναφερόμαστε διεξοδικότερα σε αυτές. Γίνεται όμως λόγος και για τα άλλα μόρια προσκόλλησης όταν διατίθενται γι' αυτά τεκμηριωμένα επιστημονικά στοιχεία του ρόλου τους σε συγκεκριμένες νεφρικές νόσους<sup>7</sup>.

## ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ

Οι πληροφορίες για τον ρόλο των ιντεγκρινών στην ανάπτυξη των νεφρών και τις σχετικές διαδικασίες προσκόλλησης προέρχονται από μελέτες καλλιεργειών νεφρικών κυττάρων και από μελέτες με διάφορες ανοσοϊστοχημικές μεθόδους. Η ιντεγκρίνη που κυριαρχεί στον εμβρυϊκό αδιαφοροποιήτο νεφρικό μεσεγχυματικό ιστό είναι η α1 ιντεγκρίνη. Κυρίως ανευρίσκεται η α1β1 ή CD49a/CD29 ιντεγκρίνη, που συνδέεται με κολλαγόνο και λαμινίνη. Κατά την ωρίμανση των νεφρικών σωληναρίων η ιντεγκρίνη αυτή περιορίζεται συνεχώς και έτσι τελικά δεν ανιχνεύεται στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων των ενηλίκων ατόμων. Εντοπίζεται όμως στα κύτταρα του διάμεσου χώρου. Στα αναπτυσσόμενα νεφρικά σωληνάρια παράγονται άλλες ιντεγκρίνες του τύπου β1. Τα εγγύς και τα άπω εσπειραμένα σωληνάρια εκκρίνουν επιπλέον αβ ιντεγκρίνη που συνδέεται με λαμινίνη και σε μικρότερο βαθμό εκκρίνουν α3 ιντεγκρίνη που συνδέεται με ινονεκτίνη, λαμινίνη και κολλαγόνο. Μόνο στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια εκκρίνεται επιπρόσθετα και α2 ιντεγκρίνη που συνδέεται με κολλαγόνο και λαμινίνη. Η παραγωγή αβ ιντεγκρίνης από τα αναπτυσσόμενα νεφρικά σωληνάρια κατά τη φάση της μετατροπής του αδιαφοροποιήτου μετανεφρικού μεσεγχύματος σε σωληνάρια, ενέχει κριτική σημασία στην ωρίμανση και εξέλιξή τους. Να σημειωθεί ότι η λαμινίνη συμμετέχει ενεργά στην διαδικασία της σωληναριογένεσης καθώς συμμετέχει στο σχηματισμό της βασικής μεμβράνης του σωληναρίου. Η α άλυσης της λαμινίνης αναγνωρίζεται από την αβ1 ιντεγκρίνη. Αντισώματα κατά της αβ1 ιντεγκρίνης καταργούν τη διαδικασία της σωληναριογένεσης. Στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια παρατηρείται προσκολλητική διαδικασία με την ινονεκτίνη με μεσολάβηση των α5β1 και ανβ3 ιντεγκρινών. Οι προσκολλητικές αυτές διαδικασίες καταργούνται πλήρως με πεπτίδια που περιέχουν την RGD αλληλουχία αμινοξέων (αργινίνη-γλυκίνη-ασπαρτικό οξύ), που αποτελούν και τον επίτοπο των ιντεγκρινών<sup>8,9</sup>. Στην αρχική προσκολλητική διαδικασία με την λαμινίνη, συμβάλλει πλην της αβ1 και η α3β1 ιντεγκρίνη. Η προσκόλληση με το κολλαγόνο γίνεται μέσω των α2β1 και ανβ3 ιντεγκρινών. Πιθανώς να συμμετέχει και μία απροσδιόριστη ακόμη β1 ιντεγκρίνη.

Τα νεφρικά σωμάτια παρουσιάζουν επίσης μεταβολές στην έκκριση ιντεγκρινών κατά την διαδικασία της ωρίμανσής τους. Στον εμβρυϊκό ιστό

των νεφρικών σωματίων κυριαρχεί η α2 ιντεγκρίνη, που προοδευτικά μειώνεται και έτσι στον ενήλικα υπάρχει σε πολύ μικρότερες συγκριτικά πυκνότητες, ενώ εμφανίζονται τώρα οι α3 και α5 ιντεγκρίνες. Στο έμβρυο τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωματίων εκκρίνουν επιπλέον και αβ ιντεγκρίνη που παύει να ανιχνεύεται στον ενήλικα. Η α3β1 ιντεγκρίνη που επικρατεί στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωματίων μεσολαβεί σε συνδέσεις με κολλαγόνο, λαμινίνη και ινονεκτίνη.

Τα μεσαγγειακά κύτταρα εκκρίνουν α1, α2, α3, α5 και ανβ3 ιντεγκρίνες. Εκτός από τις ιντεγκρίνες στο αδιαφοροποίητο μεσέγχυμα εντοπίζεται και το μόριο προσκόλλησης των νευρικών κυττάρων NCAM (neural cell adhesion molecule) που εξαφανίζεται προοδευτικά κατά την ανάπτυξη των νεφρικών σωληναρίων. Η E-καντερίνη ή uvomorulin (στους επιμύες) ή gr-1 και arc-1 (στο σκύλο) ή gp140 (στο xenopus) ή LCAM και CAM 120/80 (στον άνθρωπο), αρχίζει να εκκρίνεται προοδευτικά και σε ανάστροφη πορεία σε σχέση με το NCAM στα νεφρικά σωληνάρια ενέχοντας κριτική σημασία. Στον ενήλικα υπάρχει και μία ακόμη καντερίνη, η ACAM καντερίνη. Έχει ερευνηθεί ακόμη η παρουσία του μορίου μεσοκυτταρικής προσκόλλησης-1, ICAM-1 ή CD54 (intercellular adhesion molecule) και του μορίου προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1, VCAM-1 ή CD106 (vascular cell adhesion molecule-1). Και τα δύο ανήκουν στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών<sup>9,10</sup>. Το ICAM-1 ανευρίσκεται στα νεφρικά σωμάτια και στα μεσαγγειακά κύτταρα. Δεν βρίσκεται στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων στον άνθρωπο. Εντοπίζεται όμως στα νεφρικά σωληνάρια επίμυων. Το VCAM-1 βρίσκεται στα νεφρικά σωμάτια, στα νεφρικά σωληνάρια και στα μεσαγγειακά κύτταρα. Κατά τις διεργασίες της φλεγμονής των νεφρών, παρατηρούνται εναλλαγές στις στάθμες παραγωγής των ICAM-1 και VCAM-1 μορίων προσκόλλησης<sup>11,12</sup>. Η νεφρική ισχαμία και η επαναιμάτωση προκαλούν σημαντική αύξηση των επιπέδων έκκρισης της P-σελεκτίνης<sup>12</sup>.

## ΟΞΕΙΑ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΝΕΚΡΩΣΗ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ

### Φυσιολογία – Παθοφυσιολογία και βιοχημικά επακόλουθα

Στον τύπο αυτό της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας που παρατηρείται μετά από ισχαμία ή μετά από τοξικές προσβολές των νεφρών, ο ρόλος των μορίων προσκόλλησης είναι σημαντικός. Οι ιντεγκρί-

νες ειδικότερα παίζουν σπουδαίο ρόλο στην παθογένεια της οξείας σωληναριακής νέκρωσης<sup>14</sup>. Αυτό επειδή εμπλέκονται στις διαδικασίες:

- απώλειας της προσκόλλησης κυττάρου προς κύτταρο.
- απώλειας της προσκόλλησης κυττάρου προς την βασική μεμβράνη.
- απόφραξης του αυλού των σωληναρίων με αποπεπτωκότα κύτταρα.
- ανασυγκρότησης της απογυμνωμένης βασικής μεμβράνης.
- διήθησης του νεφρού από ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα.

Είναι γνωστό ότι διάφορα μόρια προσκόλλησης, όπως οι καντερίνες, οι ιντεγκρίνες α2β1, α5β1 και το μόριο προσκόλλησης αμιοπεταλίων–ενδοθηλιακών κυττάρων PECAm (platelet endothelial cell adhesion molecule), συμμετέχουν με τις σχετιζόμενες με αυτά πρωτεΐνες occludin, zo-1, zo-2, cingulin, rab13, α, β, γ κατενίνες, zyxin, moexin, connexins και δεσμοπλακίνη, στην διαμόρφωση των διαφόρων τύπων ενδοθηλιακών διακυτταρικών διασυνδέσεων. Οι καντερίνες κυριαρχούν στις συμφυτικού (adherence junction) και συνδεσμικού (syndesmos) τύπου διακυτταρικές διασυνδέσεις (Πίν. 1). Στον πίνακα αυτό παρουσιάζονται οι τέσσερις κύριοι τύποι των διακυτταρικών διασυνδέσεων (cell-cell junctions) και παρατίθενται τα κυριότερα μόρια που μεσολαβούν σε αυτές τις διασυνδέσεις. Η ακτίνη του κυτταριδοσκελετού αποτελεί μέσω των κατενινών και της πλακοσφαιρίνης το αγκυροβόλιο των καντερινών. Η πρωτεΐνη p120 θεωρείται μία νέα κατενίνη καθώς έχει την ίδια λειτουργία με τις γνωστές κατενίνες<sup>15</sup>.

Σε ισχαμία που προκλήθηκε σε επίμυες με περίδεση του μίσχου της νεφρικής αρτηρίας για 5 min, η διαπερατότητα των συνδεσμικού τύπου διακυτταρικών διασυνδέσεων αυξήθηκε σημαντικά. Στις στεγανούν τύπου (tight junctions) διασυνδέσεις, διακόπηκε η λειτουργία “κοσκινίσματος” των διαφόρων μορίων και καταργήθηκε έτσι η εκλεκτική διαπερατότητα. Επιπρόσθετα κατά την ισχαμία παρατηρείται ανακατανομή των ATP-ασών  $K^+$  και  $Na^+$  και επιπλέον παρατηρείται ανάμιξη των λιπιδίων μεταξύ των κορυφαίων και των βασικών περιοχών του κυττάρου. Τα στοιχεία αυτά αποτελούν ενδείξεις ότι στις διακυτταρικές διασυνδέσεις έχει καταργηθεί η λειτουργία του “πλέγματος”. Οι ακριβείς μηχανισμοί δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως. Πάντως είναι γνωστό πως με την ισχαμία η ακτίνη του κυτ-

**Πίνακας 1.** Μοριακά στοιχεία της μεσοκυτταρικών ενδοθηλιακών διασυνδέσεων\*

| Διασύνδεση        | Διαμεμβρανικά                    | Κυτταροπλασματικά  |
|-------------------|----------------------------------|--|
| στεγανός τύπος    | occludin                         | ZO-1, ZO-2, cingulin, Rab 13                                       |
| χασματικός τύπος  | connexins<br>(Co37, Co40, Co43)  |  |
| συμφυτικός τύπος  | καντερίνες (VE, άλλες;)          | α, β-catenins, plakoglobin, vinculin, α-actin, ZO-1, zyxin, moesin |
| συνδεσμικός τύπος | cadherin (VE);                   | desmoplakin  |
| άλλου τύπου       | PECAM, ιντεγκρίνες<br>α2β1, α5β1 |  |

\* εμφανίζονται μόνο στοιχεία που θεωρούνται παρόντα στα ενδοθηλιακά κύτταρα (λεπτομέρειες στο κείμενο).

ταροσκελετού εμφανίζει εναλλαγές<sup>16</sup>. Τα μικρονήματά της στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια αποδιογγανώνονται πλήρως σε 15 min ισχαιμίας. Η ATP μειώνεται σημαντικά και αυτό είναι κριτικής σημασίας για τη λειτουργία της ακτίνης. Όσως η ATP να αποτελεί έναν ενδιαφέροντα μεσολαβητή στη βλάβη του κυτταροσκελετού που παρατηρείται μετά την ισχαιμία. Είναι όμως δυνατόν να υπεισέρχονται και άλλοι μηχανισμοί. Το ενδοκυτταρικό ασβέστιο αυξάνεται στην ισχαιμία και καταστρέφει την ακτίνη. Επιπλέον δρώντας απευθείας σε πρωτεΐνες που σχετίζονται με την ακτίνη, τις αδρανοποιείς και παραλληλα ενεργοποιεί ασβεστιο-ευαίσθητες πρωτεάσες που ονομάζονται calprains και επηρεάζουν την ακτίνη. Τα λειτουργικά επακόλουθα των εναλλαγών στη διαπερατότητα των διακυτταρικών διασυνδέσεων, είναι η αύξηση της παλινδρομής (προς τα πίσω) απώλειας του διηθήματος. Με τις επιδράσεις στις ATP-άσες K<sup>+</sup> και Na<sup>+</sup> δημιουργούνται διαταραχές που οδηγούν τελικά στην ελλειψματική μετακίνηση νερού και αλάτων στα ουροφόρα σωληνάρια.

### Σωληναριακή απόφραξη

Ο ρόλος των κυττάρων που αποπίπτουν κατά την οξεία σωληναριακή νέκρωση στον αυλό των ουροφόρων σωληναρίων αποτέλεσε το αντικείμενο διαμάχης σε μελέτες των δεκαετιών του '40 και του '50. Οι μελέτες τότε γίνονταν ευρέως σε δείγματα υλικού νεκροψιών. Θεωρούνταν λοιπόν ότι η απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων ήταν το συνηθισμένο επακόλουθο της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Αυτό οδήγησε στην χρήση του όρου “οξεία σωληναριακή νέκρωση”. Αργότερα όμως, όταν στις μελέτες αξιοποιήθηκε η χρήση της βιοψίας των νεφρών,

αποδείχθηκε ότι εκτεταμένη σωληναριακή νέκρωση δεν παρατηρούνται πλέον. Οι περισσότερες από τις νεκρώσεις που αναφερόταν σε προηγούμενες χρονικά μελέτες, οφειλόταν σε μεταθανάτιες διαταραχές. Στις περισσότερες πρόσφατες μελέτες, τονίζεται με έμφαση η σημαντικότητα της απώλειας των επιθηλιακών κυττάρων από την βασική μεμβράνη των ουροφόρων σωληναρίων στην παθογένεια της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας<sup>17</sup>. Προσεκτικές μελέτες που έγιναν με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, απέδειξαν ότι τα απεπτωκότα κύτταρα είναι βιώσιμα. Αρκετά συχνά ανευρίσκονται και μη βιώσιμα κύτταρα. Αυτό επισφραγίσθηκε με καλλιέργειες των αποπεπτωκότων επιθηλιακών κυττάρων ουροφόρων σωληναρίων που λήφθηκαν από τα ούρα. Στην οξεία νεφρική ανεπάρκεια είναι δυνατόν όντως να καλλιεργηθούν – και μάλιστα εύκολα – κύτταρα των ουροφόρων σωληναρίων που λήφθηκαν από τα ούρα. Τονίστηκε παραπάνω ότι η βλάβη στην ακτίνη του κυτταροσκελετού είναι σημαντική για την κανονική επαφή των επιθηλιακών κυττάρων των ουροφόρων σωληναρίων με τη βασική τους μεμβράνη. Οι ιντεγκρίνες σχηματίζονται ενδοκυτταρικούς θυσσάνους στην ενδοκυτταρική περιοχή του κυττάρου που βρίσκεται προς τη βασική μεμβράνη, είναι θεμελιώδους σημασίας για τη δημιουργία της εστιακής προσκολλητικής πλάκας. Προς την πλάκα αυτή συγκλίνει και η ακτίνη. Η δομή αυτή των θυσσάνων των ιντεγκρινών μαζί με τα δεμάτια της ακτίνης είναι απαραίτητοι σχηματισμοί για την προσκόλληση τελικά των κυττάρων με την εξωκυτταρική θεμέλια ουσία. Μελέτες με Bsc-1 κύτταρα που υποβλήθηκαν σε οξείδωση με υπεροξείδιο του υδρογόνου, έδειξαν ότι σε 15 min τα κύτταρα αυτά χάνουν τη στεγανή προσκόλλησή τους με στοιχεία του υποστρώματος, όπως π.χ. την ταλίνη. Στον ίδιο αυτό

χρόνο παρατηρείται ανακατανομή των ιντεγκρινών. Ενώ κανονικά βρίσκονται στη βασική πλευρά του κυττάρου, τώρα συρρέουν στην κορυφαία περιοχή, θυμίζοντας την ανάλογη ανακατανομή των ATPα-σών  $K^+$  και  $Na^+$ . Εκτός από τη δράση στην ακτίνη, η φωσφορούλιωση άλλων προσκολλητικών πρωτεΐνων και οι μεταβολές σ' αυτήν την ίδια τη βασική μεμβράνη, είναι δυνατόν να αποτελούν μηχανισμούς με τους οποίους διαταράσσεται η προσκόλληση των κυττάρων σε περιπτώσεις ισχαιμίας των νεφρών ή τοξικής προσβολής τους.

Η αποκόλληση των επιθηλιακών κυττάρων των ουροφόρων σωληναρίων από τη βασική τους μεμβράνη – από πλευράς λειτουργικής – οδηγεί και αυτή τελικά σε διαφυγή του διηθήματος προς τα πίσω. Ελαττώνει δηλαδή τη δραστική διήθηση, ενώ ταυτόχρονα προκαλεί συμβάματα λόγω της απόφραξης των σωληναρίων. Η σωληναριακή απόφραξη αποδείχτηκε σε μεγάλο αριθμό περιπτώσεων οξείας νεφρικής ανεπάρκειας που προκλήθηκε πειραματικά.

Με τεχνικές μικροπαρακεντήσεων, η ενδοσωληναριακή πίεση βρέθηκε αυξημένη. Στα ούρα εμφανίζονται κύλινδροι που αποτελούνται από την πρωτεΐνη Tamm–Hosfall ή είναι συνδυασμός της πρωτεΐνης Tamm–Hosfall με παγιδευμένα κύτταρα ή υπολείμματα κυττάρων. Η πρωτεΐνη αυτή είναι γλυκοπρωτεΐνη και παράγεται στα επιθηλιακά κύτταρα των σωληναρίων. Είναι γνωστή και σαν uromodulin. Η πρωτεΐνη Tamm–Hosfall περιέχει την αλληλουχία RGD παρέχοντας έτσι μία δυναμική θέση δέσμευσης για τα αποπεπτωκότα κύτταρα ή τα μεμβρανικά υπολείμματα δια των RGD δεσμευτικών περιοχών των ιντεγκρινών τους. Πειράματα *in vitro* με Bsc–1 κύτταρα και *in vivo* σε επίμυες έχουν αποδείξει ότι η σωληναριακή απόφραξη δυνατόν να πραγματοποιείται με την μεσολάβηση περιοχών RGD<sup>8,9</sup>. Τα RGD πεπτίδια δυνατόν να δρουν και με άλλους τρόπους πέραν της προσκόλλησης κυττάρου προς κύτταρο. Πιθανώς σε νεφρική βλάβη να επηρεάζουν τις επιδράσεις των ουδετεροφύλων ή των αιμοπεταλίων. Η αλληλουχία αιμινοξέων RGD (αργινίνη, γλυκίνη, ασπαρτικό οξύ) αποτελεί τον επίποπτο των ιντεγκρινών, είναι δηλαδή η περιοχή εκείνη των ιντεγκρινών που συνδέεται με το υπόστρωμα. Σήμερα γίνεται προσπάθεια, εκμεταλλεύμενοι την RGD αλληλουχία αιμινοξέων, να ισχυροποιηθεί η χρήση ορισμένων ιντεγκρινών για θεραπευτικούς λόγους. Ο Jean Oliver τις δεκαετίες του '40 και του '50, έδειξε με κλασικές μελέτες πως αν μετά οξεία τοξική βλάβη

των νεφρών η βασική μεμβράνη των ουροφόρων σωληναρίων παραμείνει άθικτος, τότε μπορεί να επαναγκασταθούν σ' αυτή νέα σωληναριακά κύτταρα που θα προέρχονται από τα χειλη της βλάβης. Μετά την αποκόλληση των επιθηλιακών κυττάρων από τη βασική μεμβράνη, τα παραπλήσια κύτταρα τείνουν να καλύψουν τα κενά και να γεμίσουν το έλλειμμα. Μία άλλη ιδιότητα των επιθηλιακών κυττάρων γενικά είναι η ικανότητά τους να μεταναστεύουν. Επιθηλιακά κύτταρα εντέρου, όπως η σειρά Caco–2 μεταναστεύουν σε καλλιέργειες κατά τρόπο που απόλυτα εξαρτάται από την παρουσία των ιντεγκρινών. Η διαδικασία μετανάστευσης των επιθηλιακών κυττάρων των ουροφόρων σωληναρίων των νεφρών έχει μελετηθεί λιγότερο. Ο εποικισμός της βασικής μεμβράνης και η κάλυψη του χασματικού κενού που δημιουργείται από την αποκόλληση των επιθηλιακών κυττάρων γίνεται με κυτταρική υπεροπλασία μερικώς, κυρίως όμως πραγματοποιείται με επιμήκυνση του κυττάρου. Για να μεταναστεύουν τα επιθηλιακά κύτταρα προς την απογυμνωμένη βασική μεμβράνη χρειάζεται προηγούμενως να υποστούν διαφοροποίηση. Η επαναδιαφοροποίηση τους αυτή – πλέον δηλαδή της αρχικής πρωτογενούς μεσεγχυματικής διαφοροποίησης – απαιτεί την παρουσία ιντεγκρινών. Οι ιντεγκρινές δηλαδή συμπερασματικά κατευθύνουν τις διαδικασίες τόσον της αρχικής διαφοροποίησης του μεσεγχύματος όσον και της επαναδιαφοροποίησης των ήδη διαφοροποιημένων επιθηλιακών κυττάρων των ουροφόρων σωληναρίων, με σκοπό να τους προσδώσουν τη μεταναστευτική ικανότητα και να επενδύσουν έτσι και πάλι την απογυμνωμένη λόγω της οξείας σωληναριακής νέκρωσης βασική μεμβράνη.

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ – ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Μεγάλες έρευνες βρίσκονται σε εξέλιξη σε ότι αφορά στην αποκατάσταση του νεφρού από πλευράς μιορφολογικής και λειτουργικής μετά μία οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Το ενδιαφέρον των ερευνητών εστιάζεται στα μόρια προσκόλλησης και σε ενδογενώς παραγόμενους πολυπεπτιδικούς παράγοντες αύξησης που θεωρούνται ότι είναι οι κύριοι μεσολαβητές στην υπεροπλασία και την αναδημιουργία γενικότερα των επιθηλιακών κυττάρων των ουροφόρων σωληναρίων. Ο ρόλος των μορίων προσκόλλησης αναφέρθηκε ήδη με πολλές λεπτομέρειες στο άρθρο αυτό. Ακροθιγώς μόνο αναφέρεται εδώ ότι από τους παράγοντες αύξησης σημαντικοί θεωρούνται ο νεφρικός επιδερμικός πα-

ράγοντας αύξησης EGF (renal epidermal growth factor) και ο προς την ινσουλίνη προσομοιάζων παράγοντας αύξησης-1 IGF-1 (insulin like growth factor-1). Όμως λεπτομερής αναφορά σε παράγοντες άλλους πέραν των μορίων προσκόλλησης εκφεύγει των σκοπών του παρόντος άρθρου. Τα μόρια προσκόλλησης, οι παράγοντες αύξησης καθώς και ο ρόλος των λευκοκυττάρων στην οξεία σωληναριακή νέκρωση άλλα και σε κάθε φύσεως φλεγμονώδη διαδικασία των νεφρών, μελετάται εντατικά στις μέρες μας.

Είναι βέβαιον πως τα λευκοκύτταρα πέραν της παραγωγής αγγειοσυσπαστικών ουσιών όπως η θρομβοφεβάνη και οι λευκοτριένες, πέραν της ικανότητάς τους να προκαλούν την παραγωγή αυτών των ουσιών που αυξάνουν την διαβατότητα των τριχοειδών και των σωληναρίων με μακρομοριακές ουσίες, είναι δυνατόν και με άλλους μηχανισμούς να συμμετέχουν στις διαδικασίες που ακολουθούν μία οξεία νεφρική ανεπάρκεια οποιασδήποτε μορφής. Πάντως είναι βέβαιον πως μέσω των  $\beta_2$  ιντεγρινών τους μετριάζουν την προκαλούμενη νεφρική ανεπάρκεια. Η παρουσία των μονοτύρηγνων λευκοκυττάρων στον διάμεσο ιστό θεωρείται ότι ευνοεί την αναγεννητική διαδικασία του νεφρού, ενώ αντίθετα η εμμένουσα συγκέντρωση λευκοκυττάρων στο διάμεσο χώρο έχει προγνωστικό χαρακτήρα κακής έκβασης καθώς ακολουθείται από ανάπτυξη χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και ίνωση του νεφρού<sup>18</sup>.

## ABSTRACT

**Charalambopoulos K, Papalimneou V. Adhesion molecules in renal development and acute renal necrosis. Hell Jatr, 2000, 66: 237 - 242.**

Adhesion molecules play an important role in the development of multicellular organisms. Embryogenesis, tissues maintenance and architecture, mainly depend on some adhesion molecules. Henceby, we provide an overview of current knowledge regarding the role of adhesion molecules in normal renal development and in the renal pathologic state of acute tubular necrosis. Integrins is the best studied family among these molecules. They are implicated in various mechanisms in these processes. That's why they are mainly described in detail in this article. Furthermore, the pathophysiologic events regarding the role of these adhesion molecules are discussed.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Eidelman GM, Crossin KL. Cell adhesion molecule: Implications for a molecular histology. Annu Rev Biochem 1991, 60: 155-90.
2. Haynes RO. Integrins: Versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. Cell 1992, 69: 11-25.
3. Desplats A, Poupon MF. The metastatic process. Bull Cancer 1994, 81(9): 751-4.
4. Juliano RL, Haskill S. Signal transduction from the extracellular matrix. J Cell Biol 1993, 120: 577-85.
5. Peiter M. Regulating cell proliferation: as easy as APC. Science 1996, 272: 974-5.
6. Ruoslahti E, Noble NA, Kagami S, et al. Integrins. Kidney Int 1994, 45(Suppl.): 517-22.
7. Kelly KJ, Williams WW, Colvin RB, et al. Antibody to intercellular adhesion molecule 1 protects the kidney against ischemic injury. Proc Natl Acad Sci USA 1994, 91: 812-6.
8. Goligorsky MS, Dibona GF. Pathogenetic role of Arg-Gly-Asp recognizing integrins in acute renal failure. Proc Natl Acad Sci USA 1994, 90: 5700-4.
9. Ruoslahti E, Dierschebacher MD. New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins. Science 1987, 238: 491-9.
10. Wutrich RP. Intercellular adhesion molecules and vascular cell adhesion molecule 1 and the kidney. J Am Soc Nephrol 1992, 3: 1201-11.
11. Masek Z, Manura P, Schreber V. Acute phase proteins. Sb Lek 1995, 96(4): 451-4.
12. Remuzzi G, Zoya C, Bertani J. Glomerulonephritis. Curr Opin Nephrol Hypertens 1993 2(3): 465-74.
13. Zizzi HC, Zibari GB, Granger DN, et al. Quantification of P-selectin excretion after renal ischemia and reperfusion. J Pediatr Surg 1997, 31(7): 1010-3.
14. Goligorsky MS, Liberthal W, Racusen L, et al. Integrin receptors in renal tubular epithelium: new insights into pathophysiology of acute renal failure. Am J Physiol 1993, 264: F1-F8.
15. Piepenhagen PA, Nelson WJ. Defining E-cadherin associated protein complexes in epithelial cells: plakoglobin, beta and gamma catenin are distinct components. J Cell Sci 1993, 104: 751-8.
16. Molitoris BA. Ischemia-induced loss of epithelial polarity: potential role of the actin cytoskeleton. Am J Physiol 1991, 260: F769-F78.
17. Racusen LC, Fivush BA, Li YL, et al. Dissociation of tubular cell detachment and tubular cell death in clinical and experimental "acute tubular necrosis". Lab Invest 1991, 64: 546-56.
18. Ghielli M, Verstrepen WA, Nouwen EJ, et al. Inflammatory cells in renal regeneration. Ren Fail 1996, 18(3): 355-75.

Αλληλογραφία:

Κ. Χαραλαμπόπουλος  
Σολωμού 13  
Ιωάννινα 452 21

Corresponding author:

K. Charalambopoulos  
13, Solomou Str.  
452 21 Ioannina, Greece

## Σχέση των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων στο πλάσμα και της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση

Α. Καραγιάννης, Μ. Αβραμίδης, Κ. Μπαλάσκα, Χ. Λαφάρας,  
Α. Τρύφος, Α. Κοντόπουλος, Α. Βυζαντιάδης, Χ. Ζαμπούλης

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης των επιπέδων στο πλάσμα του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP, atrial natriuretic peptide) και του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP, brain natriuretic peptide) με την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας της καρδιάς στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. Μελετήθηκαν 12 υγιείς εθελοντές (ομάδα Α) και 28 υπερτασικοί ασθενείς (ομάδα Β) στους οποίους η διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης τέθηκε για πρώτη φορά, δεν είχαν λάβει αντιυπερτασική αγωγή και με κατάλληλες εξετάσεις αποκλείσθηκε η δευτεροπαθής υπέρταση. Σε όλους έγινε πλήρης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, προσδιορίσθηκαν η δραστικότητα ρενίνης πλάσματος (PRA, plasma renin activity), η αλδοστερόνη ορού (ALD, aldosterone), το ANP και το BNP και έγινε υπερηχογράφημα καρδιάς. Τα αποτελέσματα

( $m \pm SEM$ ) στην ομάδα Α ήταν: PRA=0,54±0,17 ngAl/ml/h, ALD=7,05±1,35 ng/dl, ANP=52,81±5,01 pg/ml και BNP= 32,95±2,45 pg/ml, ενώ στην ομάδα Β ήταν: PRA=0,56±0,19ngAl/ml/h, ALD=8,43±0,85 ng/dl, ANP=59,81±3,97 pg/ml και BNP=38,34±3,04 pg/ml. Τα παραπάνω αποτελέσματα δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους (Student's t-test). Τα επίπεδα του BNP, όχι όμως και του ANP, εμφάνιζαν θετική συσχέτιση με το δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας (LV mass index) στους υπερτασικούς ασθενείς ( $p<0,0001$ ). Συμπερασματικά, φαίνεται ότι τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων ANP και BNP είναι παρόμοια σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. Το BNP μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας της καρδιάς.

Ελλην Iatpr 2000, 66: 243-248.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συμμετοχή της καρδιάς και ειδικότερα των καρδιακών κόλπων στη ρύθμιση της νεφρικής απέκκρισης νατρίου και ύδατος και επομένως στη ρύθμιση του εξωκυττάριου όγκου υγρών είχε πιθανολογηθεί στα μέσα της δεκαετίας του 1950<sup>1</sup>. Ο ρόλος της καρδιάς ως ενδοκρινούς οργάνου αποδείχθηκε με την κλασική εργασία των de Bold και συν., το 1981<sup>2</sup>, οι οποίοι μελέτησαν την επίδραση της έγχυσης υδατικών εκχυλισμάτων καρδιακού ιστού αρουραίων σε αναισθητοποιημένους αρουραίους. Με την έγχυση εκχυλισμάτων από τους καρδιακούς κόλπους παρεπήρησαν έντονη διουρητική και νατριουρητική δράση, φαινόμενα που δεν παρατηρήθηκαν μετά από

έγχυση εκχυλισμάτων από τις κοιλίες της καρδιάς· επίσης, τα εκχυλίσματα των καρδιακών κόλπων προκαλούσαν ελάττωση της αρτηριακής πίεσης και αύξηση του αιματοκρίτη. Η δραστική ουσία απομονώθηκε αργότερα και είναι σήμερα γνωστή ως κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP, atrial natriuretic peptide)<sup>3</sup>.

Η έρευνα που ακολούθησε τα επόμενα χρόνια είχε ως αποτέλεσμα την ανακάλυψη, το 1988, ενός πεπτιδίου από τον εγκεφαλό χοίρου που έχει ομόλογη δομή και παρόμοιες βιολογικές ιδιότητες με το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο<sup>4</sup>. Ονομάστηκε εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP, brain natriuretic peptide), αν και οι μελέτες που ακολού-

θησαν σε ανθρώπους απέδειξαν ότι εκκρίνεται κυρίως από την καρδιά<sup>5,6</sup>. Το 1990, η οικογένεια των νατριουρητικών πεπτιδών απέκτησε ένα νέο μέλος, το C-νατριουρητικό πεπτίδιο (CNP, C-type natriuretic peptide), που απομονώθηκε αρχικά και αυτό, όπως το BNP, από τον εγκέφαλο χοίρου, αργότερα όμως και από τον εγκέφαλο ανθρώπου και από πεφερικούς ιστούς<sup>7,8</sup>.

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης των επιπέδων στο πλάσμα του ANP και του BNP με την αρτηριακή πίεση και την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας της καρδιάς, σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 12 υγιείς εθελοντές και 28 ασθενείς με ήπια και μέτρια ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση (διαστολική αρτηριακή πίεση μεταξύ 95 και 110mmHg σε τρεις διαδοχικές μετρήσεις με μεσοδιάστημα μίας εβδομάδας η μία από την άλλη), στους οποίους η διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης τέθηκε για πρώτη φορά και δεν είχαν λάβει αντιυπερτασική αγωγή. Μετά τη λήψη του ιστορικού, όλοι υποβλήθηκαν σε φυσική εξέταση, ηλεκτροκαρδιογράφημα και πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο. Η δευτεροπαθής υπέρταση αποκλείστηκε με βάση το ιστορικό, τον προσδιορισμό των κατεχολαμινών στα ούρα 24ώρου και το ραδιοϊσοτοπικό νεφρόγραμμα μετά από χορήγηση καπτοπρίλης.

Την ημέρα της εξέτασης, όλοι οι συμμετέχοντες στο πρωτόκολλο της μελέτης προσέρχονταν νήστεις στις 8.00 π.μ. στο εξωτερικό ιατρείο μίας ημέρας της κλινικής μας. Μετά από κατάκλιση 90min γινόταν παρακεντήση κεντρικής φλέβας του αντιβραχίου και 30min αργότερα γινόταν αιμοληψία για τον προσδιορισμό της δραστικότητας ζενίνης πλάσματος, της αλδοστερόνης ορού, του κολπικού και του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου. Στη συνέχεια, έγινε σε δύος πλήρης υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος (M-mode-2D-Doppler) με μηχάνημα της Kontron Instruments, Sigma 1AC. Οι μετρήσεις που αξιολογήθηκαν ήταν από παραστερινή λήψη και αφορούσαν στο πάχος των τοιχωμάτων, την τελοσυστολική και τελοδιαστολική διάμετρο της αριστεράς κοιλίας. Για τον προσδιορισμό της μάζας της αριστεράς κοιλίας (LV mass) χρησιμοποιήθηκε ο παρακάτω τύπος<sup>9</sup>: LV mass (g)=1,05 × [(τελοδιαστολική διάμετρος + πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος + πάχος οπισθίου τοιχώματος)<sup>3</sup> – (τελοδιαστολική διάμετρος)<sup>3</sup>]. Ο δείκτης μάζας της αριστεράς κοιλίας (LV mass index) προσδιορίσθηκε από το πηλίκο της μάζας της αριστεράς κοιλίας προς την επιφάνεια σώματος. Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test και η γραμμική συσχέτιση. Πιθανότητα (p) μικρότερη από 0,05 θεωρήθηκε σημαντική.

## Προσδιορισμοί

Τα δείγματα αίματος (8ml) για τον προσδιορισμό των νατριουρητικών πεπτιδών συλλέγονταν σε σωληνάρια πολυπροπυλενίου εμβυθισμένα σε πάγο, τα οποία περιείχαν EDTA

(1mg/ml αίματος), (δινατριούχο άλας του αιθυλενοδιαινοτετραοξεικού οξέος, Boehringer Mannheim GmbH), και αναστολέα πρωτεασών απροτινίνη (500 kallikrein inactivator units/ml αίματος), (aprotinin, Bovine Lung, lyophilized, Calbiochem). Ακολούθως φυγοκέντρηση για 20min στις 3000 rpm ( $\theta = 4^{\circ}\text{C}$ ), και το πλάσμα αποθηκεύονταν στους -70°C.

## Εκχύλιση των πεπτιδίων από το πλάσμα

Τα δείγματα οξινίζονταν με 1% TFA (trifluoroacetic acid, HPLC grade) σε δισαπεσταγμένο ύδωρ και φυγοκεντρούνταν στις 3000 rpm για 20min στη  $\theta = 4^{\circ}\text{C}$ . Παράλληλα εξισορροπούνταν στήλες C-18 (SEP Columns RIK-SEPCOL-1, Peninsula Laboratories, INC) με: α) 1ml 60% CH<sub>3</sub>CN (HPLC grade) σε 1% TFA και β) 3ml 1% TFA, τρεις φορές.

Τα οξινισμένα δείγματα, απαλλαγμένα από ανεπιθύμητες ουσίες, φορτώνονταν στις εξισορροπημένες στήλες και μετά τη διόδο τους ακολουθούσε έκπλυση με 3ml διαλύματος 1% TFA, δύο φορές. Τα συγκρατημένα στις στήλες πεπτίδια εκλούνταν με 3ml διαλύματος 60% CH<sub>3</sub>CN σε 1% TFA. Τα εκλούσματα υποβάλλονταν σε εξάτμιση μέχρι ξηρού (σε συκενή SC 210A SPEEDVAC) όλη τη νύχτα.

## Ραδιοανοσολογική μέθοδος

Τα επίπεδα των πεπτιδών προσδιορίστηκαν με ραδιοανοσολογική μέθοδο (Peninsula Laboratories, INC) κατά την οποία λαμβάνει χώρα ανταγωνισμός των επισημασμένων με <sup>125</sup>I πεπτιδών με τα μη επισημασμένα, για δέσμευσή τους σε ειδικά, για το κάθε πεπτίδιο, αντισώματα. Η μέθοδος ολοκληρώθηκε σε τρεις ημέρες και περιλάμβανε τα εξής στάδια:

1. Αρχικά, τα ίζηματα των πεπτιδών διαλυτοποιήθηκαν σε RIA buffer (Peninsula Laboratories, INC) και 100μl χορηγησμοποιήθηκαν για τη μέθοδο. Όλα τα δείγματα και τα διαλύματα πρότυπων ουσιών (standards) προσδιορίσθηκαν για εις διπλούν. Τα standards παρασκευάστηκαν με διαδοχικές αραιώσεις πρότυπης ουσίας και σε τελικές συγκεντρώσεις 1-128 pg/tube για το ANP 1-28 και το BNP 32 (Peninsula Laboratories, INC). Σε όλα τα σωληνάρια προστέθηκε αντίσωμα (100 μl rabbit anti-peptide serum) και ακολούθησε επώαση στους 4°C για 24h.
2. Στα αντίστοιχα σωληνάρια προστέθηκε επισημασμένο με <sup>125</sup>I πεπτίδιο (<sup>125</sup>I ANP 1-28 10444 cpm, <sup>125</sup>I BNP 10847 cpm). Ακολούθησε επώαση για 24h στους 40°C.
3. Μετά το πέρας της επώασης, σε κάθε σωληνάριο προστέθηκαν 100 μl Goat anti-rabbit antiserum (GARGG, Peninsula Laboratories) και 100 μl normal rabbit serum (NRS, Peninsula Laboratories) και έγινε επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για 90 min. Τέλος, 500 μl RIA buffer προστέθηκαν σε κάθε σωληνάριο και ακολούθησε φυγοκέντρηση στις 3000 rpm για 20min στους 4°C. Το υπερκείμενο των σωληναρίων αναρροφήθηκε και το υπόλειμμα μετρήθηκε σε μετρητή γ-ακτινοβολίας για 5min.

Σε ημιλογιαθικό χαρτί κατασκευάστηκαν πρότυπες καμπύλες για κάθε πεπτίδιο με τεταγμένη το λόγο %B<sub>0</sub> και τετμημένη το δεκαδικό λογάριθμο των συγκεντρώσεων των πρότυπων πεπτιδών. Με βάση τις πρότυπες καμπύλες, οι κρούσεις ανά λεπτό των δειγμάτων (cpm) μετατρέπονται σε συγκεντρώσεις των αντίστοιχων πεπτιδών (pg/100μl).

Η δραστικότητα ζενίνης πλάσματος προσδιορίστηκε με ραδιοανοσολογική μέθοδο (RENCTK, Sorin Biomedica, Italy). Η αλδοστερόνη ορού προσδιορίσθηκε επίσης με ραδιοανοσολογική μέθοδο (ALDOCTK-2, Sorin Biomedica, Italy).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 1 φαίνονται τα βασικά κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των υγιών εθελοντών (ομάδα A) και των υπερτασικών ασθενών (ομάδα B).

Τα ευρήματα των ειδικών προσδιορισμών ( $m \pm SEM$ ) στην ομάδα A ήταν: PRA=0,54±0,17 ngAI/ml/h, ALD=7,05±1,35 ng/dl, ANP=52,81±5,01 pg/ml και BNP= 32,95±2,45 pg/ml, ενώ στην ομάδα B ήταν: PRA=0,56±0,19ngAI/ml/h, ALD= 8,43±0,85 ng/dl, ANP=59,81±3,97 pg/ml και BNP=38,34±3,04 pg/ml (Πίν. 2, Εικ. 1). Τα παραπάνω αποτελέσματα δεν είχαν σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ τους (Student's t-test). Επίσης, τα επίπεδα του ANP και του BNP στο πλάσμα δεν είχαν θετική συσχέτιση με τη συστολική, τη διαστολική και τη μέση αρτηριακή πίεση.

Η μάζα της αριστεράς κοιλίας ήταν  $197 \pm 14,5$  g στην ομάδα A και  $262,6 \pm 12,6$  στην ομάδα B ( $p < 0,01$ ). Ο δείκτης μάζας της αριστεράς κοιλίας ήταν  $105,6 \pm 5,2$  g/m<sup>2</sup> και  $139,6 \pm 6,4$  g/m<sup>2</sup>, αντίστοιχα ( $p < 0,01$ ), (Πίν. 1). Στους υπερτασικούς ασθενείς, τα επίπεδα του BNP στο πλάσμα είχαν θετική συσχέτιση με το δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας ( $r = 0,86$ ,  $p < 0,0001$ ), σε αντίθεση με τα αντίστοιχα επίπεδα του ANP που δεν είχαν παρόμοια συσχέτιση ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,07$ ), (Εικ. 2,3).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν τα επίπεδα του κολπικού και του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου στο πλάσμα, σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση που δεν είχαν λάβει αντιυπερτασική αγωγή. Τα επίπεδα του ANP και του BNP στο πλά-

**Πίνακας 1.** Κύρια κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των υγιών εθελοντών (ομάδα A) και των υπερτασικών ασθενών (ομάδα B).

|                                   | Ομάδα A          | Ομάδα B          |
|-----------------------------------|------------------|------------------|
| Αριθμός μελετηθέντων              | 12               | 28               |
| Φύλο (Α/Γ)                        | 7/5              | 16/12            |
| Ηλικία                            | $39 \pm 4$       | $41 \pm 2$       |
| BMI (Kg/m <sup>2</sup> )          | $25,8 \pm 6,1$   | $27,1 \pm 3,8$   |
| Συστολική ΑΠ (mmHg)               | $125 \pm 6$      | $162 \pm 5$      |
| Διαστολική ΑΠ (mmHg)              | $81 \pm 4$       | $97 \pm 3$       |
| Κρεατινίνη (mg/dl)                | $0,8 \pm 0,1$    | $0,8 \pm 0,2$    |
| Na ούρων (mEq/24ωρο)              | $142 \pm 14$     | $144 \pm 13$     |
| LV mass (g)                       | $197,1 \pm 14,5$ | $262,6 \pm 12,6$ |
| LV mass index (g/m <sup>2</sup> ) | $105,6 \pm 5,2$  | $139,6 \pm 6,4$  |

(Α=άνδρες, Γ=γυναίκες, ΑΠ=αρτηριακή πίεση, BMI=Body Mass Index, δείκτης μάζας σώματος, LV=αριστερά κοιλία)

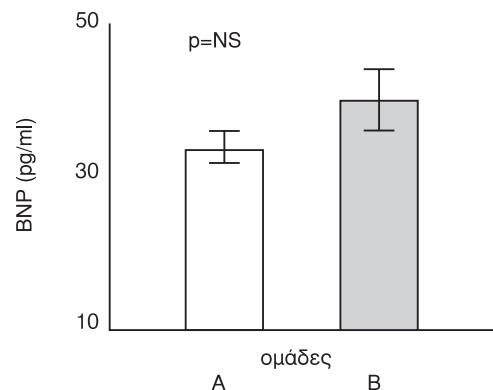
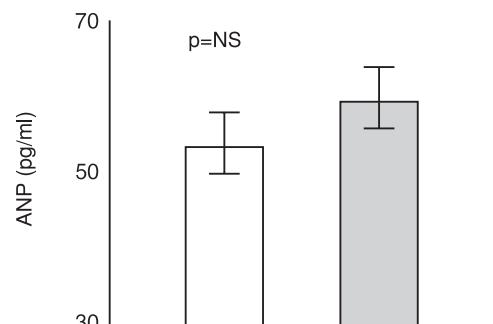
**Πίνακας 2.** Δραστικότητα ρενίνης πλάσματος (PRA), αλδοστερόνης ορού ALD, κολπικό (ANP) και εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) στις δύο υπό μελέτη ομάδες.

|                 | Ομάδα A          | Ομάδα B          |
|-----------------|------------------|------------------|
| PRA (ngAI/ml/h) | $0,54 \pm 0,17$  | $0,56 \pm 0,19$  |
| ALD (ng/dl)     | $7,05 \pm 1,35$  | $8,43 \pm 0,85$  |
| ANP (pg/ml)     | $52,81 \pm 5,01$ | $59,81 \pm 3,97$ |
| BNP (pg/ml)     | $32,95 \pm 2,45$ | $38,34 \pm 3,04$ |

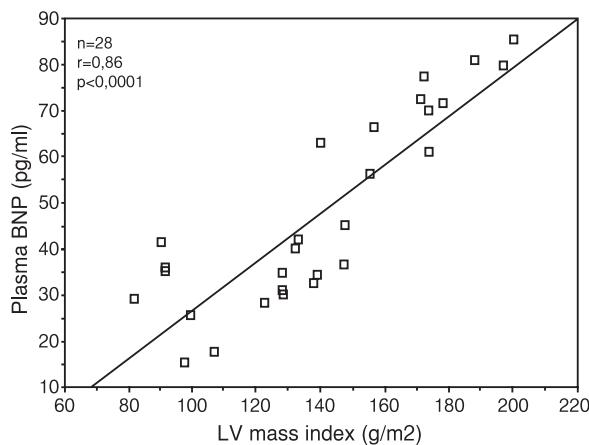
Ομάδα A=υγιείς εθελοντές

Ομάδα B=υπερτασικοί ασθενείς

σμα ήταν υψηλότερα στους υπερτασικούς ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές, αλλά δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Επίσης, δεν υπήρχε θετική συσχέτιση των νατριουρητικών πεπτιδίων με τη συστολική, τη διαστολική, τη μέση αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα της δραστικότητας ρενίνης πλάσματος και της αλδοστερόνης ορού. Όμως, τα επίπεδα του BNP στο πλάσμα εμφάνιζαν θετική συσχέτιση με το δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας, ενώ πα-



**Εικ. 1.** Επίπεδα στο πλάσμα του κολπικού και του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (ομάδα A: υγιείς εθελοντές, ομάδα B: υπερτασικοί ασθενείς).

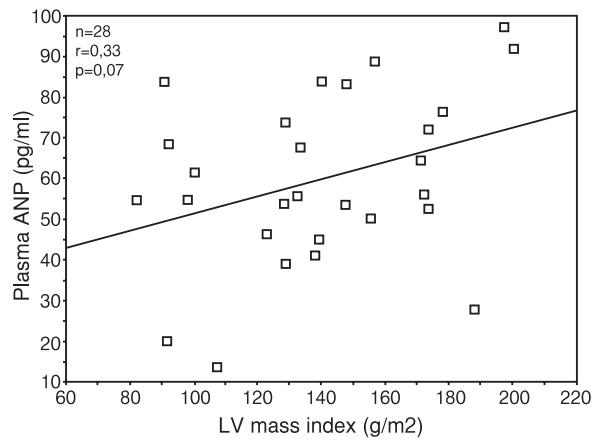


**Εικ. 2.** Συσχέτιση των επιπέδων στο πλάσμα του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) και του δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας (LVMI).

ορόμοια συσχέτιση δεν υπήρχε για το ANP. Αυτή η παρατήρηση μπορεί να ερμηνευθεί από τη γνώση ότι το BNP συντίθεται και εκκρίνεται κυρίως από τις κοιλίες της καρδιάς<sup>6</sup>. Σε υπερτασικούς ασθενείς, που έλαβαν θεραπεία με αναστολές του μετατρεπτικού ενζύμου, έχει αναφερθεί ελάττωση των επιπέδων του BNP μετά από υποστροφή της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας, γεγονός που δείχνει ότι η ελάττωση της μάζας της καρδιάς έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της έκκρισης του BNP από τις κοιλίες<sup>10</sup>.

Η ρύθμιση της λειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος και η ομοιόσταση των υγρών και των ηλεκτρολυτών του οργανισμού οφείλεται στην αλληλεπίδραση πολλών συστημάτων. Για πολλά χρόνια ήταν αποδεκτό ότι εκτός από το νευρικό σύστημα υπάρχουν και κάποιοι χυμικοί μηχανισμοί που ενέχονται στην αύξηση του όγκου των ούρων, η οποία παρατηρείται μετά από διέγερση των τασεούποδοχέων των κόλπων. Μορφολογικές παρατηρήσεις είχαν δείξει την ύπαρξη εκκριτικών κοκκιών μόνο στους κόλπους και όχι στις κοιλίες της καρδιάς<sup>11</sup>, αλλά και την επίδραση των μεταβολών του ισοζυγίου νατρίου και ύδατος ή της επινεφριδεκτομής στο βαθμό κοκκώσης των μυϊκών κυττάρων των καρδιακών κόλπων<sup>12,13</sup>.

Ως κύριοι παράγοντες που ελέγχουν την αποβολή νατρίου και ύδατος από τους νεφρούς θεωρούνται ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η αλδοστερόνη. Ωστόσο, το 1961 προτάθηκε η έννοια του “τρίτου παράγοντα” που συμμετέχει στη διατήρηση του ισοζυγίου νατρίου και ύδατος, όταν αποδείχθηκε σε πειραματόζωα ότι η νατριούρηση που ακολουθεί



**Εικ. 3.** Συσχέτιση των επιπέδων στο πλάσμα του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP) και του δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας (LVMI).

την έγχυση νατρίου δεν αναστέλλονταν όταν παρεμποδίζονταν οι μεταβολές της σπειραματικής διήθησης και των επιπέδων της αλδοστερόνης<sup>14</sup>.

Η έρευνα που ακολούθησε την εργασία των de Bold και συν. το 1981<sup>6</sup>, είχε ως αποτέλεσμα την ανακάλυψη των νατριουρητικών πεπτιδών, αρχικά του κολπικού (ANP) που εκκρίνεται ως απάντηση σε μεταβολές της τάσεως των τοιχωμάτων των καρδιακών κόλπων και στη συνέχεια του εγκεφαλικού (BNP), τα επίπεδα του οποίου στο πλάσμα αντανακλούν τη μάζα της αριστεράς κοιλίας της καρδιάς και το φροτίο που δέχεται αυτή. Τα νατριουρητικά πεπτίδια ασκούν σημαντικές βιολογικές δράσεις. Το ANP εκκρίνεται κυρίως από τους καρδιακούς κόλπους και προκαλεί διούρηση, νατριούρηση<sup>15-19</sup>, αγγειοδιαστολή<sup>20,21</sup> και ελάττωση της δραστηρότητας του συστήματος ζενίνης-αγγειοτενσίνης<sup>22,23</sup>. Το BNP εκκρίνεται κυρίως από τις κοιλίες της καρδιάς και έχει παρόμοιες δράσεις με το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο<sup>24</sup>.

Οι πρώτοι προσδιορισμοί των επιπέδων του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου στο πλάσμα, σε ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση, έδειξαν ότι είναι αυξημένα τουλάχιστον στο διπλάσιο σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα υγιών νορμοτασικών ατόμων, εμφανίζουν δε σημαντική συσχέτιση τόσο με τη συστολική όσο και με τη διαστολική αρτηριακή πίεση<sup>25,26</sup>. Ενώ όμως φαίνεται ότι ύπαρχει ομοφωνία σχετικά με την ύπαρξη αυξημένων επιπέδων του ANP στη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση, τα δεδομένα που υπάρχουν για τη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών με ήπια και μέτρια ανεπίπλεκτη ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση είναι αντικρουόμενα. Σε

διάφορες μελέτες διαπιστώθηκαν παρόμοια επίπεδα του ANP σε ασθενείς με ήπια ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση και υγιείς νορμοτασικούς<sup>27-29</sup>. Σε μία μετα-ανάλυση 17 εργασιών, στις οποίες αναφέρεται ότι οι ομάδες των ασθενών με ήπια ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση και των υγιών νορμοτασικών ατόμων είχαν ελεγχθεί ως προς την ηλικία και τη διαιτητική πρόσληψη νατρίου, διαπιστώθηκε ότι 8/17 μελέτες ανέφεραν υψηλότερα επίπεδα ANP στους υπερτασικούς, 8/17 παρόμοια επίπεδα, ενώ σε μία μελέτη οι υγιείς είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ANP από ό,τι οι υπερτασικοί<sup>30</sup>.

Μερικά από τα παραπάνω αντιφατικά ευρήματα μπορούν να αποδοθούν σε ανεπαρκή έλεγχο των παραγόντων που επηρεάζουν τα επίπεδα του ANP στο πλάσμα, όπως η διαιτητική πρόσληψη νατρίου, η ηλικία, η θέση του σώματος και η φυσική δραστηριότητα. Επίσης, μεθοδολογικά προβλήματα κατά τον προσδιορισμό του ANP πιθανόν να συγκαλύπτουν μία μικρή μεν αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων του ANP στην ήπια ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. Εξάλλου, παρόμοιοι παράγοντες πιθανόν να μην αποκαλύπτουν μία έλλειψη της αναμενόμενης αντισταθμιστικής αύξησης του ANP στα πρώιμα στάδια της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης, γεγονός που θα μπορούσε να διαδραματίζει κάποιο παθογενετικό ρόλο.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι τα επίπεδα του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου στο πλάσμα αντανακλούν σε σημαντικό βαθμό την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας της καρδιάς. Μελλοντικές μελέτες θα δείξουν αν μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση.

## ABSTRACT

**Karayiannis A, Avramidis M, Balaska K, Lafaras Ch, Trifos A, Kontopoulos A, Vizantiadis A, Zamboulis Ch. Relationship between plasma levels of natriuretic peptides and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Hell Jatr 2000, 66: 243 - 248.**

The aim of this study was to investigate the possible relationship between plasma levels of atrial natriuretic peptide (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP) with left ventricular mass in patients with essential hypertension. Twelve normotensive subjects (group A) and 28 patients with never treated, uncomplicated mild to moderate essential hypertension (group B) were studied. After a medical hi-

story and a complete physical and laboratory examination, plasma renin activity (PRA), serum aldosterone (ALD), ANP and BNP were measured. All participants underwent a M-mode-2D-Doppler echocardiography study. The results ( $m \pm SEM$ ) in group A were: PRA=  $0.54 \pm 0.17$  ngAl/ ml/h, ALD=  $7.05 \pm 1.35$  ng/dl, ANP=  $52.81 \pm 5.01$  pg/ml and BNP=  $32.95 \pm 2.45$  pg/ml, while in group B were: PRA=  $0.56 \pm 0.19$  ngAl/ml/h, ALD=  $8.43 \pm 0.85$  ng/dl, ANP=  $59.81 \pm 3.97$  pg/ml and BNP=  $38.34 \pm 3.04$  pg/ml. There was no statistically significant difference between the above results. In hypertensive patients, plasma BNP levels were positively correlated with left ventricular mass index ( $p < 0.0001$ ), while plasma ANP levels did not have similar correlation. In conclusion, plasma levels of natriuretic peptides ANP and BNP are similar in normal subjects and patients with mild to moderate essential hypertension. In hypertensive patients, brain natriuretic peptide may be a useful noninvasive marker of left ventricular hypertrophy.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. Circ Res 1956, 4: 85-90.
- de Bold AJ, Borenstein HB, Veres AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extraction in rats. Life Sci 1981, 28: 89-94.
- Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). Biochem Biophys Res Commun 1984, 118: 131-9.
- Sudoh T, Kangawa K, Minamino N. A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature 1988, 332: 78-81.
- Kambayashi Y, Nakao K, Mukoyama M, et al. Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. FEBS Lett 1990, 259: 341-5.
- Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. J Clin Invest 1991, 87: 1402-12.
- Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. Biochem Biophys Res Commun 1990, 168: 863-70.
- Komatsu T, Nakao K, Suga S, et al. C-type natriuretic peptide (CNP) in rats and humans. Endocrinology 1991, 129: 1104-6.
- Troy BL, Pombo J, Rackley CE. Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. Circulation 1972, 45: 602-11.

10. Kohno M, Horio T, Yokokawa, et al. Brain natriuretic peptide as a marker for hypertensive left ventricular hypertrophy: changes during 1-year antihypertensive therapy with angiotensin converting enzyme inhibitor. *Am J Med* 1995, 98: 257-65.
11. Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig. *Exp Med Surg* 1956, 14: 99-112.
12. Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cells. *J Cell Biol* 1964, 23: 151-72.
13. de Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979, 161: 508-11.
14. De Wardener HE, Mills IH, Clapham WF, Hayter CJ. Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog. *Clin Sci* 1961, 21: 249-58.
15. Cogan MG. Renal effects of atrial natriuretic factor. *Annu Rev Physiol* 1990, 52: 699-708.
16. Marin-Grez M, Fleming JT, Briggs JP. Atrial natriuretic peptide causes preglomerular vasodilation and postglomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986, 324: 473-6.
17. Dunn BR, Ichikawa I, Pfeffer JM, Troy JL, Brenner BM. Renal and systemic hemodynamic effects of synthetic atrial natriuretic peptide in the anesthetized rat. *Circ Res* 1986, 59: 237-46.
18. Kim JK, Summer SN, Durr J, Schrier RW. Enzymatic and binding effects of atrial natriuretic factor in glomeruli and nephrons. *Kidney Int* 1989, 35: 799-805.
19. Light DB, Schwiebert EM, Karlson KH, Stanton BA. Atrial natriuretic peptide inhibits a cation channel in the renal inner medullary collecting duct cells. *Science* 1989, 243: 383-5.
20. Laragh JH. Atrial natriuretic hormone, the renin aldosterone axis and blood pressure-electrolyte homeostasis. *N Engl J Med* 1985, 313: 1330-40.
21. Kleinert HD, Maack T, Atlas SA, Januszewicz A, Sealey JE, Laragh JH. Atrial natriuretic factor inhibits angiotensin-, norepinephrine-, and potassium-induced vascular contractility. *Hypertension* 1984, 6 (suppl I): I143-7.
22. Maack T, Marion DN, Camargo MJ, et al. Effects of au-
- riculin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs. *Am J Med* 1984, 77: 1069-75.
23. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67: 1134-7.
24. Davidson NC, Struthers AD. Brain natriuretic peptide. *J Hypertension* 1994, 12: 329-36.
25. Sagnella GA, Markandu ND, Shore AC, MacGregor GA. Raised circulating levels of atrial natriuretic peptides in essential hypertension. *Lancet* 1986, i: 179-81.
26. Sugawara A, Nakao K, Kono T, et al. Atrial natriuretic factor in essential hypertension and adrenal disorders. *Hypertension* 1988, 11 (suppl. 1): 1212-6.
27. Yamaji T, Ishibashi M, Sekihara H, Takaku F, Nakaoka H, Fujii J. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in primary aldosteronism and essential hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 63: 815-8.
28. Laroche P, Cusson JR, Gutkowska J, et al. Plasma atrial natriuretic factor concentrations in essential and renovascular hypertension. *Br Med J* 1987, 294: 1249-51.
29. Nilsson P, Lindholm L, Schersten B, Rudiger H, Melander A, Hesch RD. Atrial natriuretic peptide and blood pressure in a geographically defined population. *Lancet* 1987, i: 883-5.
30. Hollister AS, Inagami T. Atrial natriuretic factor and hypertension. A review and metaanalysis. *Am J Hypertens* 1991, 4: 850-65.

*Αλληλογραφία:*

Α. Καραγιάννης  
Τσιμισκή 44  
546 23 – Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

A. Karagiannis  
44 Tsimiski St.  
546 23 – Thessaloniki,  
Greece

## Βραχεία ή παρατεταμένη χημειοπροφύλαξη στις εγχειρήσεις του παχέος εντέρου

A. Σακαντάμης, Απ. Καμπαρούδης, Κ. Μπαλλάς

B' Χειρουργική Προπαιδευτική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

**Περίληψη.** Η προεγχειρητική προετοιμασία του παχέος εντέρου είναι γενικώς αποδεκτό ότι επιτυχάνεται με το μηχανικό καθαρισμό και την προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών. Η προοπτική κλινική μελέτη που πραγματοποίησαμε είχε ως σκοπό την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της βραχείας διάρκειας περιεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης με ειδικά αντιβιοτικά, στο ποσοστό των μετεγχειρητικών λοιμώξεων σε επεμβάσεις του παχέος εντέρου. Μελετήθηκαν συνολικά 250 ασθενείς οι οποίοι με τυχαία κατανομή χωρίσθηκαν σε δύο ομάδες. Ο μηχανικός καθαρισμός του εντέρου ήταν ο ίδιος και στις δύο ομάδες. Ομάδα A: Περιλαμβάνει 125 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε Aztreonam 1gr και Clindamycine 600mg, σε τρεις δόσεις (κατά την εισαγωγή της αναισθησίας, 8 και 16 ώρες αργότερα). Ομάδα B: Περιλαμβάνει 125 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε Cefuroxime 750mg και Metronidazole 1gr σε τρεις δόσεις για 4 ημέρες (την προεγχειρητική, την ημέρα του χειρουργείου και τις δύο πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες). Η ύπαρξη λοιμώξεων καταγράφοταν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και τις 30 πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες. Αποτελέσματα: 13 ασθενείς της ομάδας A (10,4%) παρουσίασαν μετεγχειρητικές επιπλοκές: ρήξη της αναστόμωσης 3, διά-

σπαση του χειρουργικού τραύματος 1, διαπύγηση του τραύματος 7 και δευτερογενή καταπληξία 2. Επανεπέμβαση απαιτήθηκε σε 3 ασθενείς (2,4%). Σε 18 ασθενείς (14,4%) κρίθηκε απαραίτητη η συνέχιση της αντιβιοτικής αγωγής και σε 8 από αυτούς η αλλαγή της βάσει αντιβιογράμματος. Ο χρόνος μετεγχειρητικής νοσηλείας κυμάνθηκε από 2-83 ημέρες (μέση τιμή 11,6), ενώ κατέληξαν 2 ασθενείς (1,6%). Στην ομάδα B 15 ασθενείς (12%) παρουσίασαν μετεγχειρητικές επιπλοκές: ρήξη της αναστόμωσης 3, σηπτική καταπληξία 1, διαπύγηση του τραύματος 8 και δευτερογενή καταπληξία 3. Επανεπέμβαση απαιτήθηκε σε 4 ασθενείς (3,2%) και σε 11 (8,8%) κρίθηκε απαραίτητη η αλλαγή αντιβιοτικού βάσει αντιβιογράμματος. Ο χρόνος μετεγχειρητικής νοσηλείας κυμάνθηκε από 4-53 ημέρες (μέση τιμή 15,9), ενώ κατέληξαν 5 ασθενείς (4%). Συμπερασματικά από την ανάλυση των αποτελεσμάτων φαίνεται ότι ο συνδυασμός Aztreonam και Clindamycin σε σχήμα βραχείας χορηγήσεως έχει την ίδια αποτελεσματικότητα έναντι των μετεγχειρητικών λοιμώξεων στη χειρουργική του παχέος εντέρου σε σχέση με τα παλαιότερα σχήματα χημειοπροφύλαξης μακράς διάρκειας. *Ελλην Iatpr 2000, 66: 249 - 253.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι πλέον αποδεκτό, ότι ένας μεγάλος αριθμός σοβαρών μετεγχειρητικών λοιμώξεων οφείλεται στη διασπορά μικροβίων κατά τη διάρκεια των επεμβάσεων. Η περιεγχειρητική χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων οδήγησε σε μεγάλη ελάττωση του ποσοστού εμφάνισης των μετεγχειρητικών λοιμώξεων, με ανάλογη μείωση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας<sup>1</sup>. Η αποτελεσματικό-

τητα της τεκμηριώθηκε σε τυχαιοποιημένες μελέτες με τη μέτρηση της συχνότητας της μετεγχειρητικής λοιμωξής του χειρουργικού τραύματος. Έτσι, στις σηπτικές ή δυνητικά σηπτικές επεμβάσεις παρατηρήθηκε ελάττωση του ποσοστού των λοιμώξεων από 40% σε 9-10%<sup>2-4</sup>. Κατά την επιλογή των αντιβιοτικών που θα χρησιμοποιηθούν σε περιεγχειρητικά σχήματα χημειοπροφύλαξης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μικροβιακή χλωρίδα του οργάνου ή

της περιοχής που θα πραγματοποιηθεί η επέμβαση. Στις εγχειρίσεις του παχέος εντέρου λοιπόν πρέπει να χρησιμοποιούνται συνδυασμοί αντιβιοτικών που να καλύπτουν το φάσμα τόσο των αερόβιων όσο και των αναερόβιων μικροβίων. Ταυτόχρονα πρέπει να λαμβάνεται μεριμνα για τον ικανοποιητικό μηχανικό καθαρισμό του παχέος εντέρου, ώστε να μειωθεί στο ελάχιστο ο μικροβιακός πληθυσμός<sup>5</sup>.

Η προοπτική κλινική μελέτη που πραγματοποιήσαμε είχε ως σκοπό την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της βραχείας διάρκειας περιεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης με ειδικά αντιβιοτικά, στο ποσοστό των μετεγχειρητικών λοιμώξεων σε επεμβάσεις του παχέος εντέρου.

### ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη περιελήφθησαν 250 διαδοχικοί ασθενείς, 112 άνδρες και 138 γυναίκες, ηλικίας 29-87 ετών, που υποβλήθηκαν σε εγχείρηση στο παχύ εντέρο. Σκοπός της εργασίας ήταν να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα δύο διαφορετικών σχημάτων περιεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης. Οι ασθενείς χωρίσθηκαν σε δύο ομάδες.

Η ομάδα Α, περιελάμβανε 125 ασθενείς (56 άνδρες και 69 γυναίκες) ηλικίας 36-87 ετών (μέση τιμή 61 έτη). Στους ασθενείς της ομάδας Α, χορηγήθηκε αζτεονάμη (Azactam®) 1 gr και κλινδαμικίνη (Dalacin®) 600 mg σε τρεις δόσεις. Η πρώτη δόση χορηγήθηκε πατά την εισαγωγή του ασθενούς στην αναισθησία και οι επόμενες δύο δόσεις 8 και 16 ώρες αργότερα.

Την ομάδα Β αποτέλεσαν 125 ασθενείς (56 άνδρες και 69 γυναίκες), ηλικίας 29-83 ετών (μέση τιμή 63 έτη). Στους ασθενείς αυτούς χορηγήθηκε κεφουροξίμη (Zinacef®) 750 mg και μετρονιδαζόλη (Flagyl®) 1 gr, σε τρεις δόσεις και για τέσσερις ημέρες – την προεγχειρητική, την ημέρα του χειρουργείου και τις δύο πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες.

Η ένταξη των ασθενών στις υπό μελέτη ομάδες γίνονταν την προηγουμένη του χειρουργείου σύμφωνα με την “αρχή του κλειστού φακέλου”.

Ο μηχανικός καθαρισμός του παχέος εντέρου ήταν ο ίδιος για όλους τους ασθενείς και περιελάμβανε υδροκή δίαιτα, αλατούχο καθαριτικό, τρείς υποκλυσμούς την προηγουμένη του χειρουργείου και έναν υποκλυσμό το πρώιμη της ημέρας του χειρουργείου.

Όλοι οι ασθενείς χειρουργήθηκαν προγραμματισμένα εκπόσι από 8 της ομάδας Α και 14 της ομάδας Β. Οι περιπτώσεις επείγουσας επέμβασης δεν εξαιρέθηκαν της μελέτης, αλλά τροποποιήθηκε η μέθοδος καθαρισμού του παχέος εντέρου. Η τροποποιημένη μέθοδος ήταν η ίδια και για τις δύο ομάδες και περιελάμβανε μόνο υποκλυσμούς.

110 ασθενείς της ομάδας Α και 118 της ομάδας Β έπασχαν από κακοήθη νόσο (Πίν. 1). Επιπλέον όπως φαίνεται στους πίνακες 2 και 3, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά όσον αφορά τη συχνότητα του είδους των επεμβάσεων μεταξύ των δύο ομάδων.

Κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής περιόδου καταγράφονταν αναλυτικά η εμφάνιση μετεγχειρητικών επιτλοκών και ιδιαίτερα η ανάπτυξη μετεγχειρητικών λοιμώξεων. Όσον αφορά τις μετεγχειρητικές λοιμώξεις μεγάλη σημασία δόθηκε στην απομόνωση του υπεύθυνου μικροοργανισμού. Συνέχιση ή και τροπο-

πίνακας 1. Η κατανομή των παθήσεων του παχέος εντέρου στις δύο ομάδες.

| Νόσος                                  | Νοσήματα παχέος εντέρου | Ομάδα Α | Ομάδα Β |
|--|-------------------------|---------|---------|
| Καρκίνος ορθού                         | 26                      | 28      |         |
| Καρκίνος ορθοσιγμοειδούς               | 14                      | 14      |         |
| Καρκίνος σιγμοειδούς                   | 20                      | 31      |         |
| Καρκίνος κατιόντος                     | 7                       | 6       |         |
| Καρκίνος αρ. κολικής καμπής            | 3                       | 2       |         |
| Καρκίνος εγκαρσίου                     | 7                       | 10      |         |
| Καρκίνος Δε. κολικής καμπής            | -                       | 5       |         |
| Καρκίνος ανιόντος                      | 13                      | 7       |         |
| Καρκίνος τυφλού                        | 12                      | 12      |         |
| Προηγηθείσα εκτομή παχέος εντέρου      | 7                       | 1       |         |
| Λαχνωτό θήλωμα ορθού                   | 1                       | 1       |         |
| Μεσεγχυματογενής όγκος μεσοσιγμοειδούς | -                       | 1       |         |
| Πολύποδες παχέος εντέρου               | 7                       | 5       |         |
| Καλοήθης στένωση αρ. κολικής καμπής    | -                       | 1       |         |
| Μεγάκιλο ενηλίκων                      | -                       | 1       |         |
| Ελκώδης κολίτιδα                       | 2                       | -       |         |
| Εχινοκοκκίσα Δε κολικής καμπής         | 1                       | -       |         |
| Πρόπτωση ορθού                         | 1                       | -       |         |
| Λαχνωτό θήλωμα                         | 3                       | -       |         |
| Καρκίνος σκωληκοειδούς                 | 1                       | -       |         |

Πίνακας 2. Το είδος των επεμβάσεων στις οποίες υποβλήθηκαν οι ασθενείς των δύο ομάδων.

| Είδος επέμβασης   | Ομάδα Α | Ομάδα Β |
|---|---------|---------|
| Κοιλιοπερινεική εκτομή                                    | 12      | 14      |
| Χαμηλή πρόσθια ορθοσιγμοειδεκτομή                         | 23      | 19      |
| Χαμηλή πρόσθια ορθοσιγμοειδεκτομή με προστατευτική στομία | 3       | 5       |
| Σιγμοειδεκτομή  | 20      | 16      |
| Σιγμοειδεκτομή με προστατευτική στομία                    | -       | 2       |
| Σιγμοειδεκτομή με εκτομή λεπτού εντέρου                   | -       | 1       |
| Αρ. κολεκτομή   | 8       | 9       |
| Αρ. κολεκτομή με προστατευτική στομία                     | -       | 1       |
| Εκτομή Hartman  | 7       | 7       |
| Εκτομή Hartman με ειλεοεγκαρσία αναστόμωση                | -       | 1       |
| Εγκαρσιεκτομή   | 4       | 4       |
| Υφολική κολεκτομή   | 2       | 1       |
| Αποκατάσταση συνεχείας παχέος εντέρου                     | 5       | 1       |
| Στομία Mikulitz   | 1       | 4       |
| Στομία  | 3       | 9       |
| Δε. κολεκτομή   | 26      | 22      |
| Ειλεοεγκαρσία Π-Π αναστόμωση                              | 2       | 4       |
| Πολυπεκτομή   | 3       | 4       |
| Διορθική αφαίρεση   | 4       | 1       |
| Ολική κολεκτομή   | 1       | -       |
| Ανάρτηση ορθού  | 1       | -       |

**Πίνακας 3.** Το είδος της κολοστομίας και των αναστομώσεων στις δύο ομάδες.

| Επεμβάσεις παχέος εντέρου |         |         |
|---------------------------|---------|---------|
|                           | Ομάδα A | Ομάδα B |
| Κολοστομία                | 25      | 43      |
| Τελική                    | 21      | 31      |
| Πλάγια                    | 4       | 12      |
| Αναστόμωση                | 93      | 86      |
| Εξωπεριτοναϊκή ορθοκολική | 23      | 24      |
| Κολοκολική                | 41      | 34      |
| Ειλεοκολική               | 29      | 28      |
| Αναστόμωση                | 93      | 86      |
| Με συρραπτικό             | 17      | 25      |
| Χωρίς συρραπτικό          | 76      | 61      |

ποίηση της αντικαρδιοβιακής αγωγής γινόταν μόνο σε περιπτώσεις που υπήρχε απόλυτη ένδειξη και με βάση το αντιβιόργανμα.

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με τη δοκιμασία  $\chi^2$  για ανεξάρτητα δείγματα, με τη βοήθεια του στατιστικού προγράμματος STATISTICA 5.0

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην ομάδα που χορηγήθηκε το βραχύ σχήμα χημειοπροφύλαξης με αξτρεονάμη και κλινδαμυκίνη (ΟΜΑΔΑ A) 13 από τους 125 ασθενείς (10,4%) παρουσίασαν επιπλοκές (Πίν. 4). Μετεγχειρητική λοιμωξη εμφάνισαν οι 8 (6,4%) και δευτερογενή σηπτική καταπληξία 2 που τελικώς κατέληξαν. Επανεπέμβαση απαιτήθηκε σε 3 (2,4%) που παρουσίασαν διαφυγή από την αναστόμωση. Ο χρόνος μετεγχειρητικής νοσηλείας κυμάνθηκε από 2 έως 83 ημέρες (μέση τιμή 11,6) και κατέληξαν 2 (1,6%). Οι 2 από τους οκτώ ασθενείς με μετεγχειρητική λοιμωξη χειρουργήθηκαν επειγόντως όπως και ο ένας από τους δύο που κατέληξαν. Σε 18 ασθενείς (14,4%) κρίθηκε απαραίτητη η συνέχιση της αντιβιοτικής αγωγής και σε 8 από αυτούς η αλλαγή αντιβιοτικών βάσει αντιβιογράμματος (Πίν. 4).

Στην ομάδα που χορηγήθηκε χημειοθεραπευτικό σχήμα 4 ημερών με κεφουροδιξίμη και μετρονιδαζόλη (ομάδα B), 15 από τους 125 ασθενείς (12%) παρουσίασαν επιπλοκές (Πίν. 4). Μετεγχειρητική λοι-

**Πίνακας 4.** Επιπλοκές που εμφανίσθηκαν στις δύο ομάδες.

| Επιπλοκές                               | Ομάδα A         | Ομάδα B         |
|---|-----------------|-----------------|
| Διαπύηση τραύματος                      | 7               | 8               |
| Διάσπαση τραύματος – σηπτική καταπληξία | 1               | 1               |
| Δευτερογενής σηπτική καταπληξία         | 2               | 3               |
| Διαφυγή αναστόμωσης                     | 3               | 3               |
| <b>Σύνολο</b>                           | <b>11(8,8%)</b> | <b>12(9,6%)</b> |

μωξη εμφάνισαν οι 9 (7,2%) και δευτερογενή σηπτική καταπληξία οι 3 που τελικώς κατέληξαν. Επανεπέμβαση απαιτήθηκε σε 4 (3,2%) ασθενείς, τρεις με διαφυγή από την αναστόμωση και έναν με τη διάσπαση του τραύματος. Ο χρόνος μετεγχειρητικής νοσηλείας κυμάνθηκε από 4 έως 53 ημέρες (μέση τιμή 15,9) και κατέληξαν 5 ασθενείς. Οι 4 από τους ασθενείς με μετεγχειρητική λοιμωξη χειρουργήθηκαν επειγόντως, όπως και οι τρεις από τους πέντε που κατέληξαν. Σε 11 ασθενείς κρίθηκε απαραίτητη η αλλαγή αντιβιοτικού βάσει αντιβιογράμματος.

Αξίζει να αναφερθεί ότι και στις δύο ομάδες η συνέχιση ή αλλαγή της αντιβιωσης, αφορούσε σε περιπτώσεις στις οποίες είτε είχε εμφανισθεί μετεγχειρητική λοιμωξη είτε ο ασθενής εμφάνισε παραταμένη πυρετική κίνηση χωρίς να ανιχνευθεί επίσημα λοιμωξη. Στις τελευταίες περιπτώσεις η συνέχιση της αντιβιωσης ήταν προσωπική επιθυμία του υπεύθυνου χειρουργού.

Η στατιστική επεξεργασία που ακολούθησε έδειξε ότι οι μικρές διαφορές που παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων τόσο ως προς το ποσοστό εμφάνισης μετεγχειρητικών λοιμώξεων, όσο και προς το χρόνο μετεγχειρητικής νοσηλείας, δεν άγγιξαν στατιστικά σημαντικά επίπεδα ( $p>0,05$ ).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η εμφάνιση μετεγχειρητικών λοιμώξεων επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως την ηλικία του ασθενούς, την κακή διατροφή, την παχυσαρκία, την ακτινοβόλιση της περιοχής της επέμβασης, τον ευπρεπισμό του χειρουργικού πεδίου, τη διάρκεια του χειρουργείου, την εμπειρία του χειρουργού που εκτελεί την επέμβαση, την παρουσία συνοδών νόσων, την ανοσοκαταστολή και τη μικροβιακή χλωρίδα του εγχειρητικού πεδίου. Ο χειρουργός πρέπει να λάβει υπόψη όλες αυτές τις παραμέτρους προκειμένου να ελαττώσει τον κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικής λοιμώξης και να χορηγήσει το σωστό σχήμα χημειοπροφύλαξης<sup>6-9</sup>.

Επιτακτική ανάγκη χορηγήσης χημειοπροφύλαξης υπάρχει στις επεμβάσεις του παχέος εντέρου αφού αυτές χαρακτηρίζονται δυνητικά μολυσμένες έως ρυπαρές και ο κίνδυνος μετεγχειρητική λοιμώξης ανέρχεται σε 9-40%<sup>7,8</sup>. Πιο συγκεκριμένα, το παχύ έντερο περιέχει  $10^{10}$  μικροοργανισμούς ανά γραμμάριο κοπράνων, ενώ υπόλογίζεται ότι τα αναερόβια μικρόβια είναι 1000 έως 10000 φορές περισσότερα από τα αερόβια. Τα κυριότερα αναερόβια

παθογόνα μικρόβια της μικροβιακής χλωρίδας του παχέος εντέρου είναι το B. Fragilis, τα ακλωστηρίδια και οι αναερόβιο κόκκοι, ενώ τα κυριότερα αερόβια το κολοβακτηρίδιο (E. Coli), ο πρωτέας και η ψευδομονάδα. Οι μετεγχειρητικές λοιμώξεις μετά από επέμβαση στο παχύ έντερο είναι σχεδόν πάντοτε πολυμικροβιακές με συχνότερα υπεύθυνα στελέχη το B. Fragilis και το E. Coli<sup>6</sup>. Πρωταρχική προστάθεια λοιπόν για την ελάττωση του ποσοστού των μετεγχειρητικών λοιμώξεων είναι η ελάττωση του αριθμού των μικροβίων. Αυτό επιτυγχάνεται σε ικανοποιητικό βαθμό με τον μηχανικό καθαρισμό του παχέος εντέρου. Η περιεγχειρητική χορήγηση των κατάλληλων αντιμικροβιακών παραγόντων δραστικών έναντι αερόβιων και αναερόβιων μικροβίων αποτελεί το δεύτερο βήμα. Οι κεφαλοσπορίνες δεύτερης γενιάς είναι από τα αντιβιοτικά εκλογής για χημειοπροφύλαξη γιατί είναι εύκολες στη χρήση, έχουν χαμηλή τοξικότητα, σχετίζονται με χαμηλά ποσοστά αλλεργικών αντιδράσεων, είναι φθηνές και εμφανίζουν ικανοποιητική αντιμικροβιακή δραστικότητα έναντι της χλωρίδας του δέρματος και της γαστρεντερικής οδού. Στερούνται όμως οποιασδήποτε δράσεως έναντι αναερόβιων μικροοργανισμών. Στις περιπτώσεις αυτές απαραίτητος είναι ο συνδυασμός είτε με μετρονιδαζόλη, που έχει σχεδόν αποκλειστική δράση στα αναερόβια μικρόβια είτε με κλινδαμική η οποία όμως έχει δράση και έναντι gram-θετικών κόκκων και ραβδίων. Στη μελέτη μας έγινε προσπάθεια να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα ενός καθιερωμένου σχήματος μακράς διάρκειας χημειοπροφύλαξης (ομάδα B: κεφουροξίμη + μετρονιδαζόλη για τέσσερις ημέρες) με ένα νεότερο σχήμα (ομάδα A). Το νεότερο σχήμα περιελάμβανε την αζτρεονάμη σε συνδυασμό με κλινδαμική σε ένα σχήμα βραχείας χορήγησης (τρεις δόσεις). Η αζτρεονάμη είναι ο κυριότερος εκπρόσωπος των μονοβακτημάτων και εμφανίζει δραστικότητα έναντι κυρίως των gram (-) βακτηρίων αλλά και έναντι της Pseudomonas aeruginosa<sup>7,8,10</sup>. Επιλέχθηκε ένα σχήμα βραχείας διάρκειας αφού φαίνεται ότι η μακρόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών δεν έχει ωφέλιμη δράση, ενώ αντίθετα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο των ανεπιθύμητων ενεργειών και να προκαλέσει εντονότερη επίδραση στη μικροβιακή χλωρίδα, ενισχύοντας την αύξηση και ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών<sup>11-14</sup>. Πράγματι στη μελέτη μας δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στατιστικά σημαντικές όσον αφορά την ανάπτυξη μετεγχειρητικών λοιμώξεων ανάμεσα στις δύο υπό μελέτη ομάδες. Τα αποτελέσματα συμφωνούν με αυτά ανά-

λογων μελετών που συγκρίνουν τις διαφορές μεταξύ βραχείας διάρκειας περιεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης και μακράς διάρκειας χημειοθεραπείας<sup>15-18</sup>. Και σε αυτές τις μελέτες δεν ανιχνεύθηκαν μεταξύ των υπό μελέτη ομάδων διαφορές στατιστικά σημαντικές. Επιπλέον, σε μια συγκριτική μελέτη στη Βρετανία μεταξύ μιας εφάπταξ δόσης κεφοταξίμης και μετρονιδαζόλης και τριών δόσεων κεφουροξίμης και μετρονιδαζόλης σε προγραμματισμένες επεμβάσεις του παχέος εντέρου και ορθού δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο ποσοστό εμφάνισης μετεγχειρητικών λοιμώξεων μεταξύ των δύο ομάδων<sup>5</sup>.

Είναι σημαντικό ότι στη μελέτη μας δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης των μετεγχειρητικών λοιμώξεων, μεταξύ των δύο ομάδων παρά το διαφορετικό χρόνο έναρξης της περιεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης. Όσον αφορά τον ιδανικό χρόνο έναρξης της χορήγησης της χημειοπροφύλαξης πιστεύεται ότι αυτή πρέπει να γίνεται στη μία ώρα πριν από την εγχείρηση και στην καλύτερη περίπτωση κατά την εισαγωγή του ασθενούς στην αναισθησία<sup>19,20</sup>. Ο ιδανικός χρόνος χορήγησης της πρώτης δόσης της χημειοπροφύλαξης παρουσιάσθηκε σε μια καλά σχεδιασμένη μελέτη στο Salt Lake City με 2847 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένες καθαρές η δυνητικά μιλυσμένες χειρουργικές επεμβάσεις. Στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι το χαμηλότερο ποσοστό μετεγχειρητικών λοιμώξεων επιτυγχάνεται όταν η χημειοπροφύλαξη χορηγηθεί μέσα στις δύο ώρες πριν από την έναρξη της επέμβασης<sup>12,13</sup>.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι όπως προκύπτει τόσο από τη μελέτη μας όσο και από τα βιβλιογραφικά δεδομένα, ο συνδυασμός αζτρεονάμης και κλινδαμικής σε σχήμα βραχείας διάρκειας έχει την ίδια αποτελεσματικότητα έναντι των μετεγχειρητικών λοιμώξεων στη χειρουργική του παχέος εντέρου σε σχέση με τα παλαιότερα σχήματα χημειοπροφύλαξης μακράς διάρκειας.

Επιπλέον πρέπει να τονισθούν τα οικονομικά πλεονεκτήματα αλλά και η ελάχιστη επίδραση στη δημιουργία ανθεκτικών στελεχών των μικροβίων που έχει η χορήγηση του σχήματος βραχείας διάρκειας.

## ABSTRACT

*Sakadamis A, Kamparoudis Ap, Ballas K. Short term or long term chemoprophylaxis in colon surgery. Hell Iatr, 2000, 66: 249 - 253.*

It is worldwide accepted that bowel irrigation and

antibiotic administration are necessary for satisfying large bowel preparation preoperatively. The purpose of this prospective randomized study was to access the efficacy of a short lasting preoperative administration of specific antibiotics to decrease the incidence of postoperative infections. Two hundred fifty patients that underwent large bowel operation have been randomly separated into two groups. Group A: In the 125 patients of group A three doses of Aztreonam 1gr and Clindamycin 600mg have been administered (during the induction of anesthesia, 8 and 16 hours thereafter). Group B: In the 125 patients of group B Cefuroxime 750mg and Metronidazol 1gr three times daily and for four consecutive days have been administered. Antibiotic administration started the day before the operation. Evidence of infection was recorded during hospitalization and for the first 30 postoperative days. Results: Thirteen patients of Group A (10,4%) developed some postoperative complication: anastomotic dehiscence 3, wound infection 7, wound rupture 1 and secondary septic shock 2. Two patients (1,36%) died and three were reoperated (2,4%). In 18 cases (14,4%) continuation of antibiotic administration was considered necessary and in 8 of them with a different antibiotic according to microbial sensitivity tests. Mean hospital stay was 11,6 days. Fifteen patients of Group B developed some postoperative complication: anastomotic dehiscence 3, septic shock 1, wound infection 8 and secondary septic shock 3. Five patients (4%) died and four other (3,2%) were reoperated. Change of antibiotic therapy according to sensitivity test was considered necessary in 11 (8,8%) cases. Mean hospital stay was 15,9 days. From the analysis of the results, it is concluded that preoperative short lasting Aztreonam and Clindamycin administration for the prevention of postoperative infections in large bowel operations, is equally effective with preoperative long lasting antibiotic administration.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Townsend R. Post-marketing drug research and development. Drug Intell. Clin Pharm 1987, 21: 134-6.
2. Stone HH. Basic principle in the use of prophylactic antibiotics. J Antimicrob Chemother 1984, 14: 33-7.
3. Romald AR. Antimicrobial prophylaxis in surgery. Surgery 1983, 93: 172-3.
4. Wenzel RP. Preoperative antibiotic prophylaxis N Engl J Med 1992, 326: 337-8.
5. Rowe Jones DC, Pell ALG, Kongston RD, Shaw SFL, Teesdale C, Cole DS. Single dose cefotaxime plus metronidazole versus three dose cefuroxime plus metronidazole as prophylaxis against wound infection in colorectal surgery. [Multi-center prospective randomized study]. BMJ 1990, 300: 18-22.
6. Kaiser A. Antimicrobial prophylaxis in surgery. N Engl J Med 1986, 315: 1129-38.
7. Bremmelgaard A, Raahave D, Beier Holgersen R. Computer aided surveillance of surgical infections and identification of risk factors. J Hosp Infect 1988, 13: 1-18.
8. Raahave D, Friis Moller A. Measuring operative wound contamination predicts post operative wound infection. Surg Res Comm 1989, 5: 31-9.
9. Καπιτανούδης Α, Παπαβασιλείου Χρ, Φαρδέλλας Ι, Σμιταρούνης ΧΝ. Η λοιμωξη του χειρουργικού τραύματος. Πρακτικά δου Βορειοελλαδικού Ιατρικού Συνεδρίου. 1991, 201-5.
10. Andrew B, Cisneros O, Cisneros R. Σύγκριση Clindamycin και Metronidazole στη θεραπεία πειραματικά προκαλούμενης ενδοκολιακής σήψης από *Bacteroides fragilis* και *Streptococcus Indermedius* σε πειραματζώα. Current Therapeutic Research 1985, 38: 51-6.
11. Song F, Glenny AM. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trial. Br J Surg 1998, 85: 1232-41.
12. Mosimann F, Cornu P, N' Ziya Z. Amoxycilline/Clavulanic acid prophylaxis in elective colorectal surgery: a prospective randomized trial. J Hosp Infect 1997, 37: 55-64.
13. Conte J, Jacob LS, Polk HC. Antibiotic prophylaxis in Surgery. A comprehensive review. Philadelphia: J B Lippincott, 1984.
14. Polk HC. Prevention of surgical wound infection. Ann Intern Med 1978, 89: 770-5.
15. Petropoulos P, Dietrich PY, Ammann J, Ayer G, Buchmann P, Martinoli S. Single dose antimicrobial prophylaxis in elective colorectal surgery [a multi center study in Switzerland] 4th Mediterranean Congress of Chemotherapy. Rodes 1984.
16. Petropoulos P, Dietrich PY, Roche B.G., Kuttel SC. Single dose antimicrobial prophylaxis in elective colorectal and in reconstructive surgery 5th Mediterranean Congress of Chemotherapy. Cairo 1986.
17. Meier LR, Mauer W. Prophylaxis in colon surgery and therapy of serious abdominal surgical infections. 4th Mediterranean Congress of Chemotherapy. Rodes 1984.
18. Giannarellou H, Dimoulas D, Phyllipakis M, Voros D, Georgantas D, Voutsinas D. Ceftriaxone versus ceftriaxone plus ornidazole in large bowel prophylaxis. A preliminary report. 4th Mediterranean Congress of Chemotherapy. Rodes 1984.
19. Kanelllos I, Odisseos C, Kazantzidou D, Galovatsea K, Zaraboukas T, Dadoukis I. Effect of early versus delayed postoperative injection of 5-Fluorouracil plus interferon alfa on colonic healing. Eur Surg Res 1998, 30: 414-8.
20. Kanelllos I, Kavouni A, Zaraboukas T, Odisseos C, Galovatsea K, Dadoukis I. Healing of colonic anastomoses after immediate and delayed administration of 5-Fluorouracil plus folinic acid. Eur Surg Res 1998, 30: 312-7.

### Αλληλογραφία:

Α. Σακαντάμης  
Ομήρου 5,  
552 36 – Πανόραμα  
Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*  
A. Sakadamis  
5, Omirou Str,  
55236 – Panorama  
Thessaloniki, Greece

## Κολλαγονολυτικά ένζυμα στον ορθο-κολικό καρκίνο

I.K. Τέντες, A-A.K. Τέντες, S.K. Μαρκακίδης, X.N. Καρανικιώτης

Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ  
Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νομαρχειακό Νοσοκομείο Διδυμοτείχου

**Περίληψη.** Με σκοπό την ποιοτική και ποσοτική μελέτη της κατανομής των κολλαγονολυτικών ενζύμων (MMPs) στον ορθο-κολικό καρκίνο, έγινε ανάλυση και ταυτοποίηση των ειδικών μορφών MMP με ζυμογραφία ζελατίνης σε χειρουργικά παρασευάσματα (φυσιολογικά και παθολογικό ιστό) από 37 ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού. Επίσης έγινε ποσοτική εκτίμηση των επιπέδων MMP, με σάρωση και ψηφιακή ανάλυση των ζυμογραμμάτων και συσχέτιση των προ-ενζυμικών και ενεργοποιημένων μορφών με κλινικούς, ιστολογικούς παράγοντες και καρκινικούς δείκτες. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη δοκιμασία  $\chi^2$ . Οι προενζυμικές μορφές των MMP-9 και MMP-2 βρέθηκαν σε όλα τα δείγματα ιστών που μελετήθηκαν. Ενεργοποιημένες μορφές των MMPs δεν βρέθηκαν στα καρκινώματα σταδίου Α. Στους φυσιολογικούς ιστούς η προ-MMP-2 σχετίσθηκε με το στάδιο της νόσου, το βαθμό κακοήθειας, τη διήθηση των λεμφαδένων και τη διήθηση των τοιχώματος από τον άγκο ( $p < 0,05$ ), ενώ η ενεργοποιημένη MMP-2, με τη διήθηση των λεμφαδένων ( $p = 0,002$ ). Στους παθολογικούς ιστούς, η προ-MMP-2 είχε σχέση με τη διήθηση των λεμφαδένων, την ύπαρξη μεταστάσεων, το στάδιο της νόσου και το βαθμό κακοήθειας του όγκου ( $p < 0,05$ ). Η διήθηση του τοιχώματος και το στάδιο της νόσου σχετίσθηκαν και με τά δύο ενεργοποιημένα ένζυμα ( $p < 0,05$ ). Τέλος, η MMP-9 είχε σχέση με την ύπαρξη μεταστάσεων ( $p = 0,01$ ), ενώ η MMP-2 με τη διήθηση των λεμφαδένων και το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου ( $p < 0,05$ ). Η ανεύρεση μόνο της MMP-2 σε δείγματα παθολογικών ιστών είναι ενδεικτική προχωρημένης νόσου (διήθηση λεμφαδένων), ενώ η ανεύρεση και των δύο ενζύμων είναι ενδεικτική μεταστατικής νόσου. Η οριστική επιβεβαίωση των ευρημάτων απαιτεί τη διενέργεια πιο εκτεταμένης μελέτης.

Ελλην Ιατρ 2000, 66: 254-258.

φαδένων και τη διήθηση του τοιχώματος από τον άγκο ( $p < 0,05$ ), ενώ η ενεργοποιημένη MMP-2, με τη διήθηση των λεμφαδένων ( $p = 0,002$ ). Στους παθολογικούς ιστούς, η προ-MMP-2 είχε σχέση με τη διήθηση των λεμφαδένων, την ύπαρξη μεταστάσεων, το στάδιο της νόσου και το βαθμό κακοήθειας του όγκου ( $p < 0,05$ ). Η διήθηση του τοιχώματος και το στάδιο της νόσου σχετίσθηκαν και με τά δύο ενεργοποιημένα ένζυμα ( $p < 0,05$ ). Τέλος, η MMP-9 είχε σχέση με την ύπαρξη μεταστάσεων ( $p = 0,01$ ), ενώ η MMP-2 με τη διήθηση των λεμφαδένων και το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου ( $p < 0,05$ ). Η ανεύρεση μόνο της MMP-2 σε δείγματα παθολογικών ιστών είναι ενδεικτική προχωρημένης νόσου (διήθηση λεμφαδένων), ενώ η ανεύρεση και των δύο ενζύμων είναι ενδεικτική μεταστατικής νόσου. Η οριστική επιβεβαίωση των ευρημάτων απαιτεί τη διενέργεια πιο εκτεταμένης μελέτης.

Τα σωληνώδη αδενώματα του παχέος εντέρου εξελίσσονται βαθιαία σε αδενοκαρκινώματα, με σύνθετες μοριακές διεργασίες. Η κυτταρική εισβολή, με διήθηση των παρακειμένων ιστών, είναι το αποτέλεσμα μιας σειράς αλληλεπιδράσεων μεταξύ κυττάρων και εξωκυτταρίου χώρου, σε τρεις διακριτές φάσεις: 1. μεταβολή των συνδέσμων μεταξύ κυττάρων και περιβάλλοντος, 2. πρωτεολυτική διάσπαση της βασικής μεμβράνης και 3. διείσδυση διαμέσου της βασικής μεμβράνης. Οι μεταλλοπρωτεΐνες (MMPs) ή τύπου IV κολλαγονάσες-ζελατινάσες εμπλέκονται στην πρωτεολυτική διάσπαση της βασικής μεμβράνης, στα αρχικά στάδια της μεταστατικής διαδικασίας.

Η τύπου IV κολλαγονολυτική δραστηριότητα έχει συνδεθεί με το μεταστατικό δυναμικό κυττά-

ρων σε πολλούς κακοήθεις όγκους. Ειδικές μορφές MMPs, όπως η 92-kDa MMP-9 και η 72-kDa MMP-2 προ-κολλαγονάσες, που υπάρχουν σε φυσιολογικά και παθολογικά κύτταρα μετατρέπονται στις ενεργοποιημένες τους μορφές με σχετική μοριακή μάζα 80-84 και 64 kDa αντίστοιχα, μετέχουν στην τοπική διείσδυση και πιθανόν αποτελούν φορείς της καρκινικής διείσδυσης<sup>1</sup>.

Σκοπός της εργασίας είναι: 1) η μελέτη των κολλαγονολυτικών ενζύμων (MMP) που ενεργοποιούνται κατά την εξέλιξη των πρωτοπαθών αδενοκαρκινώματων του παχέος εντέρου και του μεταστατικού φαινοτύπου, 2) η συσχέτιση των ειδικών μορφών τους με ιστολογικά δεδομένα και 3) η διερεύνηση της προοπτικής αξιοποίησής τους ως διεικτών πρόγνωσης της νόσου.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Το υλικό προέρχεται από τεμάχια φρέσκων ιστών (ενός δεύτερου από τον όγκο και ενός δείγματος από παρακείμενο φυσιολογικό ιστό), 37 ασθενών με ορθο-κολικό καρκίνο, που αντιμετωπίσθηκαν χειρουργικά. Οι ιστοί αυτοί διατηρήθηκαν σε θερμοκρασία -20°C.

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά που μελετήθηκαν ήταν το στάδιο της νόσου (τροποποίηση κατά Gunderson), το βάθος διήθησης του οργάνου από τον όγκο (T), η διήθηση των λεμφαδένων (N), η ύπαρξη μεταστάσεων (M), ο ιστολογικός βαθμός κακοήθειας του όγκου και ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου (G). Η σταδιοποίηση των όγκων έγινε με την τροποποίηση κατά Gunderson. Οι όγκοι χαρακτηρίσθηκαν σαν υψηλού και χαμηλού ιστολογικού βαθμού κακοήθειας και ο βαθμός διαφοροποίησης ως υψηλού ( $G_1$ ), μέσου ( $G_2$ ) και χαμηλού ( $G_3$ ).

**Βιοχημική ανάλυση – ζυμογραφία ζελατίνης:** Δείγματα ιστών (10 mg) ομογενοποιήθηκαν σε 10 μl/mg ρυθμιστικού διαλύματος Tris-HCl 50 mM, pH 6,8, που περιείχε 0,1% SDS (σουλφοδιακεντικό νάτριο) και 0,02% γλυκερόλη. Στη συνέχεια επωάστηκαν σε 25°C επί 10 λεπτά.

Ακολούθησε φυγοκέντρηση σε 12000 στροφές/λεπτό επί 5 λεπτά. Στο υπερκείμενο έγινε μέτρηση πρωτεΐνης<sup>2</sup> ενώ ,20 μg πρωτεΐνης από κάθε δείγμα χρησιμοποιήθηκαν για ανάλυση με ηλεκτροφόρωση σε πηκτή SDS-πολυακυλαμίδης (9% w/v) που επίσης περιείχε ζελατίνη (0,75 mg/ml).

Μετά το τέλος της ηλεκτροφόρωσης, η πηκτή επωάστηκε σε διάλυμα 2,5% (v/v) Triton X-100 σε 25°C επί 30 λεπτά.

Κατόπιν ακολούθησε σύντομη πλύση σε ρυθμιστικό διάλυμα Tris-HCl 50 mM, pH 7,5 που επίσης περιείχε 200 mM NaCl, 10 mM CaCl<sub>2</sub> και 0,005% Brij 35.

Υστερά, η πηκτή επωάστηκε σε 37°C επί 18 ώρες στο ίδιο ρυθμιστικό διάλυμα και ακολούθησε χρόνη επί 30-60 λεπτά με κυανούν του Coomassie (1 g/l σε 15% μεθανόλη και 7,5% οξικό οξύ). Η πηκτή αποχρωματίστηκε με 15% μεθανόλη και 7,5% οξικό οξύ και οι MMPs εμφανίστηκαν ως λευκές ζώνες. Ποσοτική εκτίμηση των επιπέδων των MMPs έγινε με σάρωση και ψηφιακή ανάλυση των ζυμογραμάτων, χρησιμοποιώντας κατάλληλο λογισμικό (Gelpro 3 της Media Cybernetics).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται η σταδιοποίηση των παρασκευασμάτων, ενώ στον πίνακα 2 τα λεπτομερή

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση

| Στάδιο         | Αριθμός | %    |
|----------------|---------|------|
| A              | 2       | 5,4  |
| B <sub>1</sub> | 3       | 8,1  |
| B <sub>2</sub> | 10      | 27   |
| B <sub>3</sub> | 4       | 10,8 |
| C <sub>1</sub> | 1       | 2,7  |
| C <sub>2</sub> | 5       | 13,5 |
| C <sub>3</sub> | 6       | 16,2 |
| D              | 6       | 16,2 |

ιστολογικά χαρακτηριστικά των παρασκευασμάτων.

Όλα τα παρασκευάσματα που μελετήθηκαν, περιείχαν τις προενζυμικές μορφές των MMP-9 (92 kDa) και MMP-2 (72 kDa). Από την ποιοτική μελέτη, ενεργοποιημένες μορφές των δύο ενζύμων βρέθηκαν σε όλα τα δείγματα παθολογικών ιστών, εκτός από αυτά των ασθενών σταδίου A (Εικ. 1). Επιπλέον, σε δείγματα φυσιολογικών ιστών από παρασκευάσματα όγκων σταδίων B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> και D βρέθηκε η ενεργοποιημένη MMP-9. Η ενεργοποιημένη MMP-2 βρέθηκε σε φυσιολογικούς ιστούς παρασκευασμάτων ασθενών σταδίων C<sub>3</sub> και D. Από τον ποσοτικό προσδιορισμό, διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα των προενζυμικών και ενεργοποιημένων MMPs ήταν αυξημένα στους παθολογικούς ιστούς σε σύγκριση με τους αντίστοιχους φυσιολογικούς (Πίν. 3).

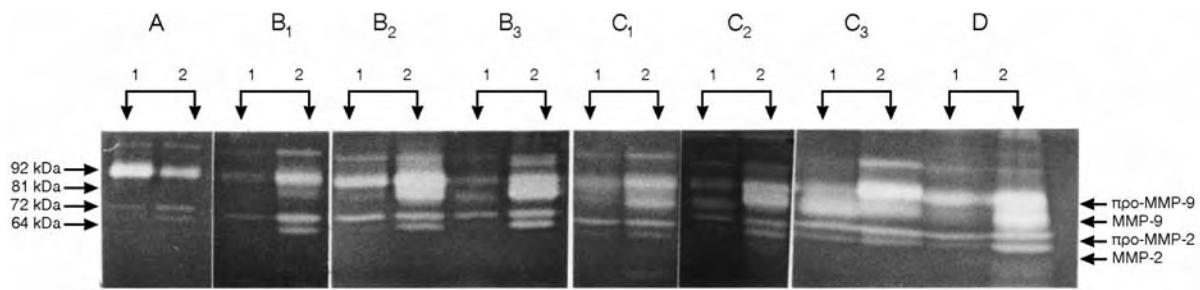
Στους φυσιολογικούς ιστούς (Πίν. 4), η προ-MMP-2 είχε σχέση με το στάδιο της νόσου και τη διήθηση των λεμφαδένων ( $p < 0,05$ ). Η ενεργοποιημένη MMP-9 είχε σχέση με το στάδιο της νόσου, το βαθμό κακοήθειας, τη διήθηση των λεμφαδένων και του τοιχώματος από τον όγκο ( $p < 0,05$ ), ενώ η ενεργοποιημένη MMP-2, με τη διήθηση των λεμφαδένων ( $p = 0,002$ ). Στους παθολογικούς ιστούς, η προ-MMP-2 είχε σχέση με την ύπαρξη απομακρυ-

Πίνακας 2. Ιστολογικά χαρακτηριστικά (pTNM)

| T                           | N                           | M                           |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| T <sub>1</sub> = 2 (5,4%)   | N <sub>0</sub> = 20 (54,1%) | M <sub>0</sub> = 31 (83,8%) |
| T <sub>2</sub> = 3 (8,1%)   | N <sub>1</sub> = 8 (21,6%)  | M <sub>0</sub> = 6 (16,2%)  |
| T <sub>3</sub> = 20 (54,1%) | N <sub>2</sub> = 7 (18,9%)  |                             |
| T <sub>4</sub> = 12 (32,4%) | N <sub>3</sub> = 2 (5,4%)   |                             |

### Άλλα χαρακτηριστικά

| βαθμός κακοήθειας  | υποτροπή νόσου   | βαθμός διαφοροποίησης       |
|--------------------|------------------|-----------------------------|
| υψηλή = 29 (78,4%) | ναι = 2 (5,4%)   | G <sub>1</sub> = 21 (56,8%) |
| χαμηλή = 8 (21,6%) | ναι = 30 (81,1%) | G <sub>2</sub> = 10 (27%)   |
|                    |                  | G <sub>3</sub> = 2 (5,4%)   |



**Εικ. 1.** Ζυμογραφία ζελατίνης όπου φαίνεται η κατανομή των κολλαγονολυτικών ενζύμων (MMPs) κατά στάδιο στον ορθο-κολικό καρκίνο. Ανά δύο, τα δείγματα προέρχονται από τον ίδιο ασθενή, (1) φυσιολογικός ιστός, (2) ο όγκος που αφαιρέθηκε.

**Πίνακας 3.** Στατιστική ανάλυση ποσοτικής μελέτης δειγμάτων παθολογικού ιστού

| Παράγοντας        | MMP-9 | Τιμή p<br>προ-MMP-2 | MMP-2 |
|-------------------|-------|---------------------|-------|
| T                 | 0,004 | >0,05               | 0,000 |
| N                 | >0,05 | 0,003               | 0,001 |
| M                 | 0,01  | 0,027               | >0,05 |
| στάδιο            | 0,000 | 0,000               | 0,000 |
| G                 | 0,036 | >0,05               | >0,05 |
| βαθμός κακοήθειας | >0,05 | 0,045               | >0,05 |

**Πίνακας 4.** Στατιστική ανάλυση ποσοτικής μελέτης δειγμάτων φυσιολογικού ιστού

| Παράγοντας        | MMP-9 | Τιμή p<br>προ-MMP-2 | MMP-2 |
|-------------------|-------|---------------------|-------|
| T                 | 0,003 | >0,05               | >0,05 |
| N                 | 0,047 | 0,001               | 0,002 |
| στάδιο            | 0,001 | 0,007               | >0,05 |
| βαθμός κακοήθειας | 0,04  | >0,05               | >0,05 |

σμένων μεταστάσεων, το στάδιο της νόσου και το βαθμό κακοήθειας του όγκου ( $p < 0,05$ ). Επίσης η διήθηση του τοιχώματος από τον όγκο και το στάδιο της νόσου συσχετίσθηκαν και με τα δύο ενεργοποιημένα ένζυμα ( $p < 0,005$ ). Τέλος, η MMP-9 είχε σχέση με την ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων ( $p = 0,01$ ), ενώ η MMP-2 με τη διήθηση των λεμφαδένων και το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου ( $p < 0,05$ ).

Οι καρκινικοί δείκτες CEA και CA 19-9 δεν βρέθηκε να σχετίζονται με τα επίπεδα των κολλαγονολυτικών ενζύμων.

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα τελευταία χρόνια έχουν αυξηθεί οι ενδείξεις ότι πρωτεολυτικά ένζυμα, που διασπούν τα συστατικά της βασικής μεμβράνης (MMPs), είναι παράμετροι, που σε μεγάλο βαθμό καθορίζουν το μεταστατικό δυναμικό πολλών τύπων καρκινωμάτων<sup>3,4</sup>. Προσεγ-

γίσεις εκτίμησης του βαθμού έκφρασης των αντίστοιχων γονιδίων<sup>5</sup> και μέτρησης των επιτέδων των κολλαγονολυτικών ενζύμων, είτε πειραματικά<sup>6</sup> είτε κλινικά<sup>7</sup>, δείχνουν ότι υπάρχει σαφής διαφορά στα επίπεδα έκφρασης των γονιδίων των MMPs μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών καταστάσεων και ότι τα επίπεδα των ενζύμων εμφανίζονται αυξημένα σε περιπτώσεις παθογένειας και ότι σχετίζονται με το στάδιο των ορθοκολικών καρκινωμάτων<sup>8,9</sup>.

Οι προκολλαγονάσες MMP-9 και MMP-2 με σχετική μοριακή μάζα 92 και 72 kDa αντίστοιχα, μετατρέπονται στα ενεργοποιημένα ένζυμα με αποκοπή μικρού πεπτιδικού τμήματος από το αμινοτελικό τους άκρο<sup>10</sup>, πιθανότατα από άλλες πρωτεάσεις, με αποτέλεσμα οι αντίστοιχες ενεργοποιημένες μορφές με μοριακή μάζα 80-84 και 64 kDa να είναι σαφώς διακριτές διότι παρουσιάζουν διαφορετική ηλεκτροφορητική κινητικότητα από τα προ-ένζυμά τους. Έτσι η τεχνική της ζυμογραφίας ζε-

λατίνης προσφέρεται για τη μελέτη της κατανομής των προενζυμικών και ενεργοποιημένων MMPs και χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία για την ποιοτική ανάλυση των ενζύμων αυτών σε χειρουργικά παρασκευάσματα προερχόμενα από ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου. Ποσοτική εκτίμηση των επιπέδων των MMPs έγινε με σάρωση και ψηφιακή επεξεργασία του αποτελέσματος της ξυμογραφίας.

Η εικόνα 1, περιλαμβάνει μια συνολική παρουσίαση της κατανομής των κολλαγονολυτικών ενζύμων στα διάφορα στάδια της νόσου. Στο σύνολο των περιπτώσεων, η ποιοτική και ποσοτική κατανομή των προενζυμικών και ενεργοποιημένων MMPs ήταν σύμφωνη με τα ιστοπαθολογικά δεδομένα και παλαιότερες αναφορές<sup>8,9</sup>. Οι ενεργοποιημένες μορφές των MMP-9 και MMP-2 ήταν εμφανείς στο στάδιο B<sub>1</sub> και παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων τους αναλογικά με το στάδιο της νόσου. Έχει αναφερθεί από τους Zeng και Guillem<sup>9</sup>, ότι η ενεργοποιημένη MMP-9 που εντοπίσθηκε ειδικά σε ηπατικές μεταστάσεις ορθοκοιλικών καρκινωμάτων, πιθανότατα παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταστατική διαδικασία. Η χαρακτηριστική κατανομή της MMP-9 στα δείγματα που μελετήθηκαν κατά την παρούσα εργασία, και η ισχυρή συσχέτισή της με το στάδιο της νόσου, το βαθμό κακοήθειας, τη διήθηση των λεμφαδένων και του τοιχώματος από τον όγκο, παραμέτρους που σχετίζονται με αύξηση των πιθανοτήτων για μετάσταση, έμμεσα συμφωνεί με τα ευρήματα των Zeng και Guillem<sup>9</sup>. Ετοι, φαίνεται πιθανό ότι η ενεργοποίηση των MMP-9 και MMP-2, είναι ακόμα ένα από τα μοριακά γεγονότα που λαμβάνουν χώρα μέσα στα πλαίσια της ούτως ή άλλως σύνθετης διαδικασίας της εξέλιξης των ορθοκοιλικών καρκινωμάτων<sup>11</sup>. Αξιοσημείωτο ήταν επίσης το γεγονός ότι ενεργοποιημένες MMP-9 και MMP-2 βρέθηκαν και σε δείγματα φυσιολογικών ιστών, παραπλεύρως των όγκων που αφαιρέθηκαν (μάρτυρες). Συγκεκριμένα, η MMP-9 βρέθηκε σε μάρτυρες σταδίων B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> και D (Εικ. 1). Παλαιότερες αναφορές, βασισμένες σε ιστοπαθολογικά δεδομένα<sup>9,12</sup>, υποστηρίζουν ότι τα κύτταρα του ορθοκοιλικού καρκινικού επιθηλίου επάγουν με παρακρινείς μηχανισμούς την έκκριση των κολλαγονολυτικών ενζύμων από ουδετερόφιλα, μακροφάγα και ινοβλάστες του στρώματος<sup>13,14</sup>. Στους μάρτυρες που μελετήθηκαν κατά την παρούσα εργασία, τα επίπεδα της MMP-9 σχετίσθηκαν με το βαθμό κακοήθειας και τη διήθηση του τοιχώματος από τον όγκο, ενώ η ενεργοποιημένη MMP-

2, με τη διήθηση των λεμφαδένων.

Συνεκτίμηση των παραπάνω δεδομένων, δίνει μια αρκετά πιθανή εξήγηση της παρουσίας των νεργοποιημένων MMPs εκτός των μακροσκοπικών ορίων των όγκων που αφαιρέθηκαν. Αύξηση των πιθανοτήτων για μετάσταση που συνοδεύεται από αυξημένο βαθμό διείσδυσης των καρκινικών κυττάρων με διήθηση των παρακείμενων ιστών, φαίνεται ότι διευκολύνεται από την παρουσία των ενεργοποιημένων MMPs (ιδίως των MMP-9) όχι μόνο στον παθολογικό, αλλά και στον φυσιολογικό ιστό.

Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα της MMP-2, υποδηλώνουν ότι ο ορθοκοιλικός καρκίνος είναι ήδη προχωρημένου σταδίου και υπάρχει διήθηση των λεμφαδένων.

Συμπεραίνεται ότι τα αυξημένα επίπεδα MMP-2 σχετίζονται με τη διήθηση των λεμφαδένων, ενδεικτικό σημείο προχωρημένης νόσου, ενώ τα αυξημένα επίπεδα και των δύο ενζύμων επισημαίνουν ότι η νόσος είναι ήδη μεταστατική. Τα παραπάνω ευρήματα παρουσιάζουν ενδιαφέρον, διότι καταδεικνύουν μέρη του μηχανισμού της διασποράς του ορθοκοιλικού καρκίνου, όπου συμμετέχουν κολλαγονολυτικά ενζύμα. Είναι όμως αναγκαία η επέκταση της μελέτης σε περισσότερα δείγματα για οριστική επιβεβαίωση.

## ABSTRACT

**Tentes IK, Tentes A-AK, Markakidis SK, Karanikiotis Ch.N. Collagenolytic enzymes in the cancer of rectum and colon.** Hell latr 2000, 66: 254-258.

The distribution of collagen-degrading enzymes (MMPs) was studied in surgical specimens (tumor and adjacent normal tissue) from 37 patients with colo-rectal carcinomas. Qualitative analysis was done with gelatin zymography. Scanning and digital analysis of the zymograms effected quantitative estimation of the levels of MMPs (proenzymes and active forms) in relation to clinical, histological parameters as well as cancer antigens. Statistical analysis was performed with the use of  $\chi^2$ . The proenzyme forms of MMP-9 and MMP-2 were detected in all tissues analyzed. Active MMPs were not found in stage A carcinomas. In normal tissue samples, pro-MMP-2 was related to the stage, the degree of malignancy, and depth of invasion ( $p < 0,05$ ); on the other hand, the activated MMP-2 enzyme was related to N ( $p=0,002$ ). In tumor tissues, pro-MMP-2 was related to N, M, stage, and

degree of malignancy ( $p < 0.05$ ). Both activated enzymes were related to depth of invasion and stage ( $p < 0.005$ ). Finally, the activated MMP-9 was related to M ( $p=0.01$ ), whereas the activated MMP-2 was related to N and the degree of tumor differentiation ( $p < 0.05$ ). The exclusive presence of the activated MMP-2 in malignant tissues is indicative of advanced disease (lymph node infiltration), whereas the presence of both activated enzymes (MMP-2, and MMP-9) is indicative of metastatic disease. Further studies are required in order to ascertain the findings stated above.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Liotta L, Stetler-Stevenson W. Metalloproteinases and cancer invasion. *Semin Cancer Biol* 1990, 1: 99-106.
2. Bradford MM. A refined and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *An Biochem* 1976, 72: 248.
3. D'Enrico A, Garbisa S, Liotta L, Castronov V, Stetler-Stevenson W, Grigioni W. Augmentation of type IV collagenase, laminin receptor and Ki67 proliferation antigen associated with human colon, gastric and breast carcinoma progression. *Mol Pathol* 1991, 4: 239-46.
4. Irimura T, Yamori T, Bennet S, Ota D, Cleary K. The relationship of collagenolytic activity to stage of human colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 1987, 40: 24-31.
5. Levy A, Cioce V, Sobel M, et al. Increased expression of the Mr 72000 type IV collagenase in human adenocarcinoma. *Cancer Res* 1991, 51: 439-44.
6. Nakajima M, Welch D, Tsuruo T, Nicolson G. Serum and plasma Mr 91000 progelatinase levels correlate with spontaneous metastasis of rat 13762NF mammary adenocarcinoma. *Cancer Res* 1993, 53: 5802-7.
7. Zucker S, Lysik R, Zarrabi M, Moli U. Mr 92000 type IV collagenase is increased in plasma of patients with colon cancer and breast cancer. *Cancer Res* 1993, 53: 14-146.
8. Karakiulakis G, Papanikolau C, Jancovich SM, et al. Increased type IV collagen-degrading activity in metastases originating from primary tumors of the human colon. *Invasion Metastasis* 1997, 17: 158-168.
9. Zeng ZS, Guillen JG. Unique activation of matrix metalloproteinase-9 within human liver metastasis from colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998, 78: 349-53.
10. Stetler-Stevenson W, Hewitt R, Corcoran M. Matrix metalloproteinases and tumor invasion: from correlation and causality to the clinic. *Cancer Biol* 1996, 7: 147-54.
11. Tomita T, Iwata K. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase in colonic adenomas—a denocarcinomas. *Dis Colon Rectum* 1996, 39: 1255-64.
12. Peters G, Vousden KH. Oncogenes and tumor suppressors. Oxford IRL Press. 1997: 293-307.
13. Nielsen BS, Timshel S, Kjeldsen L, et al. 92 kDa type IV collagenase (MMP-9) is expressed in neutrophils and macrophages but not in malignant epithelial cells in human colon cancer. *Int J Cancer* 1996, 65: 57-62.
14. Kanelllos I, Odisseos C, Zaraboukas T, Kavouni A, Galovatsea K, Dadoukis I. Colonic healing after early intraperitoneal administration of 5-Fluorouracil and interferon in rats. *Int J Colorectal Dis* 1997, 12: 45-48.

### Αλληλογραφία:

K. Τέντες

Εργαστήριο Βιοχημείας Τμήματος

Ιατρικής Δ.Π. Θράκης

60 χιλ. Αλεξανδρούπολης-Κομοτηνής

(Δραγάνα)

681 00 - Αλεξανδρούπολη

### Corresponding author:

I.K. Tentes

Lab. of Biochemistry, Faculty of Medicine

Democritus University of Thrace - Dragana

681 00 - Alexandroupolis

Greece



## Η αντιμετώπιση των ακινητικών φαινομένων της νόσου του Parkinson με απομορφίνη

Σ. Μποσταντζούλου, Ζ. Κατσαρού, Σ. Παπαγιαννόπουλος, Α. Κάζης

Γ' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο “Γ. Παπανικολάου”, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Μελετήθηκε η άμεση θεραπευτική επίδραση της υποδόριας ένεσης απομορφίνης σε 20 ασθενείς με προχωρημένη νόσο του Parkinson και μειωμένη θεραπευτική απάντηση στην L-dopa, με ιδιαίτερα παρατεταμένη φάση “off”. Η απομορφίνη χορηγήθηκε σε φάση “off” σε δόση 2-6 mg υποδόρια, χωρίς αλλαγή της συνήθους αντιπαροινσονικής αγωγής. Αξιολογήθηκε η ταχύτητα μετάπτωσης των ασθενών στη φάση “on”, το ποσοστό βελτίωσης της κινητικής τους ανικα-

νότητας με βάση την κλίμακα UPDRS και η διάρκεια της “on” φάσης. Όλοι οι ασθενείς βελτιώθηκαν μετά από  $11,2 \pm 2,2$  min και η “on” φάση τους διήρκεσε  $79 \pm 12$  min. Η βελτίωση της κινητικής τους ανικανότητας ήταν  $70,5 \pm 5,2\%$ . Τα ευρήματα της μελέτης μας δείχνουν ότι η υποδόρια ένεση απομορφίνης προσφέρει ταχεία βελτίωση της κινητικής ανικανότητας του παροινσονικού αρρώστου, που βρίσκεται σε φάση “off”.  
Ελλην Ιατρ 2000, 66: 259-262.

Η θεραπεία της νόσου του Parkinson παρά τη μεγάλη ποικιλία φαρμάκων που περιλαμβάνει είναι μόνον συμπτωματική και ανακουφιστική. Η L-Dopa παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας της νόσου. Η μακροχρόνια θεραπεία όμως με L-Dopa επισκιάζεται από τις χρόνιες παρενέργειες του φαρμάκου (ακινητικά φαινόμενα, δυσκινησίες και μη κινητικού τύπου ανεπιθύμητες ενέργειες)<sup>1</sup>. Στα ακινητικά φαινόμενα εντάσσονται η επιδείνωση στο τέλος της δόσης, τα “on-off” φαινόμενα με τυχαία χρονική κατανομή, η επεισοδιακή αποτυχία θεραπευτικής απάντησης σε μεμονωμένες δόσεις L-Dopa και το “πάγωμα” (freezing)<sup>1</sup>.

Η απομορφίνη είναι ένας ισχυρός ντοπαμινεργικός αγωνιστής με δυνατότητα ισχυρής σύνδεσης με τους D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> και D<sub>4</sub> ντοπαμινεργικούς υποδοχείς και λιγότερο με τους D<sub>1</sub> και D<sub>5</sub> υποδοχείς<sup>2,3</sup>. Χορηγούμενη υποδορίως έχει ταχεία έναρξη (6-8 min) και βραχεία διάρκεια δράσης (40-90 min)<sup>2,4</sup>. Βελτιώνει όλα τα συμπτώματα της νόσου περίπου όπως και η L-dopa<sup>5,6</sup>. Επιπλέον, μπορεί

να διατηρεί την μακράς διάρκειας απάντηση στην L-Dopa σε ασθενείς με διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας<sup>7</sup>.

Σκοπός της μελέτης μας ήταν η αξιολόγηση της θεραπευτικής επίδρασης της υποδόριας ένεσης απομορφίνης σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο του Parkinson οι οποίοι εμφάνιζαν παρατεταμένα ακινητικά φαινόμενα (φάση off).

### ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

#### I. Επιλογή ασθενών

Για την μελέτη επιλέχθηκαν 20 παροινσονικοί ασθενείς με βάση τα παρακάτω κριτήρια:

- Προχωρημένη μορφή νόσου του Parkinson (στάδιο 3-4 κατά Hoehn και Yahr)<sup>8</sup>
- Μείωση της θεραπευτικής τους απάντησης στην L-Dopa με παρατεταμένη ακινητοποίηση (φάση off) στην διάρκεια της ημέρας
- Απουσία άνοιας ή άλλης ψυχικής νόσου.
- Απουσία καρδιοαγγειακής, ηπατικής, νεφρικής και άλλης σοβαρής συστηματικής νόσου

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

**Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά παρκινσονικών ασθενών**

|                             | N  | Μέση τιμή ± T.A. |
|-----------------------------|----|------------------|
| Αριθμός ασθενών             | 20 |                  |
| Άνδρες                      | 12 |                  |
| Γυναίκες                    | 8  |                  |
| Ηλικία (έτη)                |    | 61,2±5,2         |
| Διάρκεια νόσου (έτη)        |    | 11,2±3,7         |
| Στάδιο νόσου (Hoehn & Yahr) |    | 3,6±0,6          |
| Ημερήσια δόση L-dopa (mg)   |    | 968±150,6        |

Όλοι οι ασθενείς έδωσαν τη συγκατάθεσή τους αφού ενημερώθηκαν για τη χρησιμότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου.

## II. Υποδόρια έγχυση απομορφίνης

Η απομορφίνη σε ενέσιμη μορφή (inj APOKINON®, 10 mg/ml) εισήχθη από τον ΕΟΦ για την Γ' Νευρολογική Κλινική του ΑΠΘ, μετά από γνωμοδότηση της επιστημονικής επιτροπής του Γεν. Νοσοκομείου Γ. Παπανικολάου, προκειμένου να χρησιμοποιηθεί σε παρκινσονικούς ασθενείς της κλινικής.

Η κλινική δοκιμή γινόταν το πρωί χωρίς να έχει πάρει ο ασθενής την πρώτη δόση L-dopa. Αρχικά χορηγούνταν 0,1 ml φυσιολογικού ορού, υποδόρια, και αξιολογούνταν η κλινική απάντηση μετά 15 min.

Ακολούθως γινόταν υποδόρια ένεση 1 mg απομορφίνης και παρακολουθούνταν η κλινική απάντηση του ασθενούς. Ως ικανοποιητική θεραπευτική απάντηση θεωρούσαμε την βελτίωση της κινητικής ανικανότητας τουλάχιστον κατά 33% σύμφωνα με τα κριτήρια της ερευνητικής επιτροπής CAPIT<sup>9</sup>.

Σε περίπτωση που η θεραπευτική απάντηση ήταν μηδαμινή ή ανεπαρκής, μετά 90 min επαναλαμβανόταν η χορήγηση της απομορφίνης σε δόση 2mg. Επί πλέον δόσεις κατά 1 mg μεγαλύτερες από την προηγούμενη (μέγιστη δόση 6 mg), χορηγούνταν με μεσοδιαστήματα 90 min μέχρι να επιτευχθεί ικανοποιητική θεραπευτική απάντηση. Η χορήγηση διακόπτονταν σε περίπτωση εμφάνισης έντονων ανεπιθύμητων ενέργειών.

Δύο ημέρες πριν από την ένεση της απομορφίνης και κατά την ημέρα της ένεσης οι ασθενείς έπαιρναν δομπεριδόνη, 60 mg ημερησίως per os, για να προστατευθούν από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της απομορφίνης από το πεπτικό σύστημα.

## III. Αξιολόγηση των ασθενών και της θεραπευτικής απάντησής τους στην απομορφίνη

### A) Αξιολόγηση ασθενών

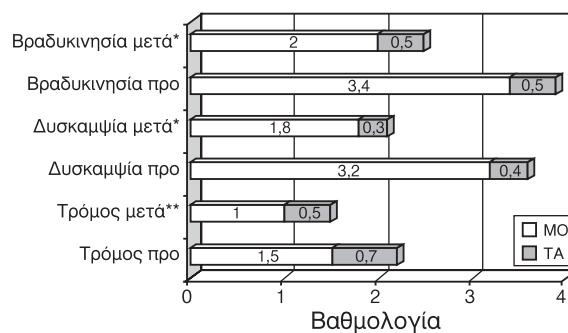
Πριν από την ένεση της απομορφίνης οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με βάση την κλίμακα UPDRS (κινητικό μέρος)<sup>6</sup> και μετρήθηκε η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός σε κατακελμένη και όρθια θέση. Οι ασθενείς παρακολουθούνταν συνεχώς από τη στιγμή της ένεσης της απομορφίνης μέχρι και 5 ώρες αργότερα, όσον αφορά στα ζωτικά τους σημεία, την κινητική τους κατάσταση (κινητικό μέρος UPDRS) και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενέργειών.

### B) Αξιολόγηση της θεραπευτικής απάντησης στην απομορφίνη

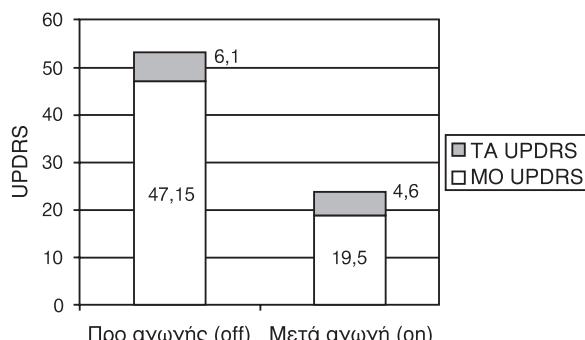
Προσδιορίστηκε η δόση του φαρμάκου με την οποία επιτεύχθηκε η ικανοποιητική θεραπευτική απάντηση σε κάθε ασθενή, ο χρόνος έναρξης της δράσης και η διάρκεια δράσης του φαρμάκου.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δεν παρατηρήθηκε βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson μετά την υποδόρια χορήγηση φυσιολογικού ορού. Όλα τα συμπτώματα της νόσου του Parkinson βελτιώθηκαν σημαντικά μετά την υποδόρια χορήγηση απομορφίνης. Ο μέσος χρόνος έναρξης της θεραπευτικής απάντησης ήταν 11,2±2,2 min μετά την υποδόρια ένεση. Το ικανοποιητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτεύχθηκε με δόση 2-6mg απομορφίνης (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση=3,8±1,2 mg). Η μέση διάρκεια της βελτίωσης ήταν 79±12 min. Η μέση βελτίωση της κινητικής ανικανότητας, όπως προέκυψε από την κλίμακα UPDRS ήταν 70,5±5,2%. Στην εικόνα 1 παρουσιάζεται η μέση βαθμολογία στα τρία κύρια σημεία της νόσου, ενώ στην εικόνα 2 φαίνονται οι



Εικ. 1. Μέση βαθμολογία στα κύρια σημεία της νόσου πριν και μετά την αγωγή (\*p<0,001, \*\*p<0,05) (M.O =



Εικ. 2. Μέση βαθμολογία στην κλίμακα UPDRS πριν και μετά την αγωγή (p<0,001). (M.O. = μέσος όρος, T.A. = τυπική απόκλιση).

επιδόσεις στην κλίμακα UPDRS, πριν και μετά την υποδόρια χορήγηση απομορφίνης.

Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που να οδηγήσουν σε διακοπή της θεραπείας. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την απομορφίνη, οι οποίες ήταν ήπιες.

**Πίνακας 2.** Ανεπιθύμητες ενέργειες της υποδόριας έγχυσης της απομορφίνης

| Είδος ανεπιθύμητης ενέργειας | Αριθμός ασθενών |
|------------------------------|-----------------|
| Ναυτία                       | 5               |
| Ζάλη                         | 2               |
| Χάσμημα                      | 11              |
| Δυσκινησίες                  | 7               |

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι Schwab και συν.<sup>10</sup>, πρώτοι το 1951, πρότειναν τη χρήση της απομορφίνης για την αντιμετώπιση του τρόμου και της δυσκαμψίας στη νόσο του Parkinson. Το φάρμακο όμως εγκαταλείφθηκε λόγω των πολλαπλών ανεπιθύμητων ενεργειών (ναυτία, έμετοι, ορθοστατική υπόσταση). Ξαναεμφανίζεται στην επικαιρότητα στη δεκαετία του '70<sup>5,11</sup> χωρίς όμως να εδραιωθεί στην θεραπεία της νόσου του Parkinson λόγω της βραχείας δράσης της και της παρεντερικής χορήγησης. Με την εμφάνιση όμως των προβλημάτων της χρόνιας θεραπείας με L-Dopa αρχίζει μία νέα εποχή για την απομορφίνη.

Στους ασθενείς μας η υποδόρια ένεση απομορφίνης βελτίωσε γρήγορα (μέσα σε 11 min) τα κύρια συμπτώματα της νόσου του Parkinson και την συνολική κινητική ανικανότητα των ασθενών. Η βελτίωση της συμπτωματολογίας που ήταν περίπου 70% διατηρούνταν για 80 min. Με τον τρόπο αυτό η απομορφίνη συνέβαλε στη γρήγορη μετάπτωση των ασθενών μας από την φάση "off" στην φάση "on".

Μετά την αρχική αναφορά των Hardie και συν.<sup>12</sup> ως προς την αποτελεσματικότητα της απομορφίνης στη βελτίωση της κινητικής συμπτωματολογίας των παρκινσονικών ασθενών πολλοί ερευνητές δοκίμιασαν τη χορήγηση του φαρμάκου σε επαναλαμβανόμενες ημερήσιες υποδόριες εγχύσεις. Στη μελέτη των Stibe και συν.<sup>13</sup> οι 8 ασθενείς που έκαναν πολλαπλές ενέσεις απομορφίνης είχαν μέση ημερήσια μείωση της φάσης off κατά 3,3 ώρες. Η βελτίωση εμφανίζονταν σε 5–15 min και διαρκούσε 40–90 min. Σε άλλες 7 μελέτες με σύνολο 82 ασθενών η μέση μείωση της φάσης off με-

τά από χορήγηση πολλαπλών ενέσεων απομορφίνης ήταν 46,7% (8,5%–63,3%)<sup>2,6,14,15</sup>, και ο μέσος αριθμός των ενέσεων την ημέρα ήταν 3,9 (3,3–4,8). Οι Gasser και συν.<sup>16</sup> αναφέρουν μία μέση βελτίωση στην κλίμακα UPDRS (κινητικό μέρος) μετά την ένεση απομορφίνης 40,7%, η οποία σε μερικούς ασθενείς έφτασε στο 90,9%.

Τα καλά αποτελέσματα των μεμονωμένων ενέσεων απομορφίνης οδήγησαν στη χρησιμοποίηση, σε περιορισμένο αριθμό ασθενών, αντίτις συνεχούς χορήγησης του φαρμάκου<sup>2</sup>. Οι Hughes και συν.<sup>17</sup> παρακολούθησαν τους ασθενείς, που ήταν σε θεραπεία με επαναλαμβανόμενες ενέσεις ή σε συνεχή έγχυση απομορφίνης για 5 χρόνια. Ο μέσος ημερήσιος χρόνος off μειώθηκε κατά 50%. Η βελτίωση της συμπτωματολογίας διατηρήθηκε όλο το χρονικό διάστημα παρακολούθησης χωρίς να φανεί ότι η απομορφίνη έχασε την αποτελεσματικότητά της ή ότι αναπτύχθηκε καπότα ανοχή. Στα ίδια αποτελέσματα καταλήγει και μια πρόσφατη μελέτη 49 ασθενών με βαρειά νόσο του Parkinson και με συνεχή χορήγηση απομορφίνης για 3 έως 66 μήνες<sup>18</sup>. Τα καλά αυτά αποτελέσματα οδήγησαν τα τελευταία χρόνια τους ερευνητές στην προσπάθεια ανεύρεσης άλλων οδών χορήγησης του φαρμάκου (υπογλώσσια, με ρινικό spray, από το ορθό).

Η αρχιβής θέση δράσης της απομορφίνης είναι οι μετασυναπτικοί D<sub>1</sub> και D<sub>2</sub> υποδοχείς του ραβδωτού σώματος, οι οποίοι προκαλούν διέγερση της αιμέσου ραβδο-ωχράς οδού και αναστολή της εμμέσου, αντίστοιχα. Η χορήγηση απομορφίνης αυξάνει τον ρυθμό εκφρότισης των νευρώνων της έξω μοίρας της ωχράς σφαίρας και μειώνει τον ρυθμό εκφρότισης των νευρώνων της έσω μοίρας της ωχράς σφαίρας<sup>19</sup>. Με τον τρόπο αυτό εξομαλύνεται η ανισορροπία της νευρωνικής δραστηριότητας στην άμεση και έμμεση ραβδο-ωχρά οδό.

Από τη μελέτη μας συμπεραίνουμε ότι η απομορφίνη αποτελεί ένα σημαντικό θεραπευτικό μέσο για τους ασθενείς με βαρειά νόσο του Parkinson και έντονα ακινητικά φαινόμενα.

## ABSTRACT

**Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Papayanopoulos S, Kazis A.** Subcutaneous apomorphine in motor fluctuations of advanced Parkinson's disease. Hell Iatr, 2000, 66: 259 - 262.

Twenty patients with advanced Parkinson's disease and refractory motor fluctuations were studied with repeated injections of apomorphine in

order to determine the efficacy of the drug on motor performance during the "off" phase of parkinsonism. All patients received repeated subcutaneous injections of apomorphine (mean total dose  $38 \pm 1.2$  mg). The therapeutic response to the drug was evaluated by means of percentage improvement of their motor disability as assessed by the UPDRS and the duration of their "on" phase. All patients improved after  $11.2 \pm 2.2$  min of apomorphine injection. Their mean improvement in the UPDRS was  $70.5 \pm 5.2\%$  and the mean duration of "on" phase was  $79 \pm 12$  min. Our findings indicate that apomorphine induces quick improvement of severe akinesia in parkinsonian patients and can be used as a "rescue drug" in advanced stages of parkinsonism.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Quinn NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1998, 51 (suppl 2): 525-9.
2. Colosimo C, Merello M, Albanese A. Clinical usefulness of apomorphine in movement disorders. *Clin Neuropharmacol* 1994, 17: 243-59.
3. Strange PG. Dopamine receptors in the basal ganglia: relevance to Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993, 8: 263-70.
4. Gancher ST, Woodward WR, Boucher B, Nutt JG. Peripheral pharmacokinetics of apomorphine in humans. *Ann Neurol* 1989, 26: 232-8.
5. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Fehling C, Kaufman B, Mena I. Similarities between neurologic effects of L-Dopa and apomorphine. *N Engl J Med* 1970, 282: 31-2.
6. Frankel JP, Lees AJ, Kempster PA, Stern GH. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990, 53: 96-101
7. Nutt JG, Carter JH. Apomorphine can sustain the long-duration response to L-DOPA in fluctuating PD. *Neurology* 2000, 54: 247-50.
8. Fahn S, Elton RL, and the Members of Unified Parkinson's Disease Rating Scale Developmental Committee In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M eds. Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol. 2, Florham Park; NJ: MacMillan Health Care. Information 1987: 153-163, 293-304.
9. CAPIT Committee: Langston JW, Widner H, Goetz CC et al. Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation (CAPIT). *Mov Disord* 1992, 7: 2-13.
10. Schwab RS, Amador LV, Levine JV. Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans Am Neurol Ass* 1951, 76: 251-3.
11. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Tolosa ES, Mendez JS, Bell-Midura M. Treatment of Parkinson's disease with apomorphines. *N Engl J Med* 1976, 294: 567-72.
12. Hardie RJ, Lees AJ, Stern GM. On-off fluctuations in Parkinson's disease: a clinical and neuropharmacological study. *Brain* 1984, 107: 487-506.
13. Stibe CMH, Lees AJ, Stern GM. Subcutaneous infusion of apomorphine and lisuride in the treatment of parkinsonian on-off fluctuations. *Lancet* 1987, 1: 871.
14. Poewe W, Kleedorfer B, Gersterbrand F, Oertel W. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. *Lancet* 1988, 1: 943.
15. Pollak P, Champay AS, Gaio JM, Hommel M, Benabid AL, Pert J. Administration sous-cutanée d' apomorphine dans les fluctuations motrices de la maladie de Parkinson. *Rev Neurol* 1990, 146: 116-23.
16. Gasser T, Schwarz J, Arnold G, Trenkwalder C, Oertel W. Apomorphine test for dopaminergic responsiveness in patients with previously untreated Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1992, 49: 1131-4.
17. Hughes AJ, Lees AJ, Stern GM. The motor response to sequential apomorphine in parkinsonian fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991, 54: 358-60.
18. Pietz K, Hagell P, Ordin P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long-term follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, 65: 709-16.
19. Hatchison WD, Levy R, Dostrovsky JO, Lozano AM, Lang AE. Effects of apomorphine on globus pallidus neurons in parkinsonian patients. *Ann Neurol* 1997, 42: 767-75.

### Αλληλογραφία:

Σεβαστή Μποσταντζόπουλον  
Πλ. Ναυαρίνου 9  
546 22 – Θεσσαλονίκη

### Corresponding author:

S. Bostantjopoulou  
9 Navarinou Square  
546 22 – Thessaloniki, Greece

## Οι αθλητικοί τραυματισμοί στη χειροσφαιρίση: Η παρακολούθηση ομάδας Α1 χειροσφαιρίσης κατά την περίοδο ενός έτους

Εμ. Παπακώστας<sup>1,2</sup>, Στ. Παπαλεξανδρής<sup>1</sup>, Ν. Μαλλιαρόπουλος<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ιατρική ομάδα ΓΑΣ Αρχέλαος Κατερίνης

<sup>2</sup> Ιατρικό κέντρο ΣΕΓΑΣ Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Για τη χειροσφαιρίση, άθλημα ιδιαίτερα διαδεδομένο στην Ευρώπη αλλά και την Ελλάδα, οι βιβλιογραφικές αναφορές των τραυματισμών είναι περιορισμένες. Σκοπός της εργασίας μας ήταν η καταγραφή και μελέτη των τραυματισμών των παικτών μιας ομάδας χειροσφαιρίσης της Α1 κατηγορίας, σε αγώνες και προπονήσεις της αγωνιστικής περιόδου 1998-1999 (1/10/1998 - 31/3/ 1999). Συμμετείχαν 16 αθλητές της ομάδας ΓΑΣ Αρχέλαος Κατερίνης μέσης ηλικίας 22,8 ετών ( $SD=5,23$ ), μέσου βάρους 84,4 kg ( $SD=4,55$ ) και μέσου ύψους 1,87cm ( $SD=0,04$ ), που υποβλήθηκαν σε προληπτικό ιατρικό έλεγχο πριν από την έναρξη των αγωνιστικών τους υποχρεώσεων. Οι τραυματισμοί ταξινομήθηκαν με βάση την ανατομική τους εντόπιση και διακρίθηκαν σε οξείς και χρόνιους. Διαγνώσθηκαν και αντιμετωπίσθηκαν συνολικά 38

τραυματισμοί, από τους οποίους 19 (50%) ήταν οξείς και 19 (50%) σύνδρομα υπέρχρησης. Από τους 19 οξείς, οι 14 (74%) συνέβησαν σε αγώνα και οι υπόλοιποι 5 (26%) σε προπόνηση. Με βάση τη συνολική "έκθεση" των αθλητών υπολογίστηκε η επίπτωση ανά 1000 ώρες έκθεσης και η συχνότητα τραυματισμού των αθλητών. Τα αποτελέσματά μας (επίπτωση 18,94 ανά 1000 ώρες αγώνα, 7,82 ανά 1000 ώρες προπόνησης και συχνότητα τραυματισμού 1,18 τραυματισμοί ανά παίκτη το χρόνο) συγκρίθηκαν με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας. Τέλος, αναζητήθηκε συσχέτιση των τραυματισμών (οξείων και συνδρόμων υπέρχρησης) με τη συχνότητα προπονητικών και αγωνιστικών υποχρεώσεων και επιχειρήθηκε προσδιορισμός των προδιαθεσικών παραγόντων για τραυματισμό.

Ελλην Ιατρ 2000, 66: 263-267.

Η χειροσφαιρίση είναι από τα πιο διαδεδομένα ομαδικά αθλήματα. Για πρώτη φορά συμπεριλήφθηκε στο πρόγραμμα των Ολυμπιακών αγώνων στο Μόναχο το 1972<sup>1</sup>. Παίζεται από δύο ομάδες των επτά παικτών, σε κλειστό γήπεδο διαστάσεων 40 X 20 m. Η κάθε ομάδα έχει και πέντε αναπληρωματικούς παίκτες που μπορούν να αλλάξουν τους τακτικούς όσες φορές χρειαστεί. Ο αγώνας διαρκεί 60 λεπτά σε δύο ημίχρονα των 30'. Ο δυναμικός χαρακτήρας του αθλήματος, και οι λιγότερο περιοριστικοί κανονισμοί του, σε σχέση με την καλαθοσφαίριση, φαίνεται πως συμβάλλουν στη μεγαλύτερη συχνότητα τραυματισμών. Έτσι η

χειροσφαιρίση θεωρείται ως η δεύτερη συχνότερη αιτία αθλητικών τραυματισμών<sup>2 3</sup>.

Στην παρούσα μελέτη καταγράφηκαν και μελετήθηκαν οι τραυματισμοί των παικτών μιας ομάδας χειροσφαιρίσης της Α1 επαγγελματικής κατηγορίας, τόσο στους αγώνες όσο και στις προπονήσεις, κατά τη διάρκεια της αγωνιστικής περιόδου 1998-1999. Πριν από την έναρξη της περιόδου οι αθλητές υποβλήθηκαν σε προληπτικό ιατρικό έλεγχο. Έγινε διάκριση σε οξείς τραυματισμούς και σύνδρομα υπέρχρησης. Βασικός ήταν ο υπολογισμός της συχνότητας τραυματισμών στη χειροσφαιρίση και ο προσδιορισμός πιθανής συσχέτι-

σης με την προπονητική επιβάρυνση ή τις αυξημένες αγωνιστικές υποχρεώσεις. Το τελευταίο αυτό, αφορά κυρίως στη συνολική διάρκεια της αγωνιστικής περιόδου, στη συχνότητα των αγώνων, στην έντασή τους και στους σκοπούς της ομάδας. Τέλος, η μελέτη του μηχανισμού, του τύπου και της βαρύτητας του τραυματισμού στόχευσε στην αποκάλυψη των παραγόντων κινδύνου προς τραυματισμό.

Στη σύντομη βιβλιογραφική αναφορά (συζήτηση), φαίνεται η ποικιλία και η ανομοιογένεια ως προς τους μελετούμενους πληθυσμούς, τον χαρακτηρισμό διαφόρων και διαφορετικών συμβαμάτων ως τραυματισμών και τις χρησιμοποιούμενες στατιστικές μεθόδους επεξεργασίας των δεδομένων. Τα παραπάνω εξηγούν τη δυσχέρεια σύγκρισης των αποτελεσμάτων των διαφόρων ερευνών και την από πολλές πλευρές προσέγγιση του θέματος.

### ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΙ

Η έρευνά μας αφορούσε μια ομάδα A1 κατηγορίας χειροσφαίρισης (Γ.Α.Σ. Αρχέλαος Κατερίνης) και διεξήχθη την αγωνιστική περίοδο 1998-1999 (10/98-5/99).

Η ιατρική παρακολούθηση της ομάδας ήταν συνεχής. Υπήρχε καθημερινή επαφή με τους τραυματισμένους πάκτες, ανελλιπής παρουσία στους αγώνες και στις περισσότερες προπονήσεις καθώς και εβδομαδιαία επικοινωνία-ενημέρωση με τον προπονητή και τον γυμναστή της ομάδας. Αυτό εξασφάλισε την καταγραφή όλων των τραυματισμών, την ακρίβεια στη διάγνωση και τη λεπτομερή καθοδήγηση ως προς τη θεραπεία και την αποκατάσταση.

Πρώτη ακόμη αρχίσουν οι προπονητικές υποχρεώσεις των παικτών ( $\eta=16$ ), προγματοποιήθηκε προληπτικός ιατρικός έλεγχος. Υπό μορφή συνέντευξης οι παίκτες ερωτήθηκαν για χρόνια προβλήματα υγείας, για παλαιούς και πρόσφατους τραυματισμούς, χρήση προφυλακτικού εξοπλισμού και ιατρική επιτήρηση-παρακολούθηση σε τακτική ή έκτακτη, με αφορμή τραυματισμό, βάση. Ακολούθησε προσδιορισμός βασικών σωματομετρικών χαρακτηριστικών των αθλητών και λεπτομερής κλινικής εξέταση κατά συστήματα οργάνων με ιδιαίτερη έμφαση στο μυοσκελετικό. Οι απαντήσεις της συνέντευξης και τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης καταγράφηκαν για τον κάθε εξεταζόμενο χωριστά σε προσωπικό ιατρικό δελτίο. Σε περίπτωση διατίστωσης τραυματισμού εξακριβώνονται τα χαρακτηριστικά του, όπως ο μηχανισμός πρόκλησης, ο χρόνος και η θέση τραυματισμού (αγώνας ή προπονητη), πιθανοί εξωγενείς παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτόν, αποχή από αθλητικές δραστηριότητες.

Παρόμοια με άλλες μελέτες, ως τραυματισμός ορίστηκε κάθε κάκωση μυοσκελετικής αρχής που συνέβη σε προπόνηση ή αγώνα και οδήγησε σε αποχή ή μειωμένη απόδοση σε ένα τουλάχιστον αγώνα ή προπόνηση<sup>4-6</sup>. Η αποχή από αθλητικές δραστηριότητες καθόρισε και την βαρύτητα του τραυματισμού<sup>7</sup>. Ελαφρείς χαρακτηρίσθηκαν οι τραυματισμοί που προκαλούνται αποχή έως μία εβδομάδα ενώ οι μετριαίες βαρύτητας από μία έως δύο εβδομάδες. Διάστημα δύο έως τεσσάρων εβδομάδων χρειαζόταν για την επάνοδο μετά από σο-

βαρό τραυματισμό και περισσότερες από τέσσερις για έναν βαρύ.

Ο υπολογισμός της επίπτωσης έγινε με αναγωγή του αριθμού των τραυματισμών σε χιλιες ώρες αγώνων ή προπόνησης (αριθμός τραυματισμών / 1000 ώρες). Η καταγραφή των ιατρικών προβλημάτων στην περίοδο Οκτ.- Μαρ., γινόταν σε καθημερινή βάση, με επαφή με τον ιατρό της ομάδας. Συμπληρωνόταν λίστα τραυματισμών καθημερινά από τους προπονητές και καταρτίζοταν πρόγραμμα αποκατάστασης υπό την επίβλεψη του ιατρού. Η καθημερινή επικοινωνία επί των ιατρικών προβλημάτων εξασφάλισε την ακρίβεια στη διάγνωση και την ταχύτερη και ασφαλέστερη επανένταξη του αθλητή.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αναγνωρίσθηκαν 19 οξείς τραυματισμοί (5 σε αγώνα και 14 σε προπόνηση), 19 σύνδρομα υπέρχρησης και τρία άλλα ιατρικά προβλήματα (σύνδρομο υπεροπούνησης, έγκαυμα τριβής και οξεία αμυγδαλίτιδα).

Υπολογίσθηκε ότι οι αθλητές εξετέθησαν σε κίνδυνο τραυματισμού σε 264 ώρες αγώνα και 1790 ώρες προπόνησης. Βρέθηκε έτσι η επίπτωση τραυματισμού ανά 1000 ώρες “έκθεσης”, που ανήλθε σε 18,94 / 1000 ώρες αγώνα και 7,82 / 1000 ώρες προπόνησης.

### Φυσικά χαρακτηριστικά αθλητών

Ο μέσος όρος ηλικίας των παικτών ήταν 22,8 έτη ( $SD=5,23$ ). Ο μικρότερος αθλητής ήταν 16 ετών και ο μεγαλύτερος 33. Το μέσο ύψος ήταν 1,87 m ( $SD=0,04$ ) και το μέσο βάρος 84,4 kg ( $SD=4,55$ ). Με τη μέθοδο των δερματικών πτυχών υπολογίστηκε το ποσοστό σωματικού λίπους που βρέθηκε 12,56% ( $SD=2,54$ ).

### Προαγωνιστικά ιατρικά προβλήματα

Κατά τον προληπτικό ιατρικό έλεγχο αθλητών και από τη λήψη του ιστορικού, αναγνωρίσθηκαν ιατρικά προβλήματα που απασχολούσαν τους αθλητές πριν από την έναρξη αγωνιστικών υποχρεώσεων. Τα περισσότερα αυτά, που φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 1, αντιμετωπίσθηκαν με τρόπο ώστε τον Οκτώβριο 1998 (έναρξη πρωταθλήματος), δύο μόνο να εξακολουθήσουν να υφίστανται, χωρίς, βέβαια, να συμπεριληφθούν στη μελέτη.

### Οξείς τραυματισμοί

Κατά την περίοδο που έγινε η μελέτη καταγράφηκαν 19 οξείς τραυματισμοί σε 6 αθλητές. Από αυτούς οι 5 συνέβησαν σε αγώνα (26%), και οι 14

### Πίνακας 1. Προαγωνιστικά ιατρικά προβλήματα

|   |   |
|---|---|
| Αστάθεια ΠΔΚ  | 2 |
| Ο/Α ΠΔΚ   | 1 |
| Επιγονατιδομηριαίο σύνδρομο                                     | 2 |
| Ο/Α γόνατος   | 1 |
| Οστική αντίδραση σπονδυλικού τόξου O5<br>(πιθανή σπονδυλόστη) 1 |   |
| Τενοντίτιδα στροφέων ώμου 2                                     |   |
| Τενοντίτιδα καμπτήρων ΠΧΚ 1                                     |   |
| Ενοχλήματα επί παλαιού κατάγματος σκαφοειδούς 2                 |   |
| Παλαιά συνδεσμική κάκωση δακτύλου με αστάθεια 3                 |   |

(74%) σε προπόνηση.

Ο ρυθμός τραυματισμού, που ορίζεται ως ο αριθμός τραυματισμών ανά παίκτη, ανά έτος, υπολογίστηκε σε 1,18.

Σε 22 αγώνες η συνολική “έκθεση” των παικτών ήταν 264 αγωνιστικές ώρες, ενώ υπολογίστηκαν και 1790 προπονητικές ώρες. Η συχνότητα τραυματισμών ανά 1000 ώρες προπόνησης ή αγώνα, που ορίζεται ως επιπτώση υπολογίστηκε σε 7,82 και 18,94 αντιστοίχως. Σύμφωνα με τα παραπάνω, παρουσιάζεται 2,4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα τραυματισμού σε αγώνα παρά σε προπόνηση.

### Τύπος τραυματισμού, βαρύτητα και ανατομική εντόπιση

Οι πιο συχνοί τύποι τραυματισμού ήταν οι συνδεσμικές κακώσεις ( $N=9$ , 47,4%), οι θλάσεις μυών και οι θλάσεις τενόντων ( $N=8$ , 42%), ενώ διαγνώσθηκαν 1 ρήξη μηνίσκου και 1 κάταγμα πλευρών. Οι συνδεσμικές κακώσεις αφορούσαν την ποδοκνημική ( $N=6$ ), την μετακαρποφαλαγγική άρθρωση καθώς και μία φαλαγγοφαλαγγική. Θλάσεις μυών και τενόντων εμφανίσθηκαν στη ράχη και την ΟΜΣΣ ( $N=4$ ), τους κοιλιακούς ( $N=3$ ) και τον μέγα προσαγωγό (Πίν. 2).

### Πίνακας 2. Τύποι τραυματισμού

|   |  |
|---|--|
| Κάταγμα πλευρών   |  |
| Θλάση τραπεζοειδούς   |  |
| Θλάση ιερονωτιαίου (3)  |  |
| Ρήξη επακανθίου   |  |
| Θλάση καταφυτικού τένοντα ορθού κοιλιακού<br>(δύο 1ου & μία 2ου βαθμού) |  |
| Θλάση προσαγωγού (1ου βαθμού)   |  |
| Ρήξη έσω μηνίσκου (περιφερική οπισθίου κέρατος)                         |  |
| Συνδεσμικές κακώσεις ΠΔΚ (τέσσερεις 1ου & δύο 2ου)                      |  |
| Συνδεσμική κάκωση ΜΤΚΦΑ (ωλένιος πλάγιος σύνδεσμος αντίχειρα)           |  |
| Συνδεσμική κάκωση ΦΦΑ (κερκιδικός πλάγιος 1ης ΦΦΑ δείκτη)               |  |

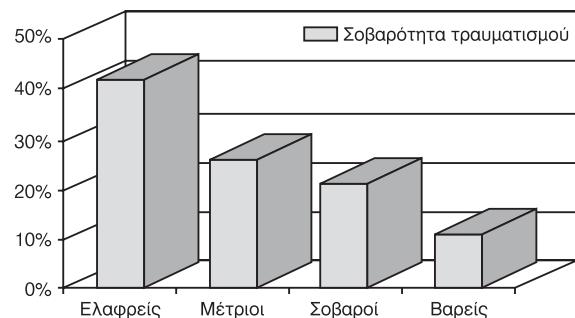
Ο συχνότερος τραυματισμός ήταν, βέβαια, οι συνδεσμικές κακώσεις της ΠΔΚ, και αφορούσαν το έξω θυλακοσυνδεσμικό σύστημα. Επόκειτο για 1<sup>ου</sup> & 2<sup>ου</sup> βαθμού ρήξεις συνδέσμων (διάγνωση με ακτινογραφίες υπό τάση).

Η ανατομική εντόπιση των τραυματισμών φαίνεται στον πίνακα 3.

### Πίνακας 3. Ανατομική εντόπιση των τραυματισμών

|                                 |           |
|---------------------------------|-----------|
| Θώρακας - ράχη                  | 2(10,55%) |
| ΟΜΣΣ                            | 4(21,1%)  |
| Λεκάνη - ισχία - βουβωνική χώρα | 4(21,1%)  |
| Γόνατο - κνήμη                  | 1(5,25%)  |
| ΠΔΚ - άκρος πους                | 6(31,45%) |
| Ωμος                            | -         |
| ΠΧΚ - άκρα χείρα                | 2(10,55%) |

Οκτώ τραυματισμοί (42,1%) ταξινομήθηκαν ως ελαφρείς, 5 (26,3%) ως μέτριοι, 4 (21,1%) χαρακτηρίσθηκαν σοβαροί, ενώ υπήρξαν και 2 (10,5%) βαρείς τραυματισμοί (Εικ. 1).



Εικ. 1. Σοβαρότητα των τραυματισμών.

Η μέση αποχή από αθλητικές δραστηριότητες υπολογίστηκε σε 7.191 προπονητικές μονάδες κατά μέσο όρο. Ως προπονητική μονάδα ορίζεται η αυτοτελής προπόνηση ανεξαρτήτως ημερήσιας ή εβδομαδιαίας συχνότητας (φορές / εβδομάδα).

### Σύνδρομα υπέρχρησης

Επτά αθλητές εμφάνισαν κατά την εξεταζόμενη περίοδο, συνολικά, 19 ιατρικά προβλήματα από υπέρχρηση.

Η τοπογραφική εντόπιση των συνδρόμων υπέρχρησης που διαγνώσθηκαν φαίνεται στον πίνακα 4. Το γόνατο αποτέλεσε την περιοχή με την μεγαλύτερη συχνότητα προβλημάτων (47,3%), ενώ πολύ λίγα ήταν τα ενοχλήματα των αθλητών στον ώμο και καθόλου στην ΟΜΣΣ.

**Πίνακας 4.** Τοπογραφική εντόπιση των συνδρόμων υπέρχρησης

|                                 |          |
|---------------------------------|----------|
| Θώρακας - ράχη                  | -        |
| ΟΜΣΣ                            | -        |
| Λεκάνη - ισχία - βουβωνική χώρα | 5(26,4%) |
| Γόνατο - κνήμη                  | 9(47,3%) |
| ΠΔΚ - άκρος πους                | 3(15,8%) |
| Ωμος - βραχίονας                | 2(10,5%) |
| ΠΧΚ - άκρα χείρα                | -        |

Οι διαγνώσεις που ετέθησαν καταγράφονται στον πίνακα 5.

**Πίνακας 5.** Ιατρικά προβλήματα από υπέρχρηση

|  |
|--|
| Τενοντίτιδα μακρού προσαγωγού                  |
| Ηβική οστείτις (2)                             |
| Ο/Α ισχίου                                     |
| Τενοντίτιδα καταφυτικού τένοντα κοιλιακών      |
| Επιγονατιδομηριαίο σύνδρομο (3)                |
| Ορογονοθυλακίτις χηνείου ποδός                 |
| Ο/Α γόνατος (2)                                |
| Τενοντίτιδα ιγνυακού                           |
| Σύνδρομο τριβής λαγονοκνημαίας ταινίας         |
| Τενοντίτιδα προσθίου κνημιαίου                 |
| Ο/Α ΠΔΚ  |
| Τενοντίτιδα μακρού εκτείνοντα τον μέγα δάκτυλο |
| Σησαμοειδίτιδα 1ου δακτύλου                    |
| Τενοντίτιδα υπερακανθίου (2)                   |

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χρήση ερωτηματολογίου για την καταγραφή τραυματισμών είναι μια απλή και εξαιρετικά αποδοτική μέθοδος για τον καθορισμό επιδημιολογικών παραμέτρων. Αυτονότο είναι όμως, ότι η καθημερινή καταγραφή συμβαμάτων, και μάλιστα από τον ίδιο ιατρό, οδηγεί σε πιο αντικειμενικά συμπεράσματα. Γίνεται έτσι κατανοητή η διαφορά που είναι δυνατό να προκύψει όταν διαφέρει η μέθοδος συλλογής ιατρικών πληροφοριών.

Στη διεθνή βιβλιογραφία, οι αναφορές των τραυματισμών στη χειροσφαίριση, προέρχονται από εργασίες με ερωτηματολόγια επί των τραυματισμών<sup>7-9</sup>. Για να γίνουν συγκρίσιμα τα μεγέθη χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιοι ορισμοί για τους τραυματισμούς και τη σοβαρότητα τους.

Έτσι, η επίπτωση των τραυματισμών ανά 1000 ώρες αγώνα (18,94) που υπολογίστηκε στην εργασία μας, είναι συμβατή με τα διεθνή δεδομένα<sup>7,10-12</sup>, αν και υπάρχουν αναφορές με ακόμη μεγαλύτερη επίπτωση τραυματισμών<sup>13</sup>. Το αυξημένο δικό μας αποτέλεσμα εξηγείται, προφανώς, από την ακρίβεια στην καταγραφή, το υψηλότερο επίπεδο

αθλητών και το μικρό μας δείγμα. Οι ίδιοι λόγοι εξηγούν και την απόκλιση του αποτελέσματος της επίπτωσης ανά 1000 ώρες προπόνησης (7,82), σε σχέση με τις βιβλιογραφικές αναφορές<sup>7</sup>.

Υπολογίσαμε τη συχνότητα τραυματισμού σε 1,18 ανά παίκτη το χρόνο, που είναι βέβαια αρκετά υψηλή, όταν συγκριθεί με τα διεθνή δεδομένα για τα ομαδικά αθλήματα αλλά και τη χειροσφαίριση ειδικότερα<sup>7,9,14</sup>. Ας σημειωθεί, όμως, ότι κατά την αγωνιστική περίοδο 1998-1999, διεξήχθησαν 22 αγώνες σε διάστημα μόλις 5,5 μηνών, για πρώτη φορά στην ιστορία του πρωταθλήματος της Α1. Το παραπάνω πιθανώς να εξηγεί τη διαφορά στα αποτελέσματα, σε συνδυασμό με την ακριβέστατη καταγραφή των περιστατικών. Στήριξη στην υπόθεση μας παρέχεται και από τα αποτελέσματα της συνέχειας της έρευνάς μας για την περίοδο 1999-2000, που είναι ακόμη υπό επεξεργασία, και δείχνουν σαφή μείωση της συχνότητας τραυματισμού με την επιμήκυνση της διάρκειας του πρωταθλήματος.

Στους οξείς τραυματισμούς δεν παρουσιάστηκαν κακώσεις στο γόνατο και τον ώμο, τουλάχιστον στη συχνότητα που θα αναμενόταν<sup>7</sup>. Ας σημειωθεί, εδώ, ότι από την αρχή της περιόδου, και καθ' όλη τη διάρκειά της, δόθηκε ιδιαίτερη βαρύτητα στην ενδυνάμωση των στροφέων του ώμου και των καμπτήρων - εκτεινόντων του γόνατος. Το παραπάνω γεγονός, μάλλον, εξηγεί τα χαμηλά ποσοστά τραυματισμών περί τις αρθρώσεις αυτές.

Στην μελέτη μας δεν καταγράφηκαν οξείς τραυματισμοί ή σύνδρομα υπέρχρησης που να αφορούν την άρθρωση του αγκώνα, όπως το "σύνδρομο του αγκώνα των τερματοφυλάκων της χειροσφαίρισης", παρά τη συχνότητα τους στις βιβλιογραφικές αναφορές<sup>15</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Εμφανίζεται υψηλή επικινδυνότητα και συχνότητα τραυματισμών στη χειροσφαίριση σε επίπεδο Α1, μέτριας, όμως, σοβαρότητας. Πιθανόν αυτό να είναι αποτέλεσμα ελλιπούς υποδομής και προετοιμασίας καθώς και συντόμευσης της αγωνιστικής περιόδου. Σημαντικό στοιχείο αποτελεί επίσης η, για πρώτη φορά, αναγνώριση ιατρικών προβλημάτων που υπό άλλες συνθήκες δε θα καταγράφοταν.
2. Η τακτική, σχεδόν καθημερινή, επικοινωνία ιατρού, προπονητών και αθλητών, και ο καταρτισμός από τους δύο πρώτους των προγραμμάτων προπόνησης και αποκατάστασης, φαίνεται ότι

- λειτουργησε προληπτικά ως προς τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των τραυματισμών.
3. Με τον προληπτικό ιατρικό έλεγχο αθλουμένων αναγνωρίσθηκαν προϋπάρχοντα προβλήματα και μειώθηκε εξαιρετικά η πιθανότητα εμφάνισης δυσάρεστων, για την υγεία των αθλητών, συμβαμάτων.
  4. Η πλήρης αιθλητιατρική παρακολούθηση που εφαρμόσθηκε, στο μέτρο του δυνατού, στην ομάδα χειροσφαίρισης του ΓΑΣ Αρχέλαος Κατερίνης κατά την περίοδο 1998-1999, και συνεχίζεται στην τρέχουσα αγωνιστική χρονιά με ακόμη πιο ελπιδοφόρα μηνύματα, δε θα οδηγήσει ποτέ στην ανάπτυξη του αθλήματος και σε επιτυχίες, αν δεν εφαρμοσθεί σε ευρύτερη κλίμακα και υπό καλύτερες προϋποθέσεις.

### ABSTRACT

**Papakostas Em., Papalexandris St., Malliaropoulos N. Athletic injuries in handball. A one year prospective study of A1 team handball.**  
Hell Iatr 2000, 66: 263-267.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mezey Aa. Handball in Killanin, Rodda J. (eds) The olympic games. London Rainbird Reference Books, Ltd., 1976.
2. Folksam 1974. Idrottskador. Olyckasfall I bandy, fotboll, handboll och ishockey. Folksams Hælsorads Skriftnummer 10: 1974.
3. Nilsson E., Hogberg P., Mattson R. Handbollskador. Folksam Hælsorads Skriftnummer 1965, 2: 2-41.
4. Yde J, Nielsen AB. Sports injuries in adolescent's ball games: Soccer, handball and basketball. Br J Sports Med 1990, 24: 51-4.
5. Ekstrand J, Gillquist J, Moller M, et al. Incidence of soccer injuries and their relation to training and team success. Am J Sports Med 1983, 11: 63-7.
6. Lorentzon R, Wedren H, Pietila T. Incidence, nature and causes of ice hockey injuries. A three year prospective

study of a Swedish elite ice hockey team. Am J Sports Med 1988, 16: 392-6.

7. Seil R, Rupp S, Tempelhof S, Kohn D. Sports injuries in team handball. A one year prospective study of sixteen men's senior teams of a superior nonprofessional level. Am J Sports Med 1998, 26 (5): 681-7.
8. Lindblad BE, Hoy K, Terkelsen CJ, Helleland HE, Terkelson CJ. Handball injuries. An epidemiologic and socioeconomic study. Am J Sports Med 1992, 20: 441-444.
9. Hoeberigs JH, Van Galen WCC, Philipsen H. Pattern of injury in handball and comparison of injured versus noninjured handball players. Int J Sports Med 1986, 7: 333-7.
10. Backx FJG, Beijer HJG, Bol E. Injuries in high risk persons and high risk sports. A longitudinal study of 1818 school children. Am J Sports Med 1991, 19: 124-30.
11. Nielsen AB, Yde J. An epidemiological and traumatological study of injuries in handball. Int J Sports Med 1988, 9: 341-4.
12. Yde J, Nielsen AB. Sports injuries in adolescent's ball games: Soccer, handball and basketball. Br J Sports Med 1990, 24: 51-4.
13. Wedderkopp N, Kaltoft M, Lundgaard B, Rosendahl M, Froberg K. Injuries in young female players in European team handball. Scand J Med Sci Sports 1997, 7(6):342-7.
14. Jorgensen U. Epidemiology of injuries in typical Scandinavian team sports. Br J Sports Med 1984, 18: 59-63.
15. Tyrdal S, Bahr R. High prevalence of elbow problems among goalkeepers in European team handball – "handball goalie's elbow". Scand J Med Sci Sports 1996, 6(5):297-302.

### Αλληλογραφία:

Εμ. Παπακώστας  
Ηλιούπολεως 15  
671 00 – Ξάνθη

### Corresponding author:

E. Papakostas  
Ilioupoleos 15  
671 00 – Xanthi  
Greece

## Σπερματοζωάρια χωρίς ακροσώμιο σε δείγματα σπέρματος υπογόνιμων και γόνιμων ανδρών

Δ. Πανίδης, Α. Κούρτης, Ι. Πηδώνια, Δ. Ρούσσος,  
Γ. Μαυροματίδης, Κ. Στεργιόπουλος, Δ. Βαβίλης

Β' Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Αναζητήθηκαν σπερματοζωάρια με μικροστρογγυλοκεφαλία σε δείγματα σπέρματος υπογόνιμων και γόνιμων ανδρών με σκοπό τη διερεύνηση της συχνότητας ύπαρξης της μορφολογικής αυτής ανωμαλίας, την ανεύρεση της εκατοστίας της αναλογίας και την ύπαρξη ενδεχόμενης συσχέτισής της με τις άλλες παραμέτρους του σπέρματος, καθόσον τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα. Μελετήθηκαν δείγματα σπέρματος από 114 υπογόνιμους και από 60 γόνιμους ανδρες. Ο αριθμός των σπερματοζωαρίων προσδιορίσθηκε με την πλάκα μέτρησης του Makkler, η κινητικότητα ελέγχθηκε με την υποκειμενική μέθοδο και η μορφολογία εκτιμήθηκε σε επιχρίσματα σπέρματος που χρωματίσθηκαν κατά Παπανικολάου. Βρέθηκε ότι: 1) σπερματοζωάρια με μικροστρογγυλοκεφαλία υπήρχαν στο 36,8% των δειγμάτων σπέρματος των υπογόνιμων και στο 25%

των δειγμάτων σπέρματος των γόνιμων ανδρών, 2) η εκατοστία αναλογία των σπερματοζωαρίων με μικροστρογγυλοκεφαλία ήταν  $2,3\% \pm 0,5$  στους υπογόνιμους και  $0,5\% \pm 0,1$  στους γόνιμους ανδρες και η διαφορά ήταν σημαντική ( $p < 0,005$ ), 3) το 14,9% των υπογόνιμων ανδρών παρουσιάζε σπερματοζωάρια με μικροστρογγυλοκεφαλία σε αριθμό υψηλότερο από το ανώτερο φυσιολογικό όριο, και το 5,3% σε ποσοστό μεγαλύτερο του 10% των σπερματοζωαρίων. Συμπεραίνεται ότι σε ορισμένες περιπτώσεις υπογόνιμων ανδρών η υπογονιμότητά τους θα μπορούσε να αποδοθεί στο αίτιο που οδηγεί στην εμφάνιση της μορφολογικής αυτής ανωμαλίας. Επιπλέον, τα σπερματοζωάρια με μικροστρογγυλοκεφαλία παρουσιάζουν πολύ συχνότερα μορφολογικές ανωμαλίες του αυχένα από ότι τα σπερματοζωάρια με φυσιολογική κεφαλή.

Ελλην Ιατρ 2000, 66: 268-273.

Η πολυμορφία αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα των σπερματοζωαρίων των υπογόνιμων και των γόνιμων ανδρών<sup>1</sup>. Δείγματα σπέρματος στα οποία το σύνολο των σπερματοζωαρίων παρουσιάζει μία μόνο μορφολογική ανωμαλία είναι ιδιαίτερα σπάνια<sup>2</sup>.

Λόγω της προσεκτικότερης εκτίμησης της μορφολογίας των σπερματοζωαρίων τα τελευταία χρόνια αναφέρθηκαν στη βιβλιογραφία ορισμένες περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας, στις οποίες όλα σχεδόν τα σπερματοζωάρια παρουσίαζαν μικρή και στρογγυλή κεφαλή χωρίς ακροσώμα. Η μορφολογική αυτή ανωμαλία είναι γνωστή ως μικροστρογγυλοκεφαλία και η υπογονιμότητα που προκαλεί οφείλεται σε αδυναμία των σπερματοζω-

αρίων να διεισδύσουν στο ωόριο<sup>3-15</sup>.

Οι ιδιότητες και τα χαρακτηριστικά των σπερματοζωαρίων με μικροστρογγυλοκεφαλία είναι: 1) η απουσία ακροσώματος και θήκης, όπως αποδείχθηκε με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, 2) η ασήμαντη δραστικότητα ακροσίνης (1-6% της αντίστοιχης των σπερματοζωαρίων των γόνιμων ανδρών), 3) η ύπαρξη παρόμοιας δραστικότητας της A<sub>2</sub> φωσφολιπάσης με εκείνη των σπερματοζωαρίων των δοτών, άγνωστης γονιμότητας, 4) η ανεύρεση διαφορών στα κύρια στελέχη των πρωτεΐνων, όπως αποδείχθηκε από την ηλεκτροφόροηση εκχυλισμάτων σπέρματος, 5) η αδυναμία σύνδεσης με τη διαφανή ζώνη και διείσδυσης στο ωόριο, και 6) η έλλειψη διαφοράς στο ρυθμό αποσυμπύκνωσης της χρωμα-

τίνης του πυρήνα, που προκλήθηκε με χημικό τρόπο, εύρημα που ενισχύει την άποψη της μη συμμετοχής του ακροσώματος στη διεργασία αυτή<sup>16-28</sup>.

Τα σπερματοζωάρια με μικροστρογγυλοκεφαλία κατατάσσονται σε δύο τύπους: 1. στον πρώτο τύπο (τύπος I) η κεφαλή του σπερματοζωαρίου είναι στρογγυλή, ελλείπει πλήρως το ακροσώμα με τα ένζυμά του, καθώς και η μετακροσωματική θέση. Ο τύπος αυτός αποτελεί το κλασικό πρότυπο της μικροστρογγυλοκεφαλίας που περιγράφηκε από τους Shirren και Holstein<sup>3,4</sup>. 2. στον δεύτερο τύπο (τύπος II) η κεφαλή του σπερματοζωαρίου είναι επίσης στρογγυλή, αλλά υπάρχουν υπολείμματα ακροσωμάτου. Σημειώνεται ότι τα σπερματοζωάρια του τύπου I δεν είναι δυνατό να γονιμοποιήσουν το ωάριο, εκτός εάν εφαρμοσθεί η μέθοδος της ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπερματοζωαρίων (ICSI), ενώ τα σπερματοζωάρια του τύπου II είναι δυνητικά γόνιμα<sup>27,29</sup>.

Μολονότι αρκετές μελέτες αναφέρονται στα σπερματοζωάρια με μικροστρογγυλοκεφαλία, οι μελέτες αυτές αφορούν: 1) μεμονωμένες περιπτώσεις στις οποίες το σύνολο των σπερματοζωαρίων παρουσίαζε μικροστρογγυλοκεφαλία, 2) τη μορφογένεση της μορφολογικής αυτής ανωμαλίας, 3) τον τρόπο κληρονομικής μεταβίβασής της, 4) τους τύπους της, 5) τις ιδιότητες και τα χαρακτηριστικά των σπερματοζωαρίων με μικροστρογγυλοκεφαλία, και 6) τους τρόπους θεραπευτικής αντιμετώπισης της μορφής αυτής της τερατοσπερμίας. Τα δεδομένα όμως είναι ελάχιστα σε ό,τι αφορά την ύπαρξη των σπερματοζωαρίων με μικροστρογγυλοκεφαλία στα δείγματα σπέρματος υπογόνιμων και γόνιμων ανδρών<sup>22</sup>.

Αναζητήθηκαν τα σπερματοζωάρια με μικροστρογγυλοκεφαλία σε δείγματα σπέρματος υπογόνιμων και γόνιμων ανδρών, με σκοπό τη διερεύνηση της συχνότητας ύπαρξης της μορφολογικής αυτής ανωμαλίας, την ανεύρεση της εκατοστιαίας της αναλογίας και την ύπαρξη, ενδεχομένως, συσχέτισής της με τις άλλες παραμέτρους του σπέρματος.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν δείγματα σπέρματος από 114 υπογόνιμους ανδρες, ηλικίας 24-53 ετών (μέση τιμή ± SD 33,3 έτη ± 6,1) και από 60 γόνιμους ανδρες, ηλικίας 24-44 ετών (33,1 έτη ± 4,2). Οι υπογόνιμοι άνδρες δεν πέτυχαν εγκυμοσύνη για διάστημα 46,3 μηνών ± 41,6, ενώ οι γυναίκες των γόνιμων ανδρών βρίσκονταν στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Οι παραπάνω άνδρες δεν είχαν λάβει κανένα φάρμακο κατά τη διάρκεια του εξαμήνου που προηγήθηκε της μελέτης. Σε όλα τα άτομα έγινε προσεκτική κλινική εξέταση, που έδειξε πλή-

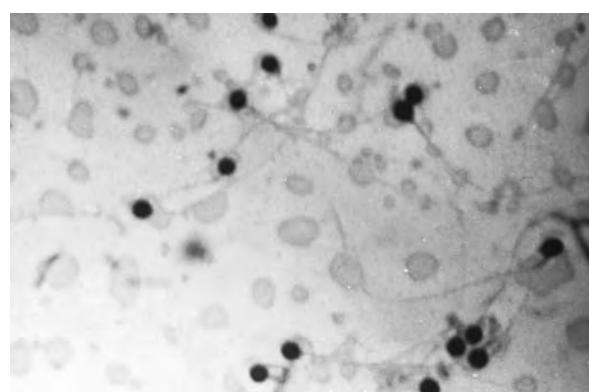
ρη ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτήρων του φύλου και όγκο δεξιού  $16,9 \text{ cm}^3 \pm 4,5$  και αριστερού όρχι  $16,2 \text{ cm}^3 \pm 4,3$  (μέση τιμή ± SD  $16,4 \text{ cm}^3 \pm 4,1$ ) για τους υπογόνιμους και  $21,4 \text{ cm}^3 \pm 2,7$  και  $21,0 \text{ cm}^3 \pm 2,7$  ( $21,2 \text{ cm}^3 \pm 2,7$ ) για τους γόνιμους ανδρες.

Σε κάθε άτομο έγινε έλεγχος του σπέρματος δύο φορές με μεσοδιάστημα έξι έως οκτώ εβδομάδων. Οι τιμές των παραμέτρων του σπέρματος που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη αντιπροσωπεύουν τις μέσες των δύο δειγμάτων σπέρματος. Η συλλογή του σπέρματος γίνονταν με αυνανισμό σε γυάλινα αποστειρωμένα δοχεία, ύστερα από αποχή 3-7 ημερών ( $4,4 \text{ ημέρες} \pm 1,2$ ). Αρχικά ελέγχονταν η ρευστοποίηση, το pH, η γλοιόστητη και ο όγκος του σπέρματος. Η εκατοστιαία αναλογία των κινητών σπερματοζωαρίων ελέγχθηκε με την υποκειμενική μέθοδο σε θερμοκρασία δωματίου ( $25^\circ \text{ C}$ ). Ο αριθμός των σπερματοζωαρίων προσδιορίσθηκε σε αναραίωτο δείγμα σπέρματος με την πλάκα μετρητής του Ma klar<sup>30,31</sup>. Η μορφολογία των σπερματοζωαρίων εκτιμήθηκε σε επιχρίσματα σπέρματος που χρωματίσθηκαν κατά Παπανικολάου<sup>32</sup>. Από κάθε επίχρισμα σπέρματος ελέγχθηκαν 100 σπερματοζωάρια και η κατάταξη των μορφολογικών ανωμαλιών έγινε σύμφωνα με τις κατεύθυντήριες γραμμές του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας<sup>33</sup>. Επιπλέον καταγράφηκαν και τα σπερματοζωάρια με μικροστρογγυλοκεφαλία (Εικ. 1) που δεν συμπεριλαμβάνονται στην κατάταξη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.

Η κατανομή των τιμών εκτιμήθηκε με τον προσδιορισμό του δείκτη Kolmogorov-Smirnov. Για τη σύγκριση των παραμέτρων του σπέρματος των υπογόνιμων και των γόνιμων ανδρών, εφόσον η κατανομή των τιμών ήταν ομαλή, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Student's-t, ενώ εφόσον η κατανομή δεν ήταν ομαλή, χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney. Οι συσχετίσεις ανάμεσα στις τιμές των διαφόρων παραμέτρων του σπέρματος έγιναν με την εκτίμηση των συντελεστών συσχέτισης Pearson. Χρησιμοποιήθηκε το SPSS for Windows 95 (rel. 7,5, SPSS Inc, 1997).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο αριθμός των σπερματοζωαρίων ανά κυβικό εκατοστό, η εκατοστιαία αναλογία των κινητών σπερματοζωαρίων, τα σπερματοζωάρια με φυσιολογική



**Εικ. 1.** Ομάδα σπερματοζωαρίων με μικροστρογγυλοκεφαλία. Μεγέθυνση  $\times 1500$ .

και παθολογική μορφολογία και το σύνολο των μορφολογικών ανωμαλιών σε 100 σπερματοζωάρια στους υπογόνιμους και στους γόνιμους άνδρες (μέση τιμή ± σταθερό σφάλμα, όρια των τιμών) παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Ο αριθμός των σπερματοζωάριων ανά κυβικό εκατοστό, η εκατοστιαία αναλογία των κινητών σπερματοζωάριων και τα σπερματοζωάρια με φυσιολογική μορφολογία ήταν σημαντικά χαμηλότερα στους υπογόνιμους από ό,τι στους γόνιμους άνδρες. Αντίθετα, τα σπερματοζωάρια με παθολογική μορφολογία και το σύνολο των μορφολογικών ανωμαλιών σε 100 σπερματοζωάρια ήταν σημαντικά υψηλότερα ( $p < 0,001$ ) στους υπογόνιμους από ό,τι στους γόνιμους άνδρες.

Η μέση τιμή του αριθμού των σπερματοζωάριων με μικροστρογγυλοκεφαλία στους υπογόνιμους άνδρες ήταν σημαντικά υψηλότερη ( $p < 0,05$ ) από εκείνη των γόνιμων ανδρών (Πίν. 1). Το ένα τρίτο των υπογόνιμων (42 στους 114, 36,8%) και το ένα τέταρτο των γόνιμων (15 στους 60, 25%) παρουσίαζαν σπερματοζωάρια με μικροστρογγυλοκεφαλία στα επιχρίσματα σπέρματος. Επιπλέον, 17 από 114 υπογόνιμους άνδρες (14,9%) παρουσίαζαν σπερματοζωάρια με μικροστρογγυλοκεφαλία σε αριθμό υψηλότερο από το ανώτερο φυσιολογικό όριο. Από τους άνδρες αυτούς, στους 11 (9,7%) το ποσοστό των σπερματοζωάριων με μικροστρογγυλοκεφαλία ήταν 5-10%, στους τέσσερις (3,5%) 11-20%, στον έναν (0,9%) 30% και στον έναν (0,9%) ήταν 45%.

Οι παραμέτροι του σπέρματος με τις οποίες βρέθηκε συσχέτιση του αριθμού των σπερματοζωάριων με μικροστρογγυλοκεφαλία ήταν: 1. η εκατοστιαία αναλογία των παθολογικών σπερματοζωάριων ( $p < 0,01$ ), 2. το σύνολο των μορφολογικών ανωμαλιών σε 100 σπερματοζωάρια ( $p < 0,01$ ), 3.

η εκατοστιαία αναλογία των σπερματοζωάριων με απιοειδή κεφαλή ( $p < 0,05$ ), 4. η εκατοστιαία αναλογία των ακέφαλων σπερματοζωάριων ( $p < 0,05$ ), 5. ο αριθμός των σπερματοζωάριων με σπασμένο αυχένα ( $p < 0,05$ ), και 6. ο δείκτης δυσμορφίας του σπέρματος ( $p < 0,01$ ).

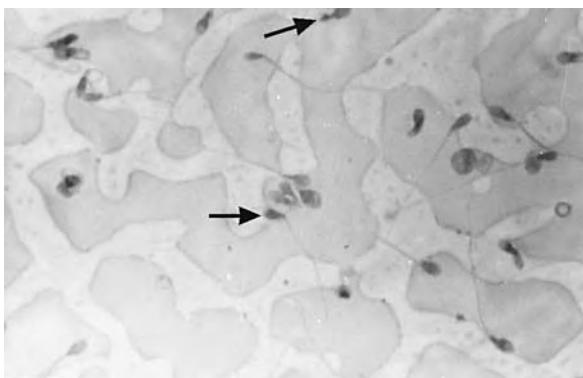
### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο συνολικός αριθμός των μορφολογικών ανωμαλιών σε 100 σπερματοζωάρια ήταν σημαντικά υψηλότερος από την εκατοστιαία αναλογία των σπερματοζωάριων με παθολογική μορφολογία και στους υπογόνιμους και στους γόνιμους άνδρες (Πίν. 1). Όσο μάλιστα υψηλότερη ήταν η εκατοστιαία αναλογία των παθολογικών μορφών τόσο υψηλότερα βρισκόταν το σύνολο των μορφολογικών ανωμαλιών σε 100 σπερματοζωάρια. Έτσι, το σύνολο των μορφολογικών ανωμαλιών σε 100 σπερματοζωάρια στους υπογόνιμους άνδρες ήταν σημαντικά υψηλότερο από εκείνο των υπογόνιμων ανδρών ( $p < 0,001$ ). Είναι γνωστό ότι ένα παθολογικό σπερματοζωάριο μπορεί να παρουσίαζε περισσότερες από μία μορφολογικές ανωμαλίες (Εικ. 2). Το σπερματοζωάριο αυτό καταγράφεται αρχικά ως παθολογικό, για την εκτίμηση της εκατοστιαίας αναλογίας φυσιολογικών και παθολογικών και στη συνέχεια, κάθε ανωμαλία του καταγράφεται ξεχωριστά, για την εκτίμηση του αριθμού του είδους της μορφολογικής ανωμαλίας. Η τακτική αυτή εφαρμόζεται, γιατί μεγαλύτερη σημασία για τη γονιμότητα έχει η εκατοστιαία αναλογία του είδους της μορφολογικής ανωμαλίας και όχι ο αριθμός των παθολογικών μορφών<sup>34</sup>.

Σπερματοζωάρια χωρίς ακροσώμιο (με μικροστρογγυλοκεφαλία) βρέθηκαν στο 36,8% των

**Πίνακας 1.** Τιμές των παραμέτρων του σπέρματος (μέση τιμή ± σταθερό σφάλμα, όρια τιμών) στα άτομα που μελετήθηκαν

| Παράμετροι που μελετήθηκαν                                | Υπογόνιμοι άνδρες<br>(n = 114) | Γόνιμοι άνδρες<br>(n = 60)       |
|---|--------------------------------|----------------------------------|
| 1. Αριθμός σπερματοζωάριων ( $10^6/ml$ )                  | $22,9 \pm 1,9$<br>(0,3 - 82,4) | $77,4 \pm 3,6$<br>(31,9 - 148,3) |
| 2. Κινητά σπερματοζωάρια (%)                              | $31,2 \pm 1,5$<br>(0 - 61,7)   | $60,6 \pm 1,2$<br>(39,8 - 78,4)  |
| 3. Φυσιολογικά σπερματοζωάρια (%)                         | $15,5 \pm 0,9$<br>(0 - 44)     | $46,3 \pm 0,9$<br>(34 - 64)      |
| 4. Παθολογικά σπερματοζωάρια (%)                          | $84,5 \pm 0,9$<br>(63 - 100)   | $53,7 \pm 0,9$<br>(36 - 66)      |
| 5. Σύνολο μορφολογικών ανωμαλιών (στα 100 σπερματοζωάρια) | $127,7 \pm 2,2$<br>(77 - 186)  | $70,9 \pm 1,5$<br>(49 - 93)      |
| 6. Σπερματοζωάρια με μικροστρογγυλοκεφαλία (%)            | $2,3 \pm 0,5$<br>(0 - 45)      | $0,5 \pm 0,1$<br>(0 - 4)         |



**Εικ. 2.** Σπερματοζωάρια με απιοειδή κεφαλή και σπασμένο αυχένα (σημειώνονται με τόξο). Μεγέθυνση  $\times 1000$ .

δειγμάτων σπέρματος των υπογόνιμων και στο 25% των δειγμάτων σπέρματος των γόνιμων ανδρών, παρατήρηση που δείχνει ότι η μορφολογική αυτή ανωμαλία είναι συχνή τόσο στους υπογόνιμους όσο και στους γόνιμους ανδρες. Η μέση τιμή, όμως, των σπερματοζωαρίων με μικροστρογγυλοκεφαλία στους υπογόνιμους ανδρες ( $2,3\% \pm 5$ ) ήταν σημαντικά υψηλότερη ( $p < 0,05$ ) από εκείνη των γόνιμων ανδρών ( $0,5\% \pm 0,1$ ) (Πιν. 1). Επιπλέον, το 14,9% των υπογόνιμων ανδρών παρουσίαζε σπερματοζωάρια χωρίς ακροσώμα σε αριθμό υψηλότερο από το ανώτερο φυσιολογικό όριο και το 5,3% σε τιμή υψηλότερη από το 10% των σπερματοζωαρίων. Σε ορισμένες, λοιπόν, περιπτώσεις υπογόνιμων ανδρών η υπογονιμότητά τους θα μπορούσε να αποδοθεί στο αίτιο που οδηγεί στην εμφάνιση της μορφολογικής αυτής ανωμαλίας.

Όπως αναφέρθηκε, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε δύο αφορά την ύπαρξη σπερματοζωαρίων χωρίς ακροσώμα στα δείγματα σπέρματος των υπογόνιμων και των γόνιμων ανδρών<sup>22</sup>. Η απουσία δεδομένων οφείλεται στο γεγονός ότι ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας δεν συμπεριέλαβε τα σπερματοζωάρια με μικροστρογγυλοκεφαλία στην κατάταξη των μορφολογικών ανωμαλιών των σπερματοζωαρίων<sup>23</sup>.

Ο αριθμός των σπερματοζωαρίων χωρίς ακροσώμα παρουσίαζε θετική συσχέτιση, στατιστικά σημαντική ( $p < 0,01$ ), και με την εκατοστιαία αναλογία των σπερματοζωαρίων με παθολογική μορφολογία και με το σύνολο των μορφολογικών ανωμαλιών στα 100 σπερματοζωάρια. Όσο, λοιπόν, μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των σπερματοζωαρίων με μικροστρογγυλοκεφαλία τόσο υψηλότερη είναι η εκατοστιαία αναλογία των σπερματοζωαρίων με παθολογική μορφολογία και τόσο περισσότερες είναι οι μορφο-

λογικές ανωμαλίες ανά σπερματοζωάριο. Η τελευταία παρατήρηση ενισχύεται και από τη σημαντική θετική συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των σπερματοζωαρίων με σπασμένο αυχένα ( $p < 0,05$ ). Φαίνεται ότι τα σπερματοζωάρια με μικροστρογγυλοκεφαλία παρουσιάζουν πολύ συχνότερα μορφολογικές ανωμαλίες του αυχένα από δύο τα σπερματοζωάρια με φυσιολογική κεφαλή. Τέλος, ο αριθμός των σπερματοζωαρίων με μικροστρογγυλοκεφαλία παρουσιάζει σημαντική θετική συσχέτιση ( $p < 0,05$ ) και με την εκατοστιαία αναλογία των ακέφαλων σπερματοζωαρίων και με την εκατοστιαία αναλογία των σπερματοζωαρίων με απιοειδή κεφαλή. Η συσχέτιση αυτή σημαίνει την άποψη ότι τα σπερματοζωάρια με μικροστρογγυλοκεφαλία, τα ακέφαλα σπερματοζωάρια και τα σπερματοζωάρια με απιοειδή κεφαλή είναι ενδεχομένως το αποτέλεσμα του ίδιου παθολογικού μορφογενετικού μηχανισμού.

Η υπογονιμότητα των ανδρών που παρουσιάζουν στο σπέρμα τους υψηλή εκατοστιαία αναλογία σπερματοζωαρίων χωρίς ακροσώμα οφείλεται στο γεγονός ότι τα σπερματοζωάρια αυτά δεν μπορούν να συνδεθούν με τη διαφανή ζώνη και να διεισδύσουν στο ωάριο. Είναι γνωστό ότι η πρώτη αντίδραση ανάμεσα στο σπερματοζωάριο και στο ωάριο γίνεται στη διαφανή ζώνη. Η διαφανής ζώνη είναι ένα εξωκυτταρικό στρώμα, που παραγεται από το ωάριο στα πρώτα στάδια της ανάπτυξής του και εντοπίζεται ανάμεσα στην κυτταρική μεμβράνη και στο εσωτερικό στρώμα των κυττάρων του ωφόρου δίσκου. Το στρώμα αυτό δεν περιέχει κύτταρα, παίζει όμως σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της γονιμοποίησης. Αποτελείται από τρεις διαφορετικές γλυκοπρωτεΐνες, από τις οποίες η γλυκοπρωτεΐνη 3 έχει μελετηθεί περισσότερο. Η γλυκοπρωτεΐνη αυτή συνίσταται από μια πολυπεπτιδική αλυσίδα, στην οποία συνδέονται αρκετά ολιγοσακχαρίδια, και αποτελεί ειδικό, για κάθε ζωϊκό είδος, υποδοχέα των σπερματοζωαρίων: αποτελεί ακόμη παράγοντα που προάγει την αντίδραση του ακροσώματος. Η ικανότητα της γλυκοπρωτεΐνης 3 να αποτελεί υποδοχέα των σπερματοζωαρίων αποδίδεται στο ολιγοσακχαριδικό της κλάσμα, ενώ η ικανότητά της να προάγει την αντίδραση του ακροσώματος εξαρτάται από το πολυπεπτιδικό της τιμήμα. Η αποτυχία γονιμοποίησης, λοιπόν, των σπερματοζωαρίων με μικροστρογγυλοκεφαλία θα μπορούσε να αποδοθεί και σε αδυναμία σύνδεσης του σπερματοζωαρίου με τη διαφανή ζώνη και στην απουσία ακροσώματος<sup>35</sup>.

## ABSTRACT

**Panidis D, Kourtis A, Pidonia I, Rousso D, Mavromatidis G, Stergiopoulos K, Vavilis D.**  
**Round-headed human spermatozoa in semen specimens of infertile and fertile men.** *Hell Italr*, 2000, 66: 268 - 273.

Round-headed spermatozoa were evaluated in semen specimens from 114 infertile and 60 fertile men. It was found that: 1) round-headed spermatozoa existed in semen specimens of 36.8% of infertile and 25% of fertile men, 2) the percentage of round-headed spermatozoa were  $2.3\% \pm 0.5$  in infertile and  $0.5\% \pm 0.1$  in fertile men, and 3) the 14.9% of infertile men presented round-headed spermatozoa in higher percentage than the upper normal limit. It is concluded that in some cases of infertile men with high percentage of round-headed spermatozoa, their infertility could be attributed to the cause which produces that morphological abnormality. Moreover, morphological abnormalities in the neck are significantly more frequent in round-headed spermatozoa than in spermatozoa with a normal head.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. MacLeod J, Gold RA. An analysis of the motile activity in the spermatozoa of 1,000 men and 1,000 men in infertile marriages. *Fertil Steril* 1951, 2: 187-93.
2. Aughey E, Drr PS. An unusual abnormality of human spermatozoa. *J Reprod Fertil* 1978, 53: 341-5.
3. Shirren CG, Holstein AF, Schirren C. Über die Morphogenese rundkopfiger Spermatozoen des Menschen. *Andrologie* 1971, 3: 117-22.
4. Holstein AF, Shirren C, Shirren CG. Human spermatids and spermatozoa lacking acrosomes. *J Reprod Fertil* 1973, 35: 489-93.
5. Pedersen H, Rebbe H. Fine structure of round-headed human spermatozoa. *J Reprod Fertil* 1974, 37: 51-6.
6. Kullander S, Rausing A. On round-headed human spermatozoa. *Int J Fertil* 1975, 20: 33-8.
7. Baccetti B, Renieri T, Rosati F, Selmi MG, Casanova S. Further observations on the morphogenesis of the round headed human spermatozoa. *Andrologia* 1977, 9: 255-60.
8. Castellani L, Chiara F, Cotelli F. Fine structure and cytochemistry of the morphogenesis of round headed human sperm. *Arch Androl* 1978, 1: 291-6.
9. Nistal M, Paniagua R. Morphogenesis of round-headed human spermatozoa lacking acrosomes in a case of severe teratospermia. *Andrologia* 1978, 10: 49-53.
10. Nistal M, Herruso A, Sanchez-Corral F. Teratospermia absoluta de presentación familiar. Espermatoides microcefálicos irregulares sin acrosoma. *Andrologia* 1978, 10: 234-9.
11. Weissenberg R, Eshkol A, Rudak E, Lunenfeld B. Inability of round acrosomeless human spermatozoa to penetrate zona-free hamster ova. *Arch Androl* 1982, 11: 167-72.
12. Πανίδης Δ, Μπρόζος Γ, Αρβανιτίδης Μ, Μονσατάτη Τ, Παπαλούκας Α. Μικροστρογγυλοκεφαλία: Μια σπάνια μορφολογική ανωμαλία των σπερματοζωαρίων που συνοδεύεται με στειρότητα. *MMG* 1984, 12: 489-92.
13. Syms AJ, Johnson A, Lipshultz LI, Smith RG. Studies on human spermatozoa with round head syndrome. *Fertil Steril* 1984, 41: 175-80.
14. Tyler JP, Boadale RA, Stevens SM. Round-headed spermatozoa: a case report. *Pathology* 1985, 17: 67-70.
15. Radwan J, Pawlicki J, Bastit P. Male sterility caused by a lack of the acrosome in spermatozoa with a round shaped head. *Ginekol Pol* 1994, 65: 537-40.
16. Anton-Lamprecht I. Round-headed spermatozoa. *Dermatologica* 1976, 153: 99-101.
17. Wolff HH, Schill WB, Moritz P. Round-headed spermatozoa: a rare andrologic finding ("globe-headed spermatozoa" "globozoospermia"). *Hautarzt* 1976, 27: 111-6.
18. Florke-Gerloff S, Topfer-Petersen E, Muller-Esterl W, Schill WB, Engel W. Acrosin and the acrosome in human spermatogenesis. *Hum Genet* 1983, 65: 61-7.
19. Weissenberg R, Eshkol A, Rudak E, Lunenfeld B. Inability of round acrosomeless human spermatozoa to penetrate zona-free hamster ova. *Arch Androl* 1983, 11: 167-9.
20. Florke-Gerloff S, Topfer-Petersen E, Muller-Esterl W, Mansouri A, Schatz R, Schirren C, Schill W, Engel W. Biochemical and genetic investigation of round-headed spermatozoa in infertile men including two brothers and their father. *Andrologia* 1984, 16: 187-202.
21. Florke-Gerloff S, Krause W, Topfer-Retersen E, Tschesche IT, Muller-Esterl W, Engel W. On the teratogenesis or round-headed spermatozoa investigations with antibodies against acrosin, an intraacrosomally located acrosin-inhibitor, and the outer acrosomal membrane. *Andrologia* 1985, 17: 126-38.
22. Schirren C, Juratli A. Increased percentage of round-headed spermatozoa in human ejaculate. *Andrologia* 1987, 19: 497-503.
23. Lalonde L, Langlais J, Antaki P, Chapdelaine A, Roberts KD, Bleau G. Male infertility with round-headed acrosomeless spermatozoa. *Fertil Steril* 1988, 49: 316-21.
24. Blanchard Y, Lescoat D, Le Lannou D. Anomalous distribution of nuclear basic proteins in round-headed human spermatozoa. *Andrologia* 1990, 22: 549-55.
25. Escalier D. Failure of differentiation on the nuclear-perinuclear skeletal complex in the round-headed human spermatozoa. *Int J Dev Biol* 1990, 34: 287-97.
26. Von Brnhardi R, de Ioannes AE, Blanco LP, Herrera E, Bustos-Obregon E, Vigil P. Round-headed spermatozoa: a model to study the role of the acrosome in early events of gamete interaction. *Andrologia* 1990, 22: 12-20.
27. Singh G. Ultrastructural features of round-headed human spermatozoa. *Int J Fertil* 1992, 37: 99-102.
28. Bourne H, Liu DY, Clarke GN, Baker HW. Normal fertilization and embryo development by intracytoplasmic sperm injection of round-headed acrosomeless sperm. *Fertil Steril* 1995, 63: 1329-32.

29. Anton-Lamprecht I, Kotzur B, Schopf E. Round-headed human spermatozoa. *Fertil Steril* 1976, 27: 658-93.
30. Makler A. The improved ten-micrometer chamber for rapid sperm count and motility evaluation. *Fertil Steril* 1980, 33: 337-8.
31. Panidis DK, Asseo PP, Papaloucas AC. Semen parameters in 114 fertile men. *Europ J Obstet Gynec Reprod Biol* 1984, 16: 411-20.
32. Panidis D, Brozos G, Margaritis B, Vlassis G, Makedos G, Papaloucas A. The contribution of sperm morphology to the diagnostic approach of varicocele. *Acta Endocrinol (Suppl.)* 1984, 265: 20-1.
33. World Health Organization. Laboratory manual for examination of human semen and sperm - cervical mucus interaction. 2nd ed. Cambridge: The Press Syndicate of the University of Cambridge, 1987.
34. Eliasson R. Clinical examination of infertile men. In: Hafez ESE ed. Human semen and fertility regulation in men. Saint Louis: The CV Mosby Company 1976: 321-31.
35. Ezra Y, Simon A, Laufer N. Defective oocytes: a new subgroup of unexplained infertility. *Fertil Steril* 1992, 58: 24-7.

*Αλληλογραφία:*

Δ. Πανίδης  
Μητροπόλεως 119  
54622 - Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

D. Panidis  
119, Mitropoleos Str.  
54622 - Thessaloniki  
Greece

## Μελέτη του σπερματικού επιθηλίου ενήλικων επίμυων, μετά από θυμεκτομή σε διαφορετική νεογνική ηλικία

Α. Καίκη-Αστάρα, Δ. Οικονόμου, Γ. Γκίμπας

Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ

**Περιληψη.** Μελετήθηκαν οι επιδράσεις του θύμου αδένα στην ανάπτυξη του σπερματικού επιθηλίου σε επίμυες φυλής Wistar, οι οποίοι είχαν θυμεκτομηθεί σε διαφορετικές ημέρες της νεογνικής τους ηλικίας (2η και 9η ημέρα). Ως παραμέτροι χρησιμοποιήθηκαν το βάρος του σώματος και ο λόγος “βάρος όρχεων/βάρος σώματος” των επιμύων όλων των ομάδων, καθώς και η ιστολογική εικόνα των όρχεων τους, σε 200-250 ημέρες από τη γέννησή τους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ως προς το βάρος του σώματος και το λόγο “βάρος όρχεων/βάρος σώματος” όλων των θυμεκτομηθέντων (Tx) επιμύων, σε σύγκριση με τους αντίστοιχους ψευδοεγχειρισμένους (D) επιμύες. Αντίθετα, παρατηρήθηκαν ιστολογικές μεταβολές στους όρχεις μόνο εκείνων των επιμύων οι οποίοι θυμεκτομήθηκαν σε ηλικία δύο ημερών,

μετά από σύγκριση με τους αντίστοιχους μάρτυρες. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκαν τα εξής: μερική αποδιοργάνωση των σπερματικών σωληναρίων η οποία χαρακτηρίζοταν κυρίως από ελάττωση, κατά τόπους, του αριθμού των σπερματογονίων και των σπερματοκυττάρων, με παρουσία κενοτοπιώδων χώρων μεταξύ τους. Τα σπερματοκύτταρα παρουσίαζαν αυξημένα κενοτόπια εντός του κυτταροπλάσματός τους, ο αριθμός των κυττάρων του Sertoli ήταν σε μερικά σπερματικά σωληνάρια ελαττωμένος, ενώ η μορφολογία ορισμένων κυττάρων του Sertoli δεν ήταν τελείως φυσιολογική. Από τα αποτελέσματα εξάγεται το συμπέρασμα ότι η ύπαρξη του θύμου αδένα είναι απαραίτητη κατά τις πρώτες ημέρες της ζωής των επιμύων, για την ανάπτυξη του σπερματικού τους επιθηλίου.  
*Ελλην Ιατρ 2000, 66: 274-278.*

Η ύπαρξη αλληλεπιδράσεων μεταξύ του ανοσιακού και του ενδοκρινικού συστήματος έχει προταθεί από πολλούς επιστήμονες τα τελευταία χρόνια, ώστε η άποψη αυτή είναι πλέον αποδεκτή.

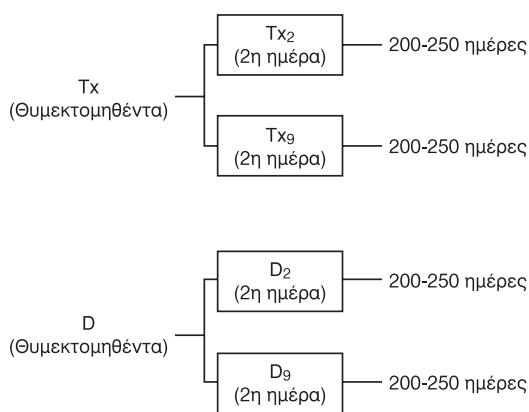
Πολλοί ερευνητές, μετά από πειραματικές μελέτες, συμπέραναν ότι ο θύμος αδένας είναι απαραίτητος για τη φυσιολογική ανάπτυξη του αναπαραγωγικού συστήματος των ζώων. Η εμφάνιση ατροφίας σε όρχεις τρωκτικών τα οποία είχαν θυμεκτομηθεί κατά τη νεογνική τους ηλικία, βεβαιώνει την παραπάνω πρόταση των ερευνητών<sup>1,3</sup>. Όμως υπάρχουν διαφορετικές απόψεις σχετικά με την ηλικία που έχουν τα ζώα κατά τη θυμεκτομή, προκειμένου να εμφανισθούν μεταβολές στους όρχεις<sup>1,2,4</sup>.

Στην παρούσα μελέτη θελήσαμε να εξετάσουμε την επίδραση του θύμου αδένα στην ανάπτυξη των όρχεων επιμύων, οι οποίοι θυμεκτομήθηκαν σε διαφορετικό χρονικό διάστημα της νεογνικής τους ηλικίας.

### ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Χρησιμοποιήθηκαν 21 άρρενες επίμυες, φυλής Wistar, από την καλλιέργεια του Εργαστηρίου μας. Τα ζώα διατηρούνταν σε συνθήκες σταθερής θερμοκρασίας  $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  και τους χορηγήθηκαν άφθονη τροφή και νερό. Στα κυνοφορούντα ζώα και τις μητέρες δινόταν επιπλέον γάλα και λαχανικά για τον περιορισμό του καννιβαλισμού των μητέρων προς τα νεογνά τους<sup>5</sup>. Η ημέρα της γέννησης των επιμύων θεωρούνταν ως η πρώτη ημέρα της ζωής τους.

Η θυμεκτομή των επιμύων γινόταν κατά τη δεύτερη και

**Εικ. 1.** Διάγραμμα πειραματικής διαδικασίας

έναπτη ημέρα της ζωής τους (ομάδες Tx<sub>2</sub> και Tx<sub>9</sub> αντίστοιχα), με αναρρόφηση του αδένα, μετά από αναισθησία με υποθερμία διά ψύξεως. Για κάθε μία ομάδα υπήρχε ως μάρτυρας αντίστοιχη ομάδα ψευδοεγχειρισμένων επιμύων (D<sub>2</sub> και D<sub>9</sub> αντίστοιχα) (Εικ. 1).

Τα ζώα θυσιάζονταν σε ηλικία 200-250 ημερών αφού προηγουμένως λαμβανόταν το βάρος του σώματός τους. Επίσης αφαιρούνταν οι όρχεις τους και στη συνέχεια γινόταν επιβεβαίωση της πλήρους θυμεκτομής με μακροσκοπικό έλεγχο στον μεσοπνευμόνιο χώρο. Στην εργασία αυτή χρησιμοποιήθηκαν μόνο οι επίμιες στους οποίους η θυμεκτομή ήταν πλήρης.

Οι όρχεις αφού καθαρίζονταν, ξυγίζονταν και τοποθετούνταν σε φρομόλη 10%. Αργότερα κόβονταν σε τομές παραφίνης, βάφονταν με Εωσίνη-Αιματοξυλίνη ή Mallory και μελετούνταν ιστολογικά.

Ως παράμετροι χρησιμοποιήθηκαν το βάρος σώματος των ζώων (Πίν. 1), το βάρος των όρχεων σε σχέση με το βάρος του σώματός τους (Πίν. 2), καθώς και η ιστολογική εξέταση των όρχεων. Η στατιστική ανάλυση των παραμέτρων γινόταν με το Mann-Whitney test.

**Πίνακας 1.** Βάρος σώματος σε g (x ± SD)

| ΟΜΑΔΕΣ ΕΠΙΜΥΩΝ  |                 |                |                 |
|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Tx              |                 | D              |                 |
| Tx <sub>2</sub> | Tx <sub>9</sub> | D <sub>2</sub> | D <sub>9</sub>  |
| 415,6 ± 21,840  | 446,5 ± 24,561  | 396,48 ± 47,64 | 407,73 ± 22,058 |

**Πίνακας 2.** Βάρος όρχεων / βάρος σώματος σε g (x ± SD)

| ΟΜΑΔΕΣ ΕΠΙΜΥΩΝ  |                 |                |                |
|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
| Tx              |                 | D              |                |
| Tx <sub>2</sub> | Tx <sub>9</sub> | D <sub>2</sub> | D <sub>9</sub> |
| 8,235 ± 0,27    | 7,58 ± 1,11     | 8,135 ± 0,529  | 7,22 ± 1,85    |

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

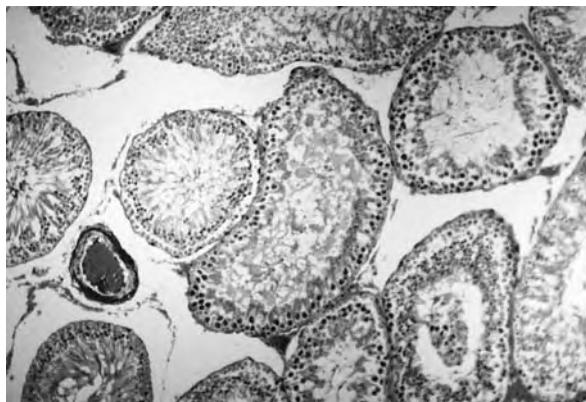
**Θνησιμότητα:** Κατά τη διεξαγωγή των πειραμάτων υπήρξε θνησιμότητα στα πειραματόζωα κατά τη διεξαγωγή της θυμεκτομής (τραυματισμός μεγάλων αγγείων), αλλά και αργότερα, λόγω εμφάνισης δυστροφίας (wasting disease) και καννιβαλισμού, έστω και περιορισμένου, των μητέρων προς τα παιδιά τους.

**Βάρος σώματος:** Δεν υπήρχαν σημαντικές μεταβολές στο βάρος του σώματος μεταξύ των θυμεκτομηθέντων ζώων όλων των ομάδων και των αντίστοιχων μαρτύρων.

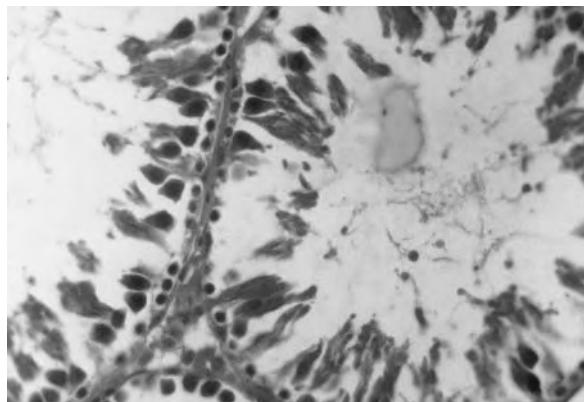
**Όρχεις:** Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα σχετικά βάρη των όρχεων των θυμεκτομηθέντων ζώων κατά τη 2η και 9η ημέρα της ζωής τους, σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μάρτυρες.

**Ιστολογική μελέτη:** Στα θυμεκτομηθέντα ζώα της ομάδας Tx<sub>2</sub>, παρατηρήθηκε μερική αποδιοργάνωση των σπερματικών σωληναρίων (Εικ. 3), σε σχέση με τους μάρτυρες (Εικ. 2), όπου φαίνονται τα φυσιολογικά σπερματικά σωληνάρια (με τον βασικό τους υμένα περιφερικά και το σπερματικό τους επιθήλιο εσωτερικά). Η αποδιοργάνωση αυτή χαρακτηρίζεται ως από την ύπαρξη κενοτοπιαδών χώρων μεταξύ του σπερματικού επιθηλίου (Εικ. 4), των σπερματογονίων και των σπερματοκυττάρων (Εικ. 5), καθώς και την ύπαρξη κενοτοπίων εντός του κυτταροπλάσματος του γενετικού επιθηλίου. Όσον αφορά τα κύτταρα Sertoli, στα περισσότερα σπερματικά σωληνάρια είχαν φυσιολογική εμφάνιση (Εικ. 6) και μόνο σε μερικά ο αριθμός τους παρουσιάζεται ελαττωμένος.

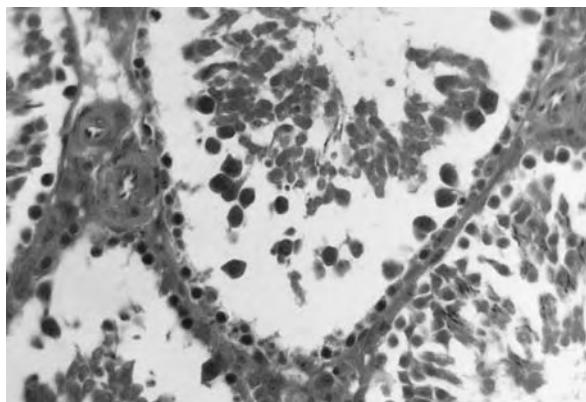
Στους όρχεις των επιμύων της ομάδας Tx<sub>9</sub> δεν παρατηρήθηκαν αξιόλογες μεταβολές σε σχέση με τους όρχεις των αντίστοιχων μαρτύρων (Εικ. 7).



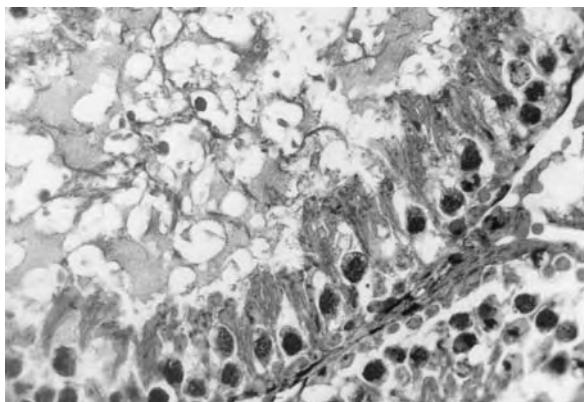
*Εικ. 2. Φυσιολογικά σπερματικά σωληνάρια. Χρώση Εωσίνης-Αιματοξυλίνης (x 100).*



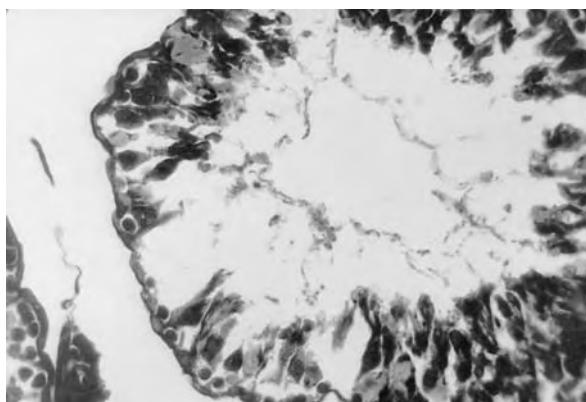
*Εικ. 5. Ομάδα Tx<sub>2</sub>: Αποδιοργάνωση των σπερματογόνων και των σπερματοκυττάρων των σπερματικών σωληναρίων. Χρώση Εωσίνης-Αιματοξυλίνης (x 400).*



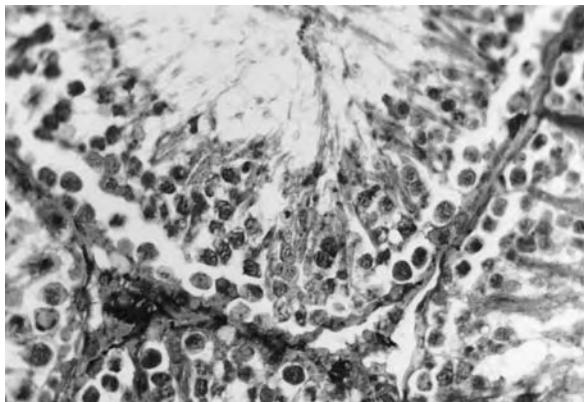
*Εικ. 3. Ομάδα Tx<sub>2</sub>: Αποδιοργάνωση των σπερματικών σωληναρίων. Χρώση Εωσίνης-Αιματοξυλίνης (x 400).*



*Εικ. 6. Ομάδα Tx<sub>2</sub>: Φυσιολογική εμφάνιση κατά το πλείστον των κυττάρων του Sertoli. Χρώση Mallory (x 400).*



*Εικ. 4. Ομάδα Tx<sub>2</sub>: Κενοτοπιώδεις χώροι στο σπερματικό επιθήλιο. Χρώση Mallory (x 400).*



*Εικ. 7. Ομάδα Tx9: Σπερματικά σωληνάρια των θυμεκτομηθέντων ζώων. Χρώση Mallory (x 400).*

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα τελευταία χρόνια, πολλοί ερευνητές μελετούν την επίδραση του θύμου αδένα στην εξέλιξη του άρρενος αναπαραγωγικού συστήματος, διότι δεν έχει μελετηθεί τόσο εκτεταμένα, όσο μελετήθηκε η σχέση αυτού του αδένα με το θήλυ αναπαραγωγικό σύστημα. Επίσης, κατά διαστήματα, υπήρξαν και διαφορετικές επιστημονικές απόψεις σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο ο θύμος αδένας δρα στο άρρεν αναπαραγωγικό σύστημα.

Έτσι, οι Hattori και Brandon<sup>1</sup> και ο Deshaux και συν.<sup>6</sup>, οι οποίοι μελέτησαν άρρενες θυμεκτομηθέντες επίμυες, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, ο θύμος αδένας, ο οποίος δρα στο αναπαραγωγικό σύστημα διαμέσου της υποφύσεως, ασκεί δράση, κατά τη νεογνική ηλικία, απαραίτητη για την ανάπτυξη των όρχεων.

Όμως, ο Rebar και συν.<sup>7</sup> παρατήρησαν, ότι γενετικά αθυμικοί μύες είχαν φυσιολογική σπερματογένεση και αναπαραγωγική ικανότητα, παρά την ελαττωμένη στάθμη των γοναδοτροπινών και της τεστοστερόνης που εμφάνισαν στο αίμα τους.

Τέλος, με θυμεκτομηθέντες επίμυες ασχολήθηκε και ο Bloom και συν.,<sup>8</sup> σύμφωνα με τη μελέτη των οποίων, επίμυες που θυμεκτομήθηκαν σε ηλικία δύο ημερών, εμφάνισαν αύξηση του σχετικού βάρους των όρχεων τους σε σχέση με τους μάρτυρες.

Από τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης, σχετικά με την ανάπτυξη του σπερματικού επιθηλίου επιμύων οι οποίοι θυμεκτομήθηκαν σε διαφορετική νεογνική ηλικία, είναι φανερό ότι σε καμία περίπτωση δεν παρατηρήθηκε μεταβολή, τόσο στο βάρος του σώματος όσο και στο σχετικό βάρος των όρχεων τους, σε σχέση με τα αντίστοιχα βάροντα μαρτύρων. Η διαφορά μεταξύ των δικών μας αποτελεσμάτων και του Bloom και συν.,<sup>8</sup> πιθανόν να οφείλεται στη μικρότερη ηλικία που είχαν οι δικοί τους επίμυες κατά την ημέρα της θυσίας τους, αλλά και στο διαφορετικό είδος ζώων (Long-Evans) που χρησιμοποίησαν στη μελέτη τους. Το είδος του πειραματοζώου που χρησιμοποιείται σε μία μελέτη, αποτελεί παράγοντα ο οποίος, κατά την άποψη του Farookhi και συν.,<sup>9</sup> είναι δυνατόν να μεταβάλλει τη δράση του θύμου αδένα στο άρρεν αναπαραγωγικό σύστημα.

Όσον αφορά την ιστολογική εικόνα των όρχεων των επιμύων της εργασίας μας, φαίνεται ότι η αφαίρεση του θύμου αδένα από τα ζώα σε ηλικία δύο ημερών ( $Tx_2$ ), προκάλεσε εμφανείς ιστολογικές μεταβολές, ανάλογες με αυτές που ανέφεραν και οι Hattori και Brandon<sup>1</sup>, οι οποίοι έκαναν θυμεκτομή

σε επίμυες ηλικίας μίας ημέρας. Όμως, ο Bloom και συν.<sup>8</sup> δεν παρατήρησαν αξιοσημείωτες ιστολογικές μεταβολές, παρά την ελαττωμένη στάθμη της τεστοστερόνης που εμφάνισαν τα πειραματόζωά τους, σε σχέση με τους αντίστοιχους μάρτυρες. Ίσως και πάλι τον κύριο ρόλο στη διαφορά των αποτελεσμάτων να έπαιξε η μικρότερη ηλικία των επιμύων τους κατά την ημέρα της θυσίας τους.

Βέβαια, η ιστολογική εικόνα των όρχεων των επιμύων της ομάδας  $Tx_9$ , της εργασίας μας, δεν εμφάνισε σημαντικές ιστολογικές μεταβολές, σε σχέση με τους μάρτυρες. Τα αποτελέσματά μας αυτά συμφωνούν με τις αναφορές των Tagushi και Nishizuka<sup>2</sup>, οι οποίοι είχαν θυμεκτομίσει μυς σε ηλικία επτά ημερών. Αντίθετα, ο Zeng και συν.<sup>4</sup> παρατήρησαν σημαντικές μεταβολές στα γεννητικά κύτταρα μυών, από τους οποίους αφαιρέθηκε ο θύμος αδένας στην ηλικία των οκτώ και των δεκατεσσάρων εβδομάδων.

Η απουσία ιστολογικών μεταβολών σε όρχεις επιμύων από τους οποίους αφαιρέθηκε ο θύμος αδένας κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής τους, πιθανόν να οφείλεται, σύμφωνα με την άποψη των Tagushi και Nishizuka<sup>2</sup>, στο ότι εμφανίζονται εν τω μεταξύ κύτταρα-καταστολείς (T-Suppressors), τα οποία καταστέλλουν το σχηματισμό αυτοαντισώμάτων κατά αντιγόνων των όρχεων. Κατά άλλους ερευνητές, ο θύμος αδένας συντελεί στη διαμόρφωση των γονάδων έμμεσα, διαμέσου του υποθαλάμου και της υποφύσεως<sup>1,6</sup>. Δηλαδή ο θύμος, πιθανόν να επηρεάζει το περιγεννητικό στεροειδές περιβάλλον του ζώου<sup>10</sup>, το οποίο συμμετέχει στον προγραμματισμό των νευροενδοκρινικών λειτουργιών του υποθαλάμου και επομένως, διαμέσου αυτού, να επηρεάζει και την ανάπτυξη των γονάδων. Αν δεχθούμε δε, ότι, ο υποθάλαμος διαφοροποιείται κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής των επιμύων<sup>11,12</sup>, αιτιολογούνται και τα αποτελέσματα της μελέτης μας.

Συμπεραίνεται, επομένως, ότι η παρουσία του θύμου αδένα είναι απαραίτητη σε μία κρίσιμη περίοδο της ζωής των επιμύων μετά τη γέννηση, προκειμένου να αναπτυχθεί φυσιολογικά το σπερματικό τους επιθήλιο.

## ABSTRACT

**Kaiki-Astara A, Ekonomou D, Guibas G. The study of the adult rats' spermatic epithelium, after thymectomy in different neonatal age. Hell Iatr 2000, 66: 274-278.**

The effects of the thymus gland on the growing of the spermatic epithelium were studied in male Wistar rats, which they were thymectomized in different days of their neonatal life (2nd at 9th day). The body weight and the ratio "testes weight/body weight" for all groups of rats were determined and the histology of the testes was studied in thymectomized (Tx) and sham-thymectomized (D) rats at 200-250 days of age. No significant differences in the body weight and in the ratio of "testes weight/body weight" were detected in all thymectomized animals versus sham-thymectomized ones. In contrast, histological changes were determined only in the thymectomized animals at the 2nd day of age, versus the sham-thymectomized at the same age. In particular it was shown the following atrophy of the seminiferous tubules, which characterized by decreased number of spermatogonium in some places; vacuoles in spermatide's plasma as well between the spermatogens. In addition, some abnormal Sertoli cells and decrease of connective tissue were shown. These results suggest that the existence of the thymus gland is necessary, during the first days of the rat's life, for the growing of their spermatic epithelium.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hattori M, Brandon MR. Thymus and the endocrine system: ovarian dysgenesis in neonatally thymectomized rats. *J. Endocrinol* 1979, 83: 101-11.
2. Taguchi O, Nishizuka Y. Experimental autoimmune orchitis after neonatal thymectomy in the mouse. *Clin Exp Immunol* 1981, 46: 425-34.
3. Kaiki-Astara A, Guiba-Tziampiri O, Economou L. Effects of thymectomy on the male rat reproductive system. *Scientific Annals of the Faculty of Medicine, Thessaloniki* 1995, 22(2): 32-5.
4. Zeng J, Zhang Y, Pomer S, Ren D. The influence of thymectomy on germ-cells of the testis in mice. *J Tongji Med Uni* 1995, 15(2): 112-6.
5. Kaiki-Astara A, Guiba-Tziampiri O, Kallaras K. Method of attenuation of rats cannibalism towards their operated neonates. *Scientific Annals of the Faculty of Medicine, Thessaloniki* 1996, 23(2): 37-9.
6. Deschaux P, Massengo B and Fontanges R. Endocrine interaction of the thymus extracts. *Thymus* 1979, 1: 95-108.
7. Rebar RW, Morandini IC, Petze JE and Erickson GF. Hormonal basis of reproductive defects in athymic mice: reduced gonadotropins and testosterone in males. *Biol Reprod* 1982, 27: 1267-76.
8. Bloom DF, Bloch GJ and Gorski RA. Effects of thymectomy on reproductive function and behavior. *Physiology and Behavior* 1992, 52: 291-8.
9. Farookhi R, Wesolowski E, Trasler JM, and Robaire B. Modulation by Neonatal hymectomy of the reproductive axis in male and female rats during development. *Biol Reprod* 1988, 38: 91-9.
10. Strich G, Petze JE, Silva de Sa MF, Rebar RW. The effect of thymus-derived peptides on hypothalamic LRF and pituitary gonadotropin content in prepubertal congenitally athymic nude mice and their normal heterozygous littermates. *J Reprod Immunol* 1985, 7: 351-9.
11. Gorski RA. Sexual differentiation of the brain: Possible mechanisms and implications. *Can J Physiol Pharmacol* 1985, 63: 577-94.
12. Goy RW, McEwen BS. Sexual differentiation of the brain. Cambridge, MA: The MIT Press: 1980.

*Αλληλογραφία:*

Α. Καϊκη-Αστάρα  
Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας  
Τμήμα Ιατρικής, ΑΠΘ  
540 06 – Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

Α. Καϊκη-Αστάρα  
Department of Experimental Physiology  
School of Medicine  
Aristotle University of Thessaloniki  
540 06 – Thessaloniki  
Greece

## Γιατί Ορθοπαιδική και όχι Ορθοπεδική

Ιωάννης Δ. Πουρνάρας

Ορθοπαιδική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

Είναι γνωστό ότι τη λέξη “Ορθοπαιδική” σχημάτισε πρώτος ο Γάλλος Καθηγητής και Πρύτανης της Ιατρικής Σχολής των Παρισίων Nicolas Andry (1658-1742). Τη χρησιμοποίησε μάλιστα στον τίτλο του βιβλίου του που εκδόθηκε το 1741. Στο ίδιο βιβλίο υπάρχει και το σκίτσο του γνωστού στρεβλού δένδρου με το υποστήριγμα, το οποίο αποτελεί σήμερα το παγκόσμιο έμβλημα της Ορθοπαιδικής ειδικότητας. Πριν από το 1741 η λέξη δεν ήταν γνωστή και δεν αναφέρεται σε κανένα λεξικό, ελληνικό ή ξένο. Δεν είναι δηλαδή αρχαίος ελληνικός ιατρικός όρος όπως πολλοί ίσως πιστεύουν. Για τη δημιουργία της σύνθετης αυτής ονομασίας ο Andry στηρίχθηκε σε δύο ελληνικές λέξεις, “ορθόν” και “παιδίον”. Η διατύπωση στο βιβλίο του έχει ως εξής: “Quant au titre en question, Orthopedie, je l' ai forme de deux mots grecs, a savoir d' Orthos, qui veut dire Droit, et Paidion, que signifie Enfant”. Έπειτα ο τίτλος αυτός έγινε αποδεκτός από όλες τις χώρες του κόσμου και έτσι χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα, αν και έγιναν λίγες αποτυχημένες προσπάθειες σχηματισμού άλλων όρων όπως “ορθοσωματική” από τους Bricheteau και D' Ivernois (1824) ή “ορθομορφία” από τον Delpach (1829). Όλοι δηλαδή έχουν αποδεχθεί την προέλευση του όρου από τις δύο ελληνικές λέξεις “ορθός” και “παιδίον”. Για να τιμήσουν δε τις ελληνικές ρίζες του η Αμερικανική Ορθοπαιδική Εταιρεία και η Αμερικανική Ακαδημία Ορθοπαιδικών Χειρουργών, που είναι και ο πολυπληθέστερος φροδέας της ορθοπαιδικής επιστήμης παγκοσμίως, παραθέτων τις δύο ελληνικές λέξεις με ελληνικά στοιχεία γραμμένες και πολύ εμφανώς στο σήμα και το λογότυπό τους.

Στην Ελλάδα η λέξη άλλαξε την ορθογραφία της και άρχισε να γράφεται με “ε” δηλαδή “ορθοπεδική” κατά τα τέλη του 19ου αιώνα ή τις αρχές του 20ου. Φαίνεται ότι ορισμένοι από τους χει-

ρουργούς της εποχής θεώρησαν ότι η προέλευση του όρου πρέπει να είναι άλλη, να προέρχεται δηλαδή από τις λέξεις “ορθός” και “πέδη” (τροχοπέδη) ή “πεδάω” (ασφαλίζω, σταθεροποιώ). Έτοι το δέχτηκε στο βιβλίο του (έκδοση 1932) και ο Καθηγητής Χρυσοσπάθης, παρ' όλον ότι δεν συμφωνούσε καθόλου με τον όρο και θα προτιμούσε τη λέξη “ορθωτική”. Ποιός ή ποιοί είχαν την ιδέα της αλλαγής της ετυμολογίας της λέξης είναι άγνωστο, όπως άγνωστο είναι αν προηγήθηκε η γραφή με “ε” και ακολούθησε, για να δικαιολογηθεί η ορθογραφία, η αλλαγή της ετυμολογίας ή το αντίθετο. Πιθανότερο είναι ότι συνέβη το πρώτο. Πουθενά πάντως δεν αναφέρεται ότι η αλλαγή αυτή έγινε από κάποιο συλλογικό ιατρικό όργανο ή κάποια επιστημονική ομάδα γλωσσολόγων. Ούτε και υπήρξε αντίδραση διότι τότε η ορθοπαιδική δεν ήταν ακόμη συγκροτημένη χειρουργική ειδικότητα, όπως συμβαίνει σήμερα.

Ίσως οι θιασώτες της αλλαγής να επηρρεάσθηκαν από το γεγονός ότι ακόμη και ο εμπνευστής και δημιουργός του ονόματος, ο Nicolas Andry, έγραψε στο βιβλίο του τη λέξη με “ε” αντί για “αε” (L' Orthopedie), ή ήθελαν να δείξουν ότι η ορθοπαιδική θεραπεύει και ενήλικες. Άλλα και αν ακόμη στη γαλλική ή άλλες γλώσσες η λέξη γράφεται με “ε” ουδέποτε αιφισβητήθηκε η προέλευσή της, από τις δύο ελληνικές λέξεις “ορθός” και “παιδίον” και κανείς δεν ενοχλήθηκε από το γεγονός ότι σήμερα οι ορθοπαιδικοί δεν ασχολούνται μόνον με παιδιά.

Και εμείς ακόμη στον ξενόγλωσσο τίτλο της Εταιρείας μας (Hellenic Association of Orthopaedic Surgery and Traumatology) τη λέξη Orthopaedic τη γράφουμε με “αε” και όχι με “ε”, όπως θα έπρεπε αν ακολουθούσαμε την ελληνική άποψη προελεύσεως του όρου.

Συμβαίνει δηλαδή το εξής παράδοξο: ενώ η διεθνής ιατρική κοινότητα μας ετίμησε και πάλι, δη-

μιουργώντας από ελληνικές λέξεις το όνομα μιας ιατρικής ειδικότητας, που αναπτύσσεται και προοδεύει ολοένα και περισσότερο, εμείς δεν το δεχόμαστε, αλλά διαφωνούμε και λέμε στους ξένους ότι έκαναν λάθος. Πιο σωστό ίσως θα ήταν να χρησιμοποιήσουμε μια νέα λέξη που εμείς δημιουργήσαμε και όχι να αλλιώσουμε την ελληνική λέξη που άλλοι εσχημάτισαν. Ή να πείσουμε όλο τον υπόλοιπο κόσμο να αλλάξει τη γνώμη του για την προέλευση της λέξης και να συμπλεύσει μαζί μας. Η τελευταία όμως προσπάθεια μάλλον ως “δονυκιχωτική” πρέπει να θεωρηθεί. Το χειρότερο είναι να συμφωνούμε με το δημιουργό της λέξης ως προς την προέλευσή της αλλά να τη γράφουμε με λανθασμένη οθονογραφία.

Το θέμα δεν είναι γλωσσολογικό. Και οι δύο ορθογραφικές παραλλαγές της λέξης είναι γλωσσολογικώς ορθές. Το θέμα είναι καθαρά ιστορικό. Ή θα δεχτούμε την προέλευση του όρου που δέχονται και όλοι οι άλλοι ή θα χρησιμοποιούμε εμείς τη δική μας ετυμολογία. Ή δηλαδή θα δεχτούμε την τιμή που μας έκαναν οι ξένοι ή θα την αρνηθούμε. Με βάση το σκεπτικό αυτό οι περισσότεροι Έλληνες γλωσσολόγοι τοποθετούνται με την πρώτη άποψη. Στην περίπτωση της δεύτερης άποψης μπαίνει και κάποιο θέμα απομονώσεως και ίσως ιδιοτροπίας. Όποιος συζητήσει το θέμα με συναδέλφους των άλλων χωρών και αναπτύξει τη μέχρι προ ολίγου επικρατούσα στην Ελλάδα άποψη, θα βρεθεί σε δύσκολη θέση.

Πρέπει ακόμη να τονίσω ότι υπάρχει μια τάση την ελληνική αυτή λέξη να την καταργήσουν και να την αντικαταστήσουν με τις λέξεις Ορθοχειρουργική όπως Neurosurgery ή Χειρουργική των Οστών όπως Χειρουργική της Καρδιάς (Bone Surgery όπως Heart Surgery) κ.ά. Κάπι τέτοιο άρχισε να συζητείται και να γράφεται τα τελευταία χρόνια στη διεθνή βιβλιογραφία. Και θα ήθελα να ξέρω πως είναι δυνατό να υποστηρίξουμε τον όρο όταν δεν συμφωνούμε με τους άλλους για την ετυμολογία του.

Θεωρήσαμε λοιπόν επιτακτική την ανάγκη να επιστρέψουμε στην αρχική προέλευση της λέξης και να αρχίσουμε να τη γράφουμε με “αϊ” (Ορθοπαιδική). Να χρησιμοποιούμε δηλαδή την ορθογραφία που υποδηλώνει την προέλευση της λέξης σε βόμενοι συγχρόνως το δημιουργό της. Αυτό ήταν λίγο δύσκολο στην αρχή αλλά φάινεται ότι το συνηθίζουμε όπως συνηθίσαμε και την προηγούμενη ορθογραφία. Έπρεπε δηλαδή να επιστρέψουμε στην ετυμολογία που έγινε παγκοσμίως αποδεκτή. Όχι μόνον διότι υπάρχουν ιστορικοί και λόγοι επικοινω-

νίας αλλά και διότι η ετυμολογία που χρησιμοποιούσαμε δεν ήταν πιο περιεκτική και δηλωτική της ειδικότητάς μας από ότι η αρχική.

Ήδη από το 1984 ο Καθηγητής κ. Παν. Π. Συμεωνίδης στον πρόλογο της Α' έκδοσης του βιβλίου του “Ορθοπεδική” αμφισβήτησε “την αλλαγή στην Ελλάδα του αρχικού όρου, που προέρχεται από ελληνικές λέξεις και έγινε παγκόσμια αποδεκτός σε αντίθεση με το δεύτερο που περιορίστηκε στην ελληνική βιβλιογραφία”. Γι' αυτό και στη Β' έκδοση του βιβλίου του το 1996 επανήλθε στην αρχική ετυμολογία και ορθογραφία της λέξης δηλαδή “Ορθοπαιδική”.

Για όλους αυτούς τους λόγους η Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας που είναι και η επίσημη Επιστημονική μας Εταιρεία, με απόφαση της Γενικής της Συνελεύσεως τον Οκτώβριο του 1998 στη Θεσσαλονίκη άλλαξε την ορθογραφία της λέξης από “Ορθοπεδική” σε “Ορθοπαιδική”.

Σήμερα όλα τα βιβλία και τα επιστημονικά ορθοπαιδικά περιοδικά της χώρας χρησιμοποιούν την αποκατασταθείσα πλέον ορθογραφία. Το ίδιο κανουν η Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, η Ορθοπαιδική Εταιρεία Μακεδονίας-Θράκης και όλες οι επιμέρους Ορθοπαιδικές Εταιρείες στα επίσημα έγγραφα και την αλληλογραφία τους.

Ζητούμε λοιπόν και από τον υπόλοιπο ιατρικό και γενικώς επιστημονικό κόσμο να ακολουθήσει το παράδειγμα της ορθοπαιδικής κοινότητας.

**Pournaras ID. Why Orthopaedics and not Orthopedics. Hell Latr, 2000, 66: 279 - 280.**

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ηλιόπουλος ΚΣ. Οι πρωτοπόροι της Ορθοπεδικής, Αθήνα 1991: 192..

Kirkup JR. Nicolas Andry and 250 years of Orthopaedy. J Bone Joint Surg 1991, 73-B: 361-2.

Kirkup JR. Orthopaedy, Orthopaedics or “Orthosurgery”. British Orthopaedic News, London, Spring 199: 7.

Συμεωνίδης Π. Ορθοπεδική. Πρόλογος, Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 1994.

Συμεωνίδης Π. Ορθοπαιδική. Πρόλογος, Δεύτερη έκδοση. Θεσσαλονίκη University Studio Press, 1994.

Τσολάκης Χ. Προσωπική επικοινωνία.

Χριστίδης ΑΦ. Ορθοπεδική ή Ορθοπαιδική. Αλληλογραφία, 1996.

Χρυσοσπάθης Ι. Ορθοπεδική. Αθήνα 1932: 5

## Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα με ασυνήθη κλινική εικόνα νευρολογικής συνδρομής

M. Αρβανιτάκη, Soheil Zahir

Universite Libre de Bruxelles, Department of Internal Medicine, Hopital Civil de Tournai  
Tournai, Belgium

**Περιληψη.** Η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα είναι δυνατόν να εκδηλωθεί κλινικά με εξωκαρδιακές εκδηλώσεις. Η περίπτωση αφορά γυναίκα 76 ετών που παρουσίασε οξεία συγχυτική κατάσταση, πυρετό, διαταραχές προσανατολισμού, κινητική αφασία, δεξιά ημιπληγία, θετικό σημείο Babinski και δυσκαμψία αυχένα. Στην αικρόαση της καρδιάς υπήρχε συστολικό φύσημα στην μιτροειδή βαλβίδα. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση έδειξε φυσιολογικά ευρήματα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η αξονική και μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου ήταν στα φυσιολογικά πλαίσια. Απεικονιστική εξέταση του εγκεφάλου με TC99 εξαμεθυλική προπυλεναμίνη οξίνη (SPECT) έδειξε ανισότιμη αιμάτωση, συμβατή με εγκεφαλική εμβολή. Η εξέταση υπερήχων καρδίας έδειξε κινητές εμβλαστήσεις της μιτροειδούς βαλβίδας. Η διάγνωση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας τεκμηριώθηκε με καλλιέρ-

γεις αίματος που έδειξαν *Streptococcus viridans*, ευαίσθητο σε κεφτριαζόνη και γενταμικίνη. Η απάντηση στην αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία με κεφτριαζόνη και γενταμικίνη υπήρξε αποτελεσματική. Μια εβδομάδα μετά την θεραπεία παρατηρήθηκε πλήρης ύφεση των συμπτωμάτων με αποκατάσταση της κινητικής νευρολογικής λειτουργίας. Η πιθανότητα της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη σε ασθενείς με νευρολογικές εκδηλώσεις, πυρετό και βαλβιδοπάθεια. Η κλινική υποψία της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας με άμεση χορήγηση αντιβιοτικών και επιβεβαίωση της διάγνωσης με καλλιέργεια αίματος είναι καθοριστική για την επέμβαση αυτών των ασθενών, όπως αποδείχθηκε στην περίπτωση αυτή.

Ελλην Ιατρ 2000, 66: 281 - 285.

Η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα αποτελεί μία από τις αιτίες εμπυρέτου συνδρόμου, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιστορικό βαλβιδοπάθειας. Το κλινικό φάσμα είναι ευρύ και οι εκδηλώσεις της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας δεν εντοπίζονται μόνο στο καρδιαγγειακό σύστημα. Παρά το γεγονός ότι η λοιμωχή αφορά στο ενδοκάρδιο και τις βαλβίδες της καρδιάς, οι συστηματικές εξωκαρδιακές εκδηλώσεις είναι συχνές διότι προσβάλλονται πολλαπλά όργανα<sup>1</sup>.

Βακτηριαιμία, σηπτικά έμβολα στους νεφρούς, εγκέφαλο, σπλήνα και κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα είναι οι κύριοι παθογενετικοί παράγοντες στους οποίους οφείλονται οι συστηματικές κλινικές εκδηλώσεις. Οι νευρολογικές εκ-

δηλώσεις είναι σχετικά ασυνήθεις ως κύρια κλινική εικόνα στη λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα.

Σκοπός της εργασίας είναι η παρουσίαση μιας περίπτωσης λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας σε ηλικιωμένη γυναίκα με προεξάρχουσες τις νευρολογικές εκδηλώσεις. Ο υψηλός δείκτης κλινικής υποψίας στη διάγνωση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας υπήρξε καθοριστικός για την ευνοϊκή εξέλιξη της νόσου με την άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση με αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Γυναίκα ηλικίας 76 ετών προσήλθε σε οξεία συγχυτική κατάσταση. Δεν υπήρχε ιστορικό λήψης ψυχότροπων φαρμά-

κων, οινοπνεύματος, σαχχαρώδους διαβήτου ή αλλης νευρολογικής νόσου. Κατά την εισαγωγή η θερμοκρασία ήταν 37°C, ΑΠ 140/95 mmHg, σφύξεις 88/min και αναπνοές 21/min. Η αρχική νευροψυχιατρική εξέταση έδειξε διαταραχή προσανατολισμού στον τόπο και χρόνο, χωρίς άλλες εκδηλώσεις νευρολογικής συνδρομής. Η υπόλοιπη φυσική εξέταση έδειξε την παρουσία συστολικού φυσήματος στην εστία ακροάσεως της μιτροειδούς. Το αναπνευστικό σύστημα δεν είχε παθολογικά ευρήματα, το δέρμα ήταν φυσιολογικό και οι λεμφαδένες δεν ήταν ψηλαφητοί. Ψηλάφηση της κοιλιάς έδειξε φυσιολογικά ευρήματα. Εξέταση των αγγείων του τραχήλου όπως και των περιφερικών αγγείων των άκρων ήταν φυσιολογική.

**Εργαστηριακές εξετάσεις.** Ο αιματοκρίτης ήταν 35%, η αιμοσφαιρίνη 12 g/dl, ο αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων 3.500.000/mm<sup>3</sup>, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων 3.600/mm<sup>3</sup> (τύπος ουδετερόφιλα 59%, λεμφοκύτταρα 36%, ηωσινόφιλα 3%, μονοκύτταρα 2%), αιμοπετάλια 160.000/mm<sup>3</sup>, σάκχαρο ορού 96 mg/dl, ονδία ορού 30 mg/dl, κρεατινίνη ορού 0,65 mg/dl, SGOT 38 U/ml, γ-GT 28 U/ml, αλκαλική φωσφατάση 125 U/ml, νάτριο ορού 136 mEq/l, κάλιο ορού 3,7 mEq/l, χλωριούχα ορού 101 mEq/l, διττανθρακικά ορού 29 mEq/l, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη 0,6 mg/dl.

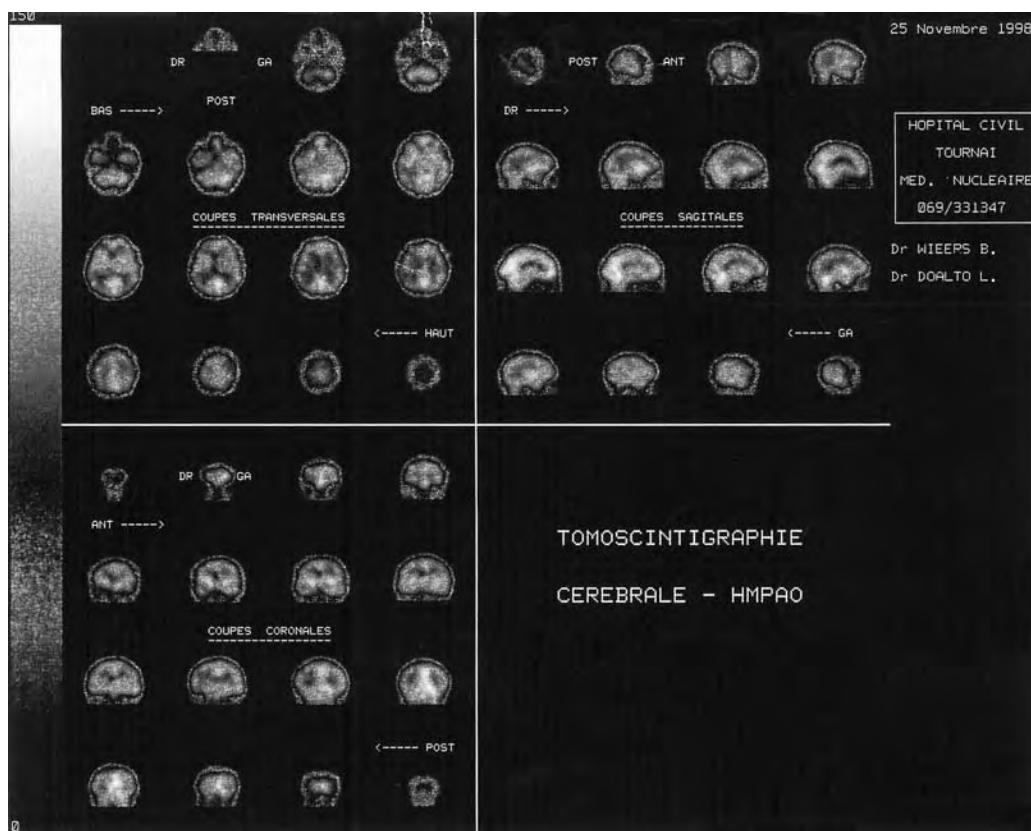
Την επόμενη ημέρα παρουσίασε πυρετό με θερμοκρασία 39°C και νευρολογικές εκδηλώσεις, όπως κινητική αφασία, αύξηση τενοντίων αντανακλαστικών, δεξιά ημιπληγία, θετικό σημείο Babinski δεξιά και δυσκαμψία αυχένα. Η επανάληψη της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης έδειξε αύξηση (2,3 mg/dl).

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα έδειξε φλεβοκομβικό ρυθμό χωρίς άλλες διαταραχές. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου ήταν φυσιολογική. Έγινε οσφυονωτιαία παρακέντηση και η εξέταση του οσφυονωτιαίου υγρού έδειξε διαυγές χρώμα, 3 λεμφοκύτταρα/mm<sup>3</sup>, 6 ερυθρόα αιμοσφαιρίτα/mm<sup>3</sup>, σάκχαρο 60 mg/dl, λεύκωμα 40 mg/dl.

Η μικροσκοπική εξέταση για μικροοργανισμούς και η καλλιέργεια του εγκεφαλονωτιαίου υγρού ήταν αρνητικές. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα έδειξε διαταραχή στο αριστερό ημισφαίριο. Σπινθηρογραφική εξέταση εγκεφαλικής αιμάτωσης (SPECT) με Tc99-hexamethyl-propyleneamine oxine (HMPAO) έδειξε διαταραχές αιμάτωσης και βλάβες συμβατές με έμφρακτα (Εικ. 1). Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου δεν έδειξε αγγειακές βλάβες ή ανευρύσματα. Ελήφθη καλλιέργεια αίματος και άρχισε θεραπεία με κεφτριαξόνη, αμπικιλίνη και aciclovir για πιθανή λοίμωξη του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Η καλλιέργεια αίματος σε 24 ώρες ήταν θετική για Streptococcus viridans. Υπερηχογραφία καρδίας έδειξε ανεπάρκεια μιτροειδούς λόγω πρόπτωσης και εκβλαστήσεις της μιτροειδούς βαλβίδας (Εικ. 2). Η αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία τροποποιήθηκε ανάλογα με τα αποτελέσματα της ενασθησίας στην καλλιέργεια. Το θεραπευτικό σχήμα ήταν κεφτριαξόνη 2 g ενδοφλεβίως ημερησίως και γενταμικίνη 1 mg/χρονο βάρος x 3 φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες και συνέχεια με κεφτριαξόνη 2 g/ημέρα για άλλες 2 εβδομάδες.

Σε μια εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας παρατηρήθηκε σημαντική κλινική βελτίωση και πλήρης αποκατά-



**Εικ. 1.** Σπινθηρογραφική εξέταση εγκεφαλικής αιμάτωσης (SPECT) με Tc99-hexamethyl-propyleneamine oxine (HMPAO), που δείχνει διαταραχές αιμάτωσης του εγκεφάλου και βλάβες συμβατές με πολλαπλά έμφρακτα.



**Εικ. 2.** Υπερηχογραφία καρδιάς που δείχνει ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας λόγω πρόπτωσης με κινητές εκβλαστήσεις στις γλωχίνες της βαλβίδας.

σταση των νευρολογικών διαταραχών. Η τελική διάγνωση ήταν λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα με σηπτικά έμβολα στον εγκέφαλο, που προκάλεσαν την νευρολογική συνδρομή.

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το κλινικό φάσμα της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας και η αιτιολογία της νόσου έχουν μεταβληθεί τα τελευταία έτη. Η βαλβιδοπάθεια εκφυλιστικής αιτιολογίας και η πρόπτωση της μιτροειδούς είναι οι συχνότερες καταστάσεις που σχετίζονται με την λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα και έχουν αντικαταστήσει τον ρευματικό πυρετό.

Επιπλέον, άλλοι αιτιολογικοί παραγόντες έχουν προστεθεί<sup>2</sup>, όπως ενδοφλέβια χρήση φαρμάκων, τοποθέτηση βαλβίδων, τοποθέτηση καθετήρων στην κεντρική φλέβα, τοποθέτηση βηματοδοτών και αρτηριοφλεβικών αναστομώσεων για αιμοκάθαρση<sup>3</sup>. Η μέση ηλικία έχει επίσης αυξηθεί και η νόσος είναι συχνότερη σήμερα στα ηλικιωμένα άτομα.

Το κλινικό φάσμα της νόσου έχει επίσης μεταβληθεί και είναι δυνατόν να εμφανισθεί με ασυνήθεις εξωκαρδιακές εκδηλώσεις. Στην περίπτωση που περιγράφεται η νευρολογική συνδρομή από το κεντρικό νευρικό σύστημα ήταν η κύρια κλινική εκδήλωση. Ο πυρετός και η υπαρξη του συστολικού φυσήματος στη μιτροειδή ήταν τα στοιχεία από το ιστορικό που οδήγησαν στην ορθή διάγνωση με την άμεση εφαρμογή αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας.

Η βιολογία της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας είναι ενδοαγγειακή λοιμωξή που προσβάλλει το ενδοκάρδιο των κοιλοτήτων και της επιφάνειας των βαλβίδων. Η νόσος χαρακτηρίζεται από τον σχηματισμό σηπτικών φλεγμονώδών στοιχείων στις

βαλβίδες σε έδαφος βαλβιδοπάθειας (στένωση ή ανεπάρκεια). Οι συχνότεροι μικροοργανισμοί είναι ο *Staphylococcus aureus* και *Streptococcus viridans*<sup>3</sup>. Βραδέως αναπτυσσόμενοι μικροοργανισμοί, όπως ο *Hemophilus*, *Actinobacillus*, *Actinomycetem comitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella* και *Kingella* (HACEK) έχουν αναγνωρισθεί πρόσφατα ως αιτιολογικοί παράγοντες στη λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα.

Η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα δεν περιορίζεται μόνο στη λοιμωξή του ενδοκαρδίου, αλλά αποτελεί συστηματική νόσο που προσβάλλει πολλαπλά οργανα. Κατά συνέπεια, σε ασθενείς με πυρετό και άλλες συστηματικές εκδηλώσεις, απαιτείται υψηλός δείκτης κλινικής υποψίας για την έγκαιρη διάγνωση και άμεση ειδική αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία<sup>4,5</sup>.

Η συχνότητα των νευρολογικών εκδηλώσεων στη λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα κυμαίνεται από 28-35%. Παρατηρούνται συχνότερα στη λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα που προσβάλλει την αριστερά καρδία. Συχνότερη επιπλοκή είναι η εγκεφαλική εμβολή που φθάνει τα 40%, όπως αναφέρθηκε σε υλικό αυτοψίας<sup>6</sup>.

Ενδοκρανιακά μυκοτικά ανευρύσματα παρατηρούνται σε 2% των περιπτώσεων της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας και εντοπίζονται κυρίως στη μέση εγκεφαλική αρτηρία. Είναι δυνατόν να προκαλέσουν συμπίεση με αποτέλεσμα τη βλάβη των εγκεφαλικών συνηγιών, ορήξη και σοβαρές επιπλοκές όπως εγκεφαλική η υπαραχνοειδής αιμορραγία.

Η εγκεφαλική εμβολή συνήθως προηγείται της εμφάνισης του εγκεφαλικού μυκοτικού ανευρύσματος. Κατά συνέπεια, η εμφάνιση εγκεφαλικής εμβολής συνιστά ένδειξη για αρτηριακή ή μαγνητική αγγειογραφία<sup>9</sup>.

Απόστημα εγκεφάλου ή μηνιγγίτιδα είναι δυνατόν να αποτελούν κλινικές εκδηλώσεις της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας. Η παθογένεια των νευρολογικών εκδηλώσεων είναι πολυπαραγοντική. Σχετίζονται με απόφραξη των εγκεφαλικών αρτηριών, δευτεροπαθώς από έμβολα που προέρχονται από ενδοκαρδιακές εκβλαστήσεις, και προκαλούν εγκεφαλική βλάβη από ισχαιμία ή αιμορραγία. Άλλοι μηχανισμοί είναι λοιμωξή του κεντρικού νευρικού συστήματος, δευτεροπαθώς από σηπτικά έμβολα ή βακτηριαιμία.

Η παρουσία εμβόλων στα μικρά αγγεία είναι δυνατόν να προκαλέσει σηπτική διάβρωση του αρτηριακού τοιχώματος και σχηματισμό μυκοτικού ανευρύσματος. Τέλος, ανοσιακοί μηχανισμοί φλε-

γιμονής είναι δυνατόν να συμβάλλουν στην αρτηριακή απόφραξη και στο σχηματισμό ανευρυσμάτων.

Η κλινική εικόνα των νευρολογικών εκδηλώσεων ποικίλλει και δεν είναι συνήθως τυπική. Είναι δυνατόν να υπάρχουν εστιακές βλάβες όπως η-μιαπάρεση ή ημιπληγία, αφασία και ημιανοψία. Πολλαπλά εγκεφαλικά έμβολα είναι δυνατόν να προκαλέσουν διαταραχή του επιπέδου συνειδήσεως χωρίς εστιακές βλάβες. Στην περίπτωση που περιγράφουμε, η αρχική εκδήλωση ήταν διαταραχή συνειδήσεως και προσανατολισμού, νοητική αφασία και δεξιά ημιπληγία με θετικό σημείο Babinski.

Οι απεικονιστικές εξετάσεις, όπως αξονική τομογραφία και μαγνητική τομογραφία συμβάλλουν σημαντικά στη διαγνωστική αξιολόγηση και στη διαφορική διάγνωση μεταξύ ισχαιμίας και αιμορραγίας. Η μαγνητική τομογραφία είναι πλέον ευαίσθητη στη διάγνωση σχηματισμού αποστημάτων και εμφράκτων. Η αγγειογραφία ή μαγνητική τομογραφία έχει υψηλή ευαίσθησία στην ανίχνευση των μυκοτικών ανευρυσμάτων.

Το σπινθηρογράφημα (SPECT) με απεικόνιση εγκεφαλικής αιμάτωσης με  $Tc^{99m}$ -hexamethylpropylene amine oxine (HMPAO) είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη εξέταση στην ανίχνευση εγκεφαλικής ισχαιμίας και εμφράκτων και πλέον ειδική συγκριτικά με την αξονική τομογραφία<sup>10</sup>. Αυτό επιβεβαιώθηκε και στην περίπτωσή μας, όπου η αξονική και μαγνητική τομογραφία γνωματεύθηκαν ως φυσιολογικές και η εγκεφαλική ισχαιμία και τα εμφράκτα επιβεβαιώθηκαν με το σπινθηρογράφημα SPECT.

Η υπερηχοκαρδιογραφία έχει ιδιαίτερη διαγνωστική αξία στην τεκμηρίωση της διάγνωσης της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας με την απεικόνιση των βλαβών των βαλβίδων και έχει άμεση σχέση με την πρόγνωση και τη θεραπεία<sup>11</sup>. Η διοισοφαγική υπερηχοκαρδιογραφία έχει μεγαλύτερη ευαίσθησία από τη διαθωρακική υπερηχογραφία στην ανίχνευση των εκβλαστήσεων των βαλβίδων<sup>12</sup>. Επιπλέον αποτελεί χρήσιμη εξέταση για την αξιολόγηση ασθενών για αντικατάσταση βαλβίδων.

Οι καλλιέργειες αίματος αποτελούν σημαντική διαγνωστική εξέταση που τεκμηριώνει την ύπαρξη της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας με την απομόνωση του μικροοργανισμού που προκαλεί τη λοιμωξη. Καλλιέργειες αίματος πρέπει να ληφθούν εντός των πρώτων 24 ωρών, όταν υπάρχει κλινική υποψία για λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα. Η ταχεία λήψη αιμοκαλλιέργειας και η συμβολή του

Μικροβιολογικού Εργαστηρίου έχει καθοριστική σημασία για την άμεση βακτηριολογική τεκμηρίωση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας και την επιλογή της αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας, όπως συνέβη στην περίπτωσή μας.

Η ορθολογική αντιμετώπιση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας περιλαμβάνει 1) την βακτηριακή τεκμηρίωση στις καλλιέργειες αίματος και την δοκιμασία ευαίσθησίας στα αντιβιοτικά, 2) θεραπευτικά σχήματα με συνεργιστική βακτηριοϊοκτόνο δράση, 3) επιλογή αποτελεσματικής δοσολογίας και διάρκειας θεραπείας.

Σε περιπτώσεις λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας που οφείλεται σε στρεπτόκοκκο, ενδείκνυται πενικιλίνη και γενταμικίνη<sup>5</sup>. Σε ηλικιωμένα άτομα η κεφτροιαξόνη είναι ελκυστική επιλογή, όταν υπάρχει επιφύλαξη σχετικά με την τοξικότητα της γενταμικίνης. Στην περίπτωσή μας χρησιμοποιήθηκε το σχήμα κεφτροιαξόνης-γενταμικίνης για 2 εβδομάδες και συνεχίσθηκε για άλλες 2 εβδομάδες, (σύνολο 4 εβδομάδες) η χορήγηση της κεφτροιαξόνης.

Τα θεραπευτικά αποτελέσματα αυτού του σχήματος ήταν ιδιαίτερα ικανοποιητικά στην περίπτωσή μας, με ταχεία κλινική βελτίωση της νευρολογικής συνδρομής σε μια εβδομάδα και πλήρη αποκατάσταση των νευρολογικών διαταραχών.

Το ορθό κλινικό κριτήριο στη διαγνωστική προσέγγιση και η άμεση θεραπεία είχε εντυπωσιακά αποτελέσματα στην περίπτωση που παρουσιάζεται. Για την επίτευξη αυτού του στόχου απαιτείται ορθή κλινική προσέγγιση, ταχεία διάγνωση και άμεση εφαρμογή της κατάλληλης αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας.

Η αναγνώριση των πρωτεϊκών και ασυνήθων εξωακριδιακών κλινικών εκδηλώσεων της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας, όπως είναι οι νευρολογικές και η κλινική υποψία αποτελούν απαραίτητα στοιχεία στην επιτυχή διάγνωση και θεραπεία, όπως αποδεικνύεται στην περίπτωσή μας.

## ABSTRACT

**Arvanitaki M. and Zahir S. Infectious endocarditis presenting with neurological manifestations. Hell Jatr 2000, 66: 281 - 285.**

Infectious endocarditis may present clinically with extracardiac manifestations. We describe a 76-year woman who presented with acute confusional state, fever, disorientation, motor aphasia, right hemiplegia, positive Babinski sign and neck rigidity. A systolic heart murmur over the mitral valve was pre-

sent. Lumbar puncture showed no abnormalities of the cerebrospinal fluid. CT scan and magnetic resonance imaging of the brain were normal. A Tc99-hexamethyl-propyleneamine oxine (HMPAO) SPECT imaging study of the brain showed heterogeneous perfusion, consistent with cerebral ischemia. Echocardiography showed mobile vegetations of the mitral valve. The diagnosis of infectious endocarditis was confirmed by blood cultures which grew *Streptococcus viridans*, sensitive to ceftriaxone and gentamicin. The response to antimicrobial chemotherapy with ceftriaxone and gentamicin proved effective. Within one week after treatment there was complete resolution of symptoms and motor and cognitive neurological function was fully restored. Infectious endocarditis should be considered in patients presenting with neurological manifestations, fever and valvular disease. A clinical suspicion of the diagnosis confirmed by blood cultures and imaging studies with early administration of antibiotics may prove life saving, as shown in this case.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Harris SP, Cobbs CG. Cardiac, cerebral and vascular complications of infective endocarditis - Diagnosis and management of infective endocarditis. *Cardiol Clin North Am* 199, 14: 437-49.
2. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infectious endocarditis. *Infect Dis Clin North Amer* 1993, 7: 9-19.
3. Roder BL, Wandall DA, Frimodt-Møller N, Espersen F, Skinnhoj P, Rosdahl VT. Clinical features of *staphylococcus aureus* endocarditis - a 10-year experience in Denmark. *Arch Intern Med* 1999, 159: 462-9.
4. Kjerulf A, Trede M, Aldershvile J, Horby N. Bacterial endocarditis at a tertiary hospital - how do we improve diagnosis and delay of treatment? - A retrospective study of 140 patients. *Cardiology* 1998, 82: 79-86.
5. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, Tanbert KA, Bayer A, Kaye D. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, staphylococci and HACEK microorganisms - *JAMA* 1995, 274: 1706-13.
6. Roder BL, Wandall DA, Espersen F, Frimodt-Møller N, Skinnhoj P, Rosdahl VT. Neurological manifestations in *staphylococcus aureus* endocarditis - a review of 260 bacteremia cases in non-drug addicts. *Amer J Med* 1997, 102: 379-86.
7. Arauz-Gongora AA, Souto-Meirino CA, Cotter-Lemus LE, Guzman-Rodriguez C, Mendez-Dominguez A. The neurological complications of infectious endocarditis. *Arch Inst Cardiol Mex* 1998, 68: 328-32.
8. Selky AK, Roos KL. Neurological complications of infective endocarditis. *Semin Neurol* 1992, 12; 225-233.
9. Patel U, Chase N. Neuroradiology. In Danil WG, Kronzon I, Mugge A, eds. *Cardiogenic Embolism* – London: Williams and Wilkins, 1995.
10. Sanger J, Kramez EL. Nuclear medicine in the evaluation of cardiogenic embolism. In *Cardiogenic Embolism*, In Daniel WG, Kronzon I, Mugge A, eds. *Cardiogenic Embolism*. London: Williams and Wilkins, 1995.
11. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis - utilization of specific echocardiographic findings. *Amer J Med* 1994, 96: 200-9.
12. Daniel WG, Mugge A. Transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1995, 332: 1268-79.

Αλληλογραφία  
Μαριάννα Αρβανιτάκη  
37 rue du Lac  
Brussels 1000, Belgium

*Correspondance Author*  
Marianna Arvanitaki  
37 rue du Lac  
Brussels 1000, Belgium

## Βαριά ραβδομυόλυση και οξεία νεφρική ανεπάρκεια οφειλομένη σε ιό γρίπης Α

Μ.Λ. Σιών<sup>1</sup>, Α. Χατζητόλιος<sup>2</sup>, Μ. Αρμενάκα<sup>1</sup>, Ε. Τούλης<sup>2</sup>, Κ. Μικούδη<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Γ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Εξοχή Θεσσαλονίκης

<sup>2</sup> Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

**Περίληψη.** Η μη τραυματική ραβδομυόλυση συχνά συνοδεύεται από οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η ραβδομυόλυση από λοιμώδη αίτια (μικρόβια, ιοί, παράσιτα) είναι σχετικά ασυνήθιστη και περισσότερες από τις περιπτώσεις που έχουν αναφερθεί οφειλόταν σε ιούς, συνήθως σε ιούς γρίπης. Άνδρας, ηλικίας 29 ετών, εμφάνισε δύο ημέρες πριν από την εισαγωγή του υψηλό πυρετό, κεφαλαλγία, έντονες γενικευμένες μυαλγίες και σοβαρή μυϊκή αδυναμία με αδυναμία βάσισης και στήριξης. Στην κλινική εξέταση διαπιστώθηκαν δύσπνοια, οξεωτική αναπνοή, οιδήματα ανά σάρκα, έντονα μυϊκά άλγη και σχεδόν πλήρης μυϊκή αδυναμία. Ο εργαστηριακός

έλεγχος αποκάλυψε την παρουσία βαριάς ραβδομυόλυσης ( $CPK = 732.000 \text{ U/l}$ ) και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ενώ ο ορολογικός έλεγχος απέδειξε την ύπαρξη ενεργού λοίμωξης από ιό γρίπης Α. Μετά από συντηρητική θεραπεία, σε συνδυασμό με εξωνεφρική κάθαρση, ο άρρωστος εμφάνισε πλήρη ύφεση της ραβδομυόλυσης και επαναφορά της νεφρικής του λειτουργίας. Οι ιοί, ειδικά της γρίπης, πρέπει να θεωρούνται δυνητικά αίτια ραβδομυόλυσης και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ειδικά σε περιόδους επιδημίας.

Ελλην. Ιατρ. 2000, 66: 286-290.

Η ραβδομυόλυση είναι ένα κλινικό σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) στο πλάσμα και από μυοσφαιρινούρια, η οποία συχνά συνοδεύεται από οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Τα αίτια της ραβδομυόλυσης είναι πολλά (Πίν. 1). Μεταξύ αυτών των αιτίων, οι λοιμώξεις αποτελούν ένα σχετικά σπάνιο αίτιο ραβδομυόλυσης. Συγκεκριμένα, τα λοιμώδη αίτια ευθύνονται για το 5% περίπου του συνόλου των ραβδομυόλυσεων<sup>1</sup>. Η ραβδομυόλυση είναι δυνατόν να εμφανίσθει μετά από λοιμώξεις οφειλόμενες σε μικρόβια, σε ιούς ή και σε παράσιτα.

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ως επιπλοκή της ραβδομυόλυσης, είναι μια αρκετά συχνή, αλλά όχι απαραίτητη, επιπλοκή. Η συχνότητα εμφάνισής της κυμαίνεται σε πολύ ευρέα ζώια, ακόμη και σε περιπτώσεις λοιμώδους ραβδομυόλυσης με αίτιο τον ίδιο λοιμογόνο παραγόντα.

Στην εργασία αυτή παρουσιάζεται μια περίπτωση ιδιαίτερα βαριάς ραβδομυόλυσης, όπως φαίνεται από τα επίπεδα της CPK στο πλάσμα ( $732.000 \text{ U/l}$ ), με συνοδό οξεία νεφρική ανεπάρκεια, οφειλόμενη σε ιό γρίπης Α.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Άνδρας, ηλικίας 29 ετών, προσκομίστηκε παραπονούμενος για υψηλό πυρετό ( $39-40^{\circ}\text{C}$ ), για έντονες γενικευμένες μυαλγίες και μεγάλη μυϊκή αδυναμία, εξαιτίας της οποίας εμφάνισε αδυναμία βάσισης και στήριξης. Τα συμπτώματα αυτά άρχισαν 2-3 ημέρες πριν από την εισαγωγή του και ήταν προοδευτικά επιδεινούμενα.

Λόγω των χαρακτήρων των συμπτωμάτων του εισήχθη σε Νευρολογική Κλινική με πιθανή διάγνωση “Ανιούσα πολυρριζινευρίτιδα”. Κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ώρου της νοσηλείας του, ο ασθενής εμφάνισε προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια και ολιγουριά, ενώ τα ούρα του έγιναν σκούρα και στανοκόκκινα. Συγχρόνως διαπιστώθηκε αύξηση των επιπέδων της ουρίας, της κρεατινίνης και του καλίου στον ορό και ο ασθενής διακομίσθηκε σε Παθολογική Κλινική.

### Πίνακας 1. Αιτιολογία ραβδομυόλουσης

- A. Τραυματικά αίτια
- Σύνδρομο καταχώσεως (συνθλίψεως) (Crush syndrome)
  - Μετά από πολύ έντονη σωματική προσπάθεια
  - Ισχαιμία - Μετά από επαναγγέλωση
- B. Μη τραυματικά αίτια
- Μυοπάθεια  
Νόσος του McArdle  
Νόσος του Tarui  
Αλκοολική μυοπάθεια  
Σπάνια: Δερματομυοσίτιδα και πολυμυοσίτιδα
  - Παρατεταμένο κώμα  
Υπερβολική λήψη αλκοόλης  
Λήψη μεγάλης ποσότητας ναρκωτικών, ηρεμιστικών, ηρωΐνης  
Υπερωσμωτικό κώμα
  - Λοιμώδης ραβδομυόλουση
  - Δηλητηρίαση με μιονοξείδιο του άνθρακα
  - Βαριές ηλεκτρολυτικές διαταραχές  
Υποκαλαιμία  
Υποφωσφαταιμία
  - Ιδιοπαθής παραξυσμική μυοσφαιρινουρία
  - Διαβητική κετοεξόσηση, εγκαύματα, κακοήθης υπέρταση, δηλητηρίαση με θεικό χαλκό, με χλωριούχο υδράργυρο, με φωσφορικό ψευδάργυρο

Η κλινική εξέταση του αρρώστου έδειξε την ύπαρξη ταχύπνοιας, ορθόπνοιας και οιδημάτων “ανά σάρκα”. Η εξέταση του ερειστικού συστήματος αποκάλυψε την έκλυση έντονου μυϊκού άλγους, ακόμη και με την έλαφρά πίεση των μυών, ιδιαίτερα της ωμικής ζώνης, των γλουτών και των μηρών. Επίσης διαπιστώθηκε σχεδόν πλήρης αδυναμία εκτέλεσης ενεργητικών κινήσεων των άκρων και έγερσης από την κλίνη. Δεν εντοπίστηκαν στον ασθενή παραισθησίες ή ελάττωση της αισθητικότητας.

Η θερμοκρασία του αρρώστου ήταν 37,8°C, η αρτηριακή πίεση ήταν αυξημένη (165/120 mmHg), οι σφύξεις 115/min και οι αναπνοές του 36/min.

Κατά την ακρόαση των πνευμόνων εντοπίστηκαν λεπτοί υγροί ρόγχοι, διάσπαρτοι και στα δύο ημιθωράκια, ενώ τα ούρα του ασθενή κατά το πρώτο 24ωρο της νοσηλείας του στην παθολογική κλινική ήταν 80 ml και είχαν βαθύ καστανοκόκκινο χρώμα. Το pH του αίματος ήταν 7,36 η PO<sub>2</sub> 68 mmHg, τα διπτανθρακικά 15 mmol/l και το έλλειμμα βάσης -8 mmol/l. Τα

υπόλοιπα εργαστηριακά ευρήματα των δύο πρώτων ημερών της νοσηλείας του καταγράφονται στον πίνακα 2.

Η εντυπωσιακή αύξηση της CPK, αλλά και των άλλων μυϊκών ενζύμων, σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα, έθεσαν τη πιθανή διάγνωση “οξεία νεφρική ανεπάρκεια από ραβδομυόλυση”.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενή ήταν άμεση με τη χορήγηση mannitol 50 ml/4h, NaHCO<sub>3</sub> 200 mEq/6h, γλυκονικού αισβεστίου για την καρδιοπροστασία από την υπερκαλιαιμία και φουροσεμίδης 200 mg IV bolus. Η κατάσταση του αρρώστου δε βελτιώθηκε τις επόμενες ώρες και γ' αυτό άρχισε θεραπεία με τεχνητό νεφρό. Σε όλη τη διάρκεια της νοσηλείας του έκανε συνολικά 8 συνεδρίες τεχνητού νεφρού.

Η κλινική πορεία του ασθενή ήταν παρατεταμένη και δύσκολη. Η ολιγο-ανουρική φάση της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας διατηρήθηκε για 2 εβδομάδες, ενώ η υπέρταση για τέσσερις. Η διουρητική φάση άρχισε μετά τις δύο εβδομάδες, ενώ η πολυουρική διατηρήθηκε για άλλες δύο εβδομάδες.

Στον ασθενή διενεργήθηκε βιοψία μυός την τρίτη ημέρα της νοσηλείας του. Το πόρισμα της ιστολογικής εξέτασης ήταν: Μυοπαθητικές αλλοιώσεις των μυϊκών ινών. Η μαργνητική τομογραφία των μυών της πυελικής ζώνης και των μηρών έδειξε την παρουσία διάχυτου ισχυρού σήματος σε όλη την έκταση του αριστερού γλουτικού μυός.

Η πορεία των μυϊκών ενζύμων κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του αρρώστου φαίνεται στον πίνακα 3.

Ο έλεγχος για τον εντοπισμό του ή των αιτίων της ραβδομυόλυσης ήταν αρνητικός για όλα τα γνωστά αίτια, εκτός από μια προοδευτική αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων έναντι του ιού γρίπης A από <1:8 σε >1:128, απόδειξη πρόσφατης ενεργού λοιμωχής από ιό γρίπης A.

Ο ασθενής μετά από ένα μήνα νοσηλείας, είχε σχεδόν πλήρη αποκατάσταση τόσο της νεφρικής του λειτουργίας, όσο και των συμπτωμάτων από τους μύς και τα μυϊκά ένζυμα και αποχώρησε από το νοσοκομείο. Δύο μήνες μετά, στον επανέλεγχο που έγινε, δεν διαπιστώθηκε κάτι το παθολογικό.

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι λοιμογόνοι παραγόντες, ως αίτιο ραβδομυόλυσης, αναγνωρίστηκαν στα μέσα της δεκαετίας του 1970, οπότε και αναφέρθηκε η πρώτη περίπτωση ραβδομυόλυσης οφειλόμενης σε ιό γρίπης A<sub>2</sub> (Hong-Kong)<sup>2</sup>. Το 1996 οι Singh και Sheld<sup>3</sup> κατέγραψαν όλες τις γνωστές περιπτώσεις ραβδομυό-

### Πίνακας 2. Τα εργαστηριακά ευρήματα του ασθενή κατά την εισαγωγή του

| Αιματολογική/Βιοχημική παράμετρος | Τιμή    | Βιοχημική παράμετρος   | Τιμή    |
|-----------------------------------|---------|------------------------|---------|
| Αιμοσφαιρίνη gr/dl                | 13,7    | Κάλιο ορού mEq/l       | 7.50    |
| Αιματοκρίτης %                    | 43,4    | Νάτριο ορού mEq/l      | 128     |
| Λευκά αιμοσφαίρια/κχ              | 16.900  | Ασβέστιο ορού mEq/l    | 4,15    |
| Αιμοπετάλια/κχ                    | 164.000 | Φωσφόρος ορού mg/dl    | 16,64   |
| TKE                               | 15 χιλ. | Μυοσφαιρίνη ορού ng/ml | 399     |
| Γλυκόζη mg/dl                     | 91      | SGOT u/l               | 3.150   |
| Ουρία mg/                         | 168     | LDH u/l                | 58.340  |
| Κρεατινίνη mg/dl                  | 6,33    | CPK                    | 732.000 |
| Ουρικό οξύ mg/dl                  | 14,77   | Μυοσφαιρίνη ούρων      | ++++    |

Πίνακας 3. Οι διακυμάνσεις των μυϊκών ενζύμων

| Μυϊκό ένζυμο           | 1η ημέρα νοσηλείας | 5η ημέρα νοσηλείας | 12η ημέρα νοσηλείας | 18η ημέρα νοσηλείας | 30η ημέρα νοσηλείας |
|------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Μυοσφαιρίνη ορού ng/ml | 399                |                    | 1.292               | 1.177               | 85                  |
| Μυοσφαιρίνη ούρων      | +++                | ++                 | ++                  | +                   | -                   |
| SGOT u/l               | 3.150              | 586                | 472                 | 50                  | 31                  |
| LDH u.l                | 58.340             | 39.430             | 1.629               | 1.322               | 310                 |
| CPK                    | 732.000            | 225.000            | 1.629               | 1.322               | 310                 |

λυσης, που οφειλόταν σε λοιμώδη αίτια (Πίν. 4 και 5). Όπως φαίνεται από τον πίνακα 4, μεταξύ των διαφόρων ιών, οι ιοί της γρίπης Α και Β ενοχοποιούνται για το 42,54% όλων των περιπτώσεων ραβδομυόλυσης από ιούς. Μετά από το 1996 αναφέρθηκαν άλλες 5 περιπτώσεις ραβδομυόλυσης<sup>4-7</sup>, οφειλόμενες σε ιό γρίπης.

Από τη μελέτη του πίνακα προκύπτει επίσης ότι όλες οι περιπτώσεις ραβδομυόλυσης από γρίπη δεν συνοδεύονται από οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Όπως φαίνεται, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζεται σε συχνότητα 44% των περιπτώσεων ραβδομυόλυσης που οφείλονται σε ιούς γρίπης. Η εμφάνιση ή μη οξείας νεφρικής ανεπάρκειας φαίνεται ότι εξαρτάται, εκτός από την ένταση της ραβδομυόλυσης και από άλλους παραγόντες όπως είναι η υπερουριχαιμία, η αιφυδάτωση και η οξεώση<sup>8</sup>. Άμεση σχέση ιογενούς λοιμώξης από γρίπη Α και νεφρικής ανεπάρκειας δεν έχει φανεί, παρά το γεγονός ότι αρκετοί ιοί έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση νεφρικής ανεπάρκειας. Χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας από ραβδομυόλυση θεωρούνται η δυσαρμονία μεταξύ των επιπέδων της ουρίας του αίματος και των άλλων μεταβολικών παραμέτρων,

όπως της κρεατινίνης, του ουρικού οξέος και του ανόργανου φωσφόρου του ορού.

Στον ασθενή που παρουσιάστηκε ήταν εντυπωσιακή η ένταση της ραβδομυόλυσης, όπως αυτή φάνηκε από τις τιμές των επιπέδων της CPK στον ορό και από τη σχεδόν πλήρη αδυναμία να χρησιμοποιήσει τους μύες του. Εντυπωσιακή ήταν επίσης η ένταση της νεφρικής ανεπάρκειας, όπως επίσης και η διάρκειά της. Η βιοψία μυός επιβεβαίωσε τη διάγνωση της ραβδομυόλυσης, όπως επίσης και τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας.

Η διάγνωση της γρίπης βασίστηκε στα κλινικά χαρακτηριστικά της εμπύρετης λοιμωξής, στα επιδημιολογικά στοιχεία εκείνης της περιόδου (υπήρχαν αιχμημένα κρούσματα γρίπης, υπό μορφή μικροεπιδημίας, στην πόλη) και επιβεβαιώθηκε με την προοδευτική αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων έναντι του ιού της γρίπης Α.

Όσον αφορά στο μηχανισμό καταστροφής των μυών στις περιπτώσεις ραβδομυόλυσης από ιούς, αυτός δεν είναι σαφώς γνωστός. Πιθανολογούνται 1) Η άμεση προσβολή των μυών από τους ιούς και 2) Η έμμεση, διαμέσου τοξινών, προσβολή τους. Υπέρ της άμεσης προσβολής είναι το γεγονός ότι σε βιοψίες μυών πασχόντων από echovi-

Πίνακας 4. Ιοί που ενοχοποιούνται για ραβδομυόλυση

| Ιοί                     | Ασθενείς ν | Ηλικία (έτη) | Επίπεδα CPK      | Συχνότητα Ο.Ν.Α. % | Θνητότητα % |
|-------------------------|------------|--------------|------------------|--------------------|-------------|
| Ιοί γρίπης Α            | 25         | 3-76         | 230-303.200      | 44                 | 12          |
| Ιοί HIV                 | 8          | 18-29        | 2.359-398.000    | 0                  | 0           |
| Ιοί Coxsackie           | 8          | 1-67         | 8.500-600.900    | 50                 | 25          |
| Ιός Ebstein-Barr        | 5          | 6-23         | 4.500-482.000    | 20                 | 0           |
| Ιοί ECHO                | 4          | 17-30        | 19.600-890.000   | 25                 | 0           |
| MCV                     | 2          | 21-27        | 4.800-74.850     | 50                 | 0           |
| Αδενοϊόι                | 2          | 21-27        | 57.800-133.000   | 0                  | 0           |
| Ιός απλού έρπητα        | 1          | 30           | 126.600          | 100                | 0           |
| Ιοί παραϊνφλούέντσα     | 1          | 38           | 66.000           | 0                  | 0           |
| Ιός έρπητα-ανεμευλογιάς | 3          | 15-22        | 84.000-1.977.600 | 33                 | 8           |
| Σύνολο                  | 59         |              |                  | 34                 | 8           |

Πίνακας 5. Μικρόβια που ενοχοποιούνται για ραβδομυόλυση

| Μικρόβια               | Ασθενείς<br>ν | Ηλικία<br>(έτη) | Επίπεδα<br>CPK | Συχνότητα<br>Ο.Ν.Α. % | Θνητότητα<br>% |
|------------------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------------|----------------|
| Legionella sp          | 14            | 26-61           | 1.850->400.000 | 79                    | 29             |
| Francisella tularensis | 9             | 31-71           | 1.049-474.000  | 33                    | 33             |
| Str. Pneumoniae        | 8             | 36-81           | 244-105.700    | 50                    | 25             |
| Salmonella sp          | 6             | 32-84           | 1.870-24.360   | 67                    | 0              |
| Staph. aureus          | 5             | 15-70           | 14.46-83.000   | 40                    | 40             |
| Str. Group B           | 2             | <1              | 4.110-22.000   | 50                    | 100            |
| Str. Pyogens           | 2             | 27-67           | 33.000-151.000 | 50                    | 50             |
| Listeria monocytogenes | 2             | 38-51           | 5.000-149.500  | 50                    | 0              |
| Vibrio sp              | 2             | 28-51           | 9.260-?        | ?                     | 100            |
| Διάφορα                | 10            | 18-56           |                | 70                    | 70             |
| Σύνολο                 | 60            |                 |                | 57                    | 38             |

Singh και Sheld<sup>3</sup> (τροποποιημένος)

rus 6 και ραβδομυόλυση, εντοπίστηκαν ιοί και DNA ιών μέσα στους μύς<sup>9</sup>, ενώ ο ιός της γρίπης Α απομονώθηκε από τους μύς πασχόντων από μυοσφαιριναιμία<sup>10</sup>.

Στον ασθενή που παρουσιάστηκε, εκτός από τη ραβδομυόλυση και την υπερουριχαιμία, αποσύστηκαν οι άλλοι παραγόντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη οξείας νεφρικής ανεπάρκειας σε περιπτώσεις ραβδομυόλυσης.

Η συμμετοχή των μυών σε όλες τις λοιμώξεις από ιούς και ιδιαίτερα στις λοιμώξεις από ιούς γρίπης, είναι καλά γνωστή και εκδηλώνεται κλινικά με έντονες μυαλγίες και μεγάλη μυϊκή αδυναμία, ειδικά στην οξεία φάση. Η ραβδομυόλυση ίσως είναι μια ακραία έκφραση της συμμετοχής αυτής. Σε περιόδους επιδημίας γρίπης, όταν οι ασθενείς εμφανίζουν πολύ έντονες μυαλγίες και μυϊκή αδυναμία, τότε το ενδεχόμενο της ραβδομυόλυσης θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη.

## ABSTRACT

**Sion ML, Hatzitolios A, Armenaka M, Toulis E, Mikoudi K. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure associated with influenza A infection.** Hell Iatr 2000, 66: 286 - 290.

Nontraumatic rhabdomyolysis is frequently associated with acute renal failure. Infections are a rare cause of rhabdomyolysis and virus, usually influenza virus, causes most cases. A 29-year-old man presented with a two-day history of high fever, headache, intense generalized muscle aches and severe weakness with inability to walk. Physical examination revealed respiratory distress, tachypnea, hypertension,

generalized oedema and almost total muscle weakness. The laboratory evaluation demonstrated rhabdomyolysis with CPK 732.000 U/l and acute renal failure. Serologic studies confirmed acute infection with influenza A. The patient was started on supportive treatment and hemodialysis and had clinical improvement and normalization of laboratory data. One month after admission, the patient was discharged with normal renal function. It is important to consider viruses, particularly influenza, as causes of rhabdomyolysis and acute renal failure, particularly during periods of influenza breaks.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gabow PA, Kaeny WO, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. Medicine (Baltimore) 1982, 61: 141-52.
2. Simon NM, Rovner RN, Berlin BS. Acute myoglobinuria associated with type A2 (Hong-Kong) influenza. JAMA 1970, 212: 1704-5.
3. Singh U, Scheld WM. Infectious etiologies of rhabdomyolysis: Three cases reports and review. Clin Infect Dis 1996, 22: 642-9.
4. Dell KM, Schulman SL. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a child with influenza A infection. Pediatr Nephrol 1997, 11: 363-5.
5. Goebel J, Harter HR, Boineau FG, el-Dahr SS. Acute renal failure from rhabdomyolysis following influenza A in a child. Clin Pediatr (Phila) 1997, 36: 479-81.
6. Watanabe T, Oda Y. Rhabdomyolysis and acute renal failure in acute necrotizing encephalopathy with influenza A. Pediatr Nephrol 1998, 12: 85 (letter).
7. Annerstedt M, Herlitz H, Molne J, et al. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with influenza virus type A. Scand J Urol Nephrol 1999, 33: 260-4.
8. Dubrow A, Flemmenbaum W. Acute renal failure associated with myoglobinuria and hemoglobinuria. In: Brenner BM, Lazarus JM, eds. Acute renal failure. New

- York: Churchill Livingstone, 1988: 279-89.
9. Poels PJ, Ewals JA, Joosten EM, et al. Rhabdomyolysis associated with simultaneous Epstein-Barr virus infection and isolation of echovirus 6 from muscles dual infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989, 52: 412 (letter).
10. Gamboa ET, Eastwood AB, Hays AP, et al. Isolation of influenza virus from muscle in myoglobinuric polymyositis. *Neurology* 1979, 29: 1323-8.

*Αλληλογραφία:*

Μ. Σιών  
Γ' Παθολογική Κλινική  
Γ.Π.Ν. “Γ. Παπανικολάου”  
570 10 – Εξοχή – Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

Μ. Sion  
Gen. Hospital “G. Papanikolaou”  
570 10 – Exochi – Thessaloniki  
Greece

## Ραδβομυόλυση σε ασθενή με γαστρεντερίτιδα από *Salmonella enteritidis*

Κ. Αποστολίδου, Μ. Μπαλτατζή, Β. Ιωαννίδου, Ι. Γουγούσης,  
Ι. Γεωργιάδης

Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Μαμάτσειο», Κοζάνη

**Περιληφθ.** Παρουσιάζεται μια περίπτωση γαστρεντερίτιδας σε νεαρό άντρα ασθενή. Τη δεύτερη ημέρα της νοσηλείας του εμφάνισε ραβδομυόλυση με ταχεία αύξηση των τιμών της CPK. Η κολλιέργεια των κοπράνων κατέδειξε τη *Salmonella enteritidis*, ως αίτιο της γαστρεντερίτιδας. Η αντιμετώπιση περιλάμβανε ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, αμπικίλινή και διττανθρακικό νάτριο. Η κατάστασή του βελτιώθηκε από την τρίτη ημέρα και οι τιμές της

CPK επέστρεψαν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά οκτώ ημέρες. Η ραβδομυόλυση μπορεί να αποτελέσει μια σπάνια επιπλοκή γαστρεντερίτιδας από *Salmonella enteritidis*, που απαιτεί γρήγορη διάγνωση και αντιμετώπιση, με σκοπό την αποφυγή περαιτέρω επιπλοκών, όπως είναι η οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Ελλην Ιατρ 2000, 66: 291-294.

Η ραβδομυόλυση περιγράφηκε αρχικά στη βιβλιογραφία ως κλινικό σύνδρομο μετά από εκτεταμένες μυϊκές κακώσεις<sup>1</sup>. Ορίζεται ως “μαζική κατεστροφή μυϊκών ινών και απελευθέρωση πιθανώς τοξικών κυτταρικών συστατικών στη συστηματική κυκλοφορία”. Κλινικά επακόλουθα της αποτελούν η υποβολαμία (“εγκλωβισμός” ύδατος μέσα στα κατεστραμμένα μυϊκά κύτταρα), η υπεροκαλιαμία (απελευθέρωση του ενδοκυττάριου καλίου στη συστηματική κυκλοφορία), η οξεία νεφρική ανεπάρκεια (νεφροτοξική δράση των τοξικών συστατικών, που απελευθερώνονται από τα κατεστραμμένα μυϊκά κύτταρα) και η διάχυτη ενδαγγειακή πτήξη.

Τα αίτια της ραβδομυόλυσης φαίνονται στον πίνακα 1<sup>2</sup>. Η θνητικότητα από τη ραβδομυόλυση ανέρχεται σε 5% και σχετίζεται με την αιτιολογία της, ενώ η έγκαιρη διάγνωση αποτελεί τη βάση για την καλή πρόγνωσή της. Η αντιμετώπιση της νόσου είναι μη ειδική και περιλαμβάνει την εντατική ενυδάτωση, τη χορήγηση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων, την αλκαλοποίηση των ούρων (pH 7) και την εξασφάλιση ικανοποιητικής διούρησης. Ειδικά για τις περιπτώσεις ραβδομυόλυσης, που επι-

πλέκουν λοιμώξεις επιβάλλεται παράλληλη φαρμακευτική αντιμετώπιση της λοίμωξης εφ'όσον αυτό είναι δυνατό.

Περιγράφεται μια περίπτωση ραβδομυόλυσης σε ασθενή με γαστρεντερίτιδα από *Salmonella enteritidis* και γίνεται συζήτηση της διαγνωστικής και θεραπευτικής στρατηγικής της πάθησης.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Νεαρός άνδρας, 20 ετών, εισάγεται στην Παθολογική Κλινική με ειπύρετη γαστρεντερίτιδα από 12ώρου. Ο ασθενής ανάφερε υψηλό πυρετό ( $39,5^{\circ}\text{C}$ ), διαρροϊκές κενώσεις (6-8 συνολικά) και ένα επεισόδιο εμέτου. Κατά την εισαγωγή του παρουσίαζε όψη πάσχοντος και μέτιον βαθμού αφυδάτωση. Το αναμνηστικό ιστορικό του ασθενούς ήταν ελεύθερο και δεν ανάφερε λήψη υποπτης τροφής ή νερού. Η θερμοκρασία του ήταν  $40^{\circ}\text{C}$ , η αρτηριακή πίεση 95/60 mmHg και οι σφύγεις 110/min. Από την κλινική εξέταση η ακρόση των πνευμόνων ήταν φυσιολογική, ενώ η κοιλιά ήταν μαλακή στην ψηλάφηση, με έντονη εντερική κινητικότητα.

Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε: Ht: 45%, Λευκά: 10000/ul (πολυμορφοπόρηνα 88%), Αιμοπετάλια: 165000/ul, TKE:6mm, Ουρία: 40mg%, Κρεατινίνη: 1,1mg%, γλυκοζή: 84mg%, K<sup>+</sup>: 4,1mEq/l, Na<sup>+</sup>:147mEq/l, SGOT: 139u/L SGPT: 22u/L, ALP:75, γ-GT:31, LDH:860u/l, CPK:2800u/l, χολερυ-

Πίνακας 1. Αίτια ραβδομυόλυσης

| Τραυματικά             | Μη τραυματική καταστροφή μυϊκών κυττάρων     | Τοξικά   | Περιβαλλοντικά | Μεταβολικά  | Φλεγμονώδη   | Ανοσολογικά                        | Κληρονομικά   |
|------------------------|--|--|----------------|---|--|------------------------------------|---|
| Μυϊκή κάκωση           | έντονη σωματική άσκηση (π.χ. μαραθωνόδρομοι) | Αλκοόλ   | Υπερθερμία     | Υπο- και υπερνατριαιμία   | Ιοί (γρίπης HIV, Coxsackie, Ebstein-Barr, CMV, Αδενοποιοί Ερπητοί)                     | Πολυμυοσίτιδα                      | Ενζυμικές διαταραχές του μεταβολισμού υδατανθράκων και λιπιδίων |
| Ηλεκτροπληξία          | Status epilepticus και status asthmaticus    | Φάρμακα (ασπιρίνη, νευροληπτικά, αναισθητικά, βαρβιτουρικά, αμφοτερικίνη B, στεροειδή) | Υποθερμία      | Διαβητική κενοξέωση και μη κετωνικό υπεροσμωτικό διαβητικό κώμα | Βακτήρια (κόκκοι, E. coli, σαλμονέλλα, βρουκέλλα, λεπτόσπειρα, μπορρέλια, κλωστηρίδια) | Δερματομυοσίτιδα                   | Μυοπάθειες  |
| Έγκαυμα                | Οξεία ψύχωση                                 | Ναρκωτικές ουσίες  |                | Υποφωσφαταιμία  | Μύκητες (κάντινα, ασπέργιλος)  | Ιδιοπαθής παροξυσμική ραβδομυόλυση | Δρεπανοκυτταρική αναιμία  |
|                        | Σοβαρή δυστονία                              | Καφεΐνη  |                | Υπο- και υπερθυρεοειδισμός                                      |  |                                    |   |
| Αρτ. θρόμβωση ή εμβολή | Δηλητήριο φιδιών                             |  |                | Υποκαλιαιμία  |  |                                    |   |

Θρόνη: 1,7mg%, Ca<sup>++</sup>: 9,3mg%, P<sup>+++</sup>: 3,3mg%, χρόνος προθρομβίνης: 12/12sec, CRP: +++, mono-test: αρνητικό, Vidal: T(H) αρνητικό – T(0) 1/80+. Οι ακτινογραφίες θώρακα και κοιλίας, όπως και το ΗΚΓ δεν παρουσίαζαν παθολογικά ευρήματα. Αντιμετωπίστηκε με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών και αντιπυρετικά, ενώ ελήφθησαν καλλιέργειες κοπράνων.

Τη δεύτερη ημέρα νοσηλείας η γενική κατάσταση του ασθενούς βελτιώθηκε, δεν ανάφερε μυϊκά άλγη και τα διαρροϊκά επεισόδια μειώθηκαν, ο πυρετός δύνατος επέμενε. Ο νέος εργαστηριακός έλεγχος έδειξε μετρίως υψηλές τιμές τρανσαμινασών, LDH και πολύ ψηλή CPK. (Πίν. 2). Ο έλεγχος για ηπατίτιδες A,B και C, όπως και για HIV λοίμωξη ήταν αρνητικός. Το stick των ούρων ήταν θετικό για αιμοσφαιριδήν, χωρίς να διαπιστώνεται παρουσία ερυθρών στη μικροσκοπική εξέταση, ευρήματα που συνηγορούν για παρουσία μιούσφαιρινουρίας, πιστοποιώντας μαζί με την ψηλή CPK, ραβδομυόλυσην. Αυξήθηκαν τα χορηγούμενα υγρά και προστέθηκε στην αγωγή αιματικού (8gr ημερησίως) και διττανθρακικό νάτριο σε ενδοφλέβια χορήγηση για αλλαλοποίηση των ούρων.

Πίνακας 2. Εξέλιξη των ενζυμικών δεικτών

| Δείκτης (u/l) | 1η ημέρα | 3η ημέρα | 4η ημέρα | 8η ημέρα |
|---------------|----------|----------|----------|----------|
| SGOT          | 139      | 320      | 209      | 80       |
| SGPT          | 22       | 94       | 87       | 39       |
| CPK           | 2800     | 13790    | 7970     | 412      |
| LDH           | 860      | 1612     | 763      | 320      |

Την τρίτη ημέρα της νοσηλείας ο ασθενής δεν παρουσίασε διαρροϊκές κενύσεις, ο πυρετός υφέθηκε, ενώ τα επίπεδα της CPK στον ορού εξακολουθούσαν να ανέρχονται (Πίν. 2). Η νεφρική λειτουργία παραμένει φυσιολογική και το pH των ούρων ήταν αλκαλικό. Στην καλλιέργεια των κοπράνων απομονώθηκε Salmonella enteritidis. Την τέταρτη ημέρα της νοσηλείας, ο ασθενής ήταν σε πολύ καλή γενική κατάσταση, ήταν απότελος και τα ούρα του ήταν φυσιολογικής χροιάς. Τα επίπεδα της CPK του ορού ήταν χαμηλότερα. Η θεραπευτική αυτή αγωγή παρατάθηκε για 7 ημέρες. Ο άρωστος εξήλθε την 8η ημέρα, αφού τα επίπεδα της CPK πλησίασαν στη φυσιολογική τιμή, με τη σύσταση να συνέχισε τη φαρμακευτική αγωγή με αιμοξικιλίνη (1500mg ημερησίως) για μία εβδομάδα και στη συνέχεια επανάληψη της καλλιέργειας των κοπράνων.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ραβδομυόλυση εκδηλώνεται συνήθως υποκλινικά και απαιτείται αυξημένη επαγρύπνηση για την έγκαιρη διάγνωση της. Το μυϊκό άλγος αποτελεί το αρχικό σύμπτωμα στο 50% των ασθενών<sup>2</sup>. Σε μικρότερο ποσοστό παρουσιάζεται σκοτεινός κόκκινος χρωματισμός των ούρων. Από το ιστορικό των ασθενών διαπιστώνεται τουλάχιστον ένας προδιαθεσικός παράγοντας στο 97% αυτών, ενώ πολλαπλοί προδιαθεσικοί παράγοντες διαπιστώνονται στο 59% των ασθενών<sup>2</sup>. Στους προδιαθεσικούς παράγοντες περιλαμβάνονται: ο αλκοολισμός (67%),

η πρόσφατη συμπίεση μαλακών ιστών (39%), η επιληψία (24%), το τραύμα (17%), οι ναρκωτικές ουσίες (15%), οι μεταβολικές διαταραχές (8%), η υποθερμία (4%), η γριπάρωδης συνδρομή (3%), η σύψη (2%) και η γάγγραινα (1%)<sup>3-8</sup>.

Η φυσική εξέταση των ασθενών δεν συνοδεύεται συνήθως από ειδικά ευρήματα. Εστιακό ή διάχυτο μυϊκό άλγος είναι σπάνιο και μόνο 5% των ασθενών εμφανίσαν μυϊκό οίδημα<sup>2</sup>.

Εργαστηριακά η διάγνωση στηρίζεται στην αύξηση της τιμής της CPK στο πλάσμα. Η ευαισθησία της εξέτασης είναι 100%, αλλά η ειδικότητά της χαμηλή. Παθήσεις, όπως είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου, μπορεί να συνοδεύονται από αυξημένα επίτειδα CPK. Η αύξηση της CPK σε ασθενείς με φαρμακούχηση κυμαίνεται και είναι δυνατόν να φτάσει μέχρι πολλές χιλιάδες μ/λ. Η μέγιστη τιμή της παρατηρείται το πρώτο 24ωρο και ακολουθεί πτωτική πορεία - περίπου 40% ανά 24ωρο. Αυξημένες τιμές που επιμένουν, είναι ενδεικτικές ενεργού μυϊκής βλάβης<sup>9</sup>.

To stick ούρων θα είναι θετικό για αίμα επί παρουσίας αιμοσφαιρίνης ή μυοσφαιρίνης. Το θετικό stick σε συνδυασμό με την απουσία ερυθρών αιμοσφαιρίων στη μικροσκοπική εξέταση είναι ενδεικτικά μυοσφαιρινούριας. Η γενική εξέταση των ούρων είναι θετική μόνο στο 50% των ασθενών και επομένως τα φυσιολογικά ευρήματα δεν αποκλείουν την πάθηση.

Αυξημένες τιμές αλδολάστης, LDH και SGOT μπορεί να παρατηρηθούν αλλά αποτελούν μη ειδικούς δείκτες. Υπερκαλιαιμία παρατηρείται στις πρώτες ώρες μετά κάκωση σε 10-40% των ασθενών και μπορεί να απειλήσει τη ζωή. Για το λόγο αυτό απαιτείται στενή παρακολούθηση των τιμών καλίου στο πλάσμα και πιθανές εκδηλώσεις υπερκαλιαιμίας από το ηλεκτροκαρδιογράφημα. Υπερφωσφαταιμία, υπασθεσταιμία και υπερουρικαιμία μπορεί επίσης να παρατηρηθούν, αλλά δεν απαιτούν ιδιαίτερη αντιμετώπιση<sup>10</sup>. Η παρακολούθηση του πηκτικού μηχανισμού (αιμοπετάλια, χρόνος προθρομβίνης και χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης) είναι απαραίτητη, καθώς η απελευθέρωση της θρομβοπλαστίνης από τα μυϊκά κύτταρα μπορεί να προκαλέσει διάρκυτη ενδαγγειακή πήξη<sup>11</sup>.

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια εκδηλώνεται στο 30-40% των ασθενών και αποτελεί τη σοβαρότερη επιπλοκή<sup>12</sup>. Ο προτεινόμενος μηχανισμός περιλαμβάνει την καθίξηση κρυστάλλων μυοσφαιρίνης και ουρικού οξέος στα νεφρικά σωληνάρια, που μέσω μηχανικής-αποφρακτικής, αλλά και νεφροτοξικής δράσης οδηγεί στη μείωση της σπειραματικής διήθησης (pH ούρων μικρότερο του 5,9 ευ-

νοεί τον παραπάνω μηχανισμό)<sup>13</sup>. Οι τιμές της ουρίας και της κρεατινίνης πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ο λόγος ουρίας/κρεατινίνη μπορεί να μειωθεί λόγω της μετατροπής της κρεατίνης, που ελευθερώνεται από τα μυϊκά κύτταρα σε κρεατινίνη. Προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας αποτελούν τιμές CPK > 6,000 U/L, αφυδάτωση (Ht > 50%, νάτριο > 150 meq/L), σήψη, υπερκαλιαιμία ή υπερφωσφαταιμία, κατά την εισαγωγή του ασθενούς και η παρουσία υποπρωτεΐναιμίας<sup>3</sup>.

Η αντιμετώπιση στηρίζεται στη χορήγηση ισότονων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων. Η χορήγηση υγρών αυξάνει τη σπειραματική διήθηση και την παροχή οξυγόνου στα κύτταρα και αραιώνει τη μυοσφαιρίνη και άλλες νεφροτοξικές ουσίες, που ελευθερώνονται από τα μυϊκά κύτταρα. Η αρχική χορήγηση υγρών πρέπει να είναι 500ml/ώρα και στη συνέχεια ρυθμίζεται έτσι ώστε να διατηρείται ωριαία διούρηση 200-300ml. Η παρακολούθηση των ζωτικών σημείων είναι απαραίτητη και συχνά απαιτείται η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή. Η αλκαλοποίηση των ούρων (pH > 7) προτείνεται από τους περισσότερους συγγραφείς και γίνεται με τη χορήγηση φυσιολογικού ορού με προσθήκη διπτανθρακικού νατρίου, ενώ παράλληλα απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση του ασβεστίου του ορού, λόγω του κινδύνου της υπασθεσταιμίας από την αλκάλωση. Μετά την ικανοποιητική χορήγηση υγρών μπορεί να χορηγηθεί μανιτόλη ή φουροσεμίδη, έτσι ώστε να αυξηθεί η αποβολή των ούρων<sup>12</sup>. Ειδική αντιμετώπιση απαιτεί η εμφάνιση επιπλοκών, όπως είναι η υπερκαλιαιμία, η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και το σύνδρομο κλειστού διαμερισμάτος. Αιμοδιύλνση μπορεί να απαιτηθεί σε επίμονη υπερκαλιαιμία, σε διαταραχές της οξειδοβασικής ισορροπίας, σε πνευμονικό οίδημα και σε βαριά οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η περαιτέρω αντιμετώπιση στηρίζεται στα επιμέρους αίτια της φαρμακούχησης που απαιτούν και την κατάλληλη αντιμετώπιση<sup>9</sup>.

Η εμφάνιση φαρμακούχησης, ως συνέπεια γαστρεντερίτιδας από σαλμονέλλα είναι μια σπάνια επιπλοκή της νόσου με λίγα περιστατικά δημοσιευμένα στη διεθνή βιβλιογραφία<sup>13-16</sup>. Οι πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί με τους οποίους λοιμογόνοι παράγοντες όπως η *Salmonella* προκαλούν φαρμακούχηση, είναι η άμεση προσβολή των μυϊκών κυττάρων από τη σαλμονέλλα, όπως και η ελάττωση της δραστηριότητας των οξειδωτικών και γλυκολυτικών ενζύμων των κυττάρων των σκελετικών μυών, και η ενεργοποίηση λυσοσωματικών ενζύμων<sup>7</sup>. Αυξημένη επαγρύπνηση απαιτείται για

την έγκαιρη αναγνώριση της εμφάνισης της παραπάνω επιπλοκής. Η έγκαιρη αντιμετώπιση, όπως προαναφέρθηκε μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης των σοβαρών επιπλοκών και κυρίως της νεφρικής ανεπάρκειας.

### ABSTRACT

**Apostolidou K, Baltatzis M, Ioannidou V, Gougeousis I, Georgiadis I. Salmonella enteritidis infection, associated with rhabdomyolysis. Hell Italr 2000; 66: 291 - 294.**

We present a case report of a young male patient who was hospitalized with acute febrile gastroenteritis. On the second hospital day he developed rhabdomyolysis with rapidly rising levels of serum CPK. *Salmonella enteritidis* was isolated in stool cultures. He was treated with high doses of intravenous fluids, ampicillin and sodium bicarbonate. The patient improved after the third day of treatment and CPK level returned to normal eight days later. Rhabdomyolysis is a rarely reported complication of gastroenteritis due to *salmonella enteritidis*. It must be diagnosed early and treated properly in order to avoid more serious complications such as acute renal failure.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Better OS. The crush syndrome revisited (1940-1990). *Nephron* 1990, 55:97-103.
2. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* (Baltimore) 1982, 61:141-52.
3. Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988, 148:1553-7.
4. Jolly BT, Talbot-Stern J. Rhabdomyolysis secondary to keyboard overuse: occupational hazard of the computer age. *Am J Emerg Med* 1995, 13:644-6.
5. Puttermann C, Levy L, Rubinger D. Transient exercise-induced water intoxication and rhabdomyolysis. *Am J Kidney Dis* 1993, 21:206-9.
6. Sinert R, Kohl L, Rainone T, Scalea T. Exercise-induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1994, 23:1301-6.

7. Singh U, Scheld WM. Infectious etiologies of rhabdomyolysis: three case reports and review. *Clin Infect Dis* 1996, 22:642-9.
8. Wrenn KD, Oschner I. Rhabdomyolysis induced by a caffeine overdose. *Ann Emerg Med* 1989, 18:94-7.
9. Brumback RA, Feeback DL, Leech RW. Rhabdomyolysis in childhood. A primer on normal muscle function and selected metabolic myopathies characterized by disordered energy production. *Pediatr Clin North Am* 1992, 39:821-58.
10. Αλεξόπουλος E. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια μετά από φαδόμυαλνοη. Στο: Παπαδημητόπουλος Μ, συντάκτης. Νεφρολογία. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Σιώπης, 1992: 307-311.
11. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuria acute renal failure [editorial]. *Kidney Int* 1996, 49:314-26.
12. Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1990, 322:825-9.
13. Rheingold OJ, Greenwald RA, Hayes PJ, Tedesco FJ. Myoglobinuria and renal failure associated with typhoid fever. *JAMA* 1977, 238:341.
14. Abdulla AJ, Moorhead JF, Sweny P. Acute tubular necrosis due to rhabdomyolysis and pancreatitis associated with *Salmonella enteritidis* food poisoning [letter]. *Nephrol Dial Transplant* 1993, 8:672-3.
15. Sion ML, Hatzitolios A, Toulis E, Kounanis A, Prokopidis D. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with *Salmonella enteritidis* bacteremia [letter]. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13:532.
16. Lagarde C, Peyronnet P, Denis F, Benzakour M, Leroux-Robert C. *Salmonella bonariensis* salmonellosis, rhabdomyolysis and acute renal failure. *Nephron* 1989, 53:179-80.

Αλληλογραφία:

Κ. Αποστολίδου  
Μ. Φωτίου 2  
50100 – Κοζάνη

Corresponding author:

K. Apostolidou  
2, M. Photiou Str.  
501 00 – Kozani,  
Greece

## Αγγειοϊδημα γλώσσας οφειλόμενο σε λήψη αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου

Ε. Φουντουλάκης<sup>1</sup>, Δ. Κυρμιζάκης<sup>1</sup>, Χ. Παπαδάκης<sup>2</sup>,  
Γ. Περογαμβράκης<sup>1</sup>, Ε. Καρακώστας<sup>1</sup>, Ι. Σκουλάς<sup>1</sup>, Ζ. Αμανάκης<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ΩΡΛ Κλινική, «Βενιζέλειο – Πανάνειο» Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

<sup>2</sup> ΩΡΛ Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου

**Περίληψη.** Το επίκτητο αγγειοϊδημα το οφειλόμενο σε χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA) είναι μια σπάνια, άλλα διαρκώς αυξανόμενη σε συχνότητα επιπλοκή, λόγω της μεγάλης διάδοσης των παραπάνω φαρμάκων για την αντιμετώπιση της υπέρτασης και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Άλλοι τύποι αγγειοϊδήματος, όπως το κληρονομικό το οποίο οφείλεται στην ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία του αναστολέα της C1 εστεράσης και το αλλεργικό, θα πρέπει να συμπερι-

λαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση. Το αγγειοϊδημα είναι μια δυνητικά επικίνδυνη για τη ζωή κατάσταση, όταν εντοπίζεται στην ανώτερη αναπνευστική οδό. Τους τελευταίους έξι μήνες αντιμετωπίσαμε επιτυχώς δύο ασθενείς με επανειλημμένα επεισόδια αγγειοϊδήματος γλώσσας. Με την ευκαιρία αυτή, γίνεται ανασκόπηση των προβλημάτων στη διάγνωση και την αντιμετώπιση αυτής της επικίνδυνης πάθησης. Ελλην Ιατρ 2000, 66: 295-298.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αγγειοϊδημα είναι μια κατάσταση δυνητικά επικίνδυνη για τη ζωή, η οποία χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη ενός καλά περιγεγραμμένου οιδήματος με σκληρή σύσταση, συχνά δε, συνοδεύεται από ερυθρότητα και μπορεί να εντοπίζεται σε μία ή περισσότερες περιοχές της κεφαλής και του τραχήλου (πρόσωπο, χελμή, γλώσσα, λάρυγγας). Η πρώτη περίπτωση περιγραφέντος αγγειοϊδήματος αποδίδεται στον Quinke (1882).

Το αληρονομικό αγγειοϊδημα είναι μια καλά τεκμηριωμένη νοσολογική οντότητα, που οφείλεται στη μείωση της λειτουργικότητας ή της παραγωγής του αναστολέα της C1 εστεράσης<sup>1</sup>. Το επίκτητο αγγειοϊδημα μπορεί να οφείλεται σε μία πλειάδα αιτίων από τα οποία, η χρήση φαρμάκων που αναστέλλουν το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης I σε II θεωρείται το συχνότερο (35% του επίκτητου αγγειοϊδήματος οφείλεται στα παραπάνω φάρμακα)<sup>2</sup>.

Από τα μέσα της δεκαετίας του 1980 όλο και

περισσότερο οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA) χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της υπέρτασης και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας<sup>3</sup>. Αυτό αποτέλεσε αιτία αύξησης της συχνότητας του αγγειοϊδήματος και αναμένεται ότι στο μέλλον ανάλογα περιστατικά θα αυξηθούν ακόμα περισσότερο, δεδομένου ότι τα φάρμακα αυτά, γενικά έχουν χαμηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών και ικανοποιητική δραστικότητα<sup>4</sup>. Επίσης η αύξηση του μέσου όρου ζωής και του ποσοστού των υπερηλίκων στις δυτικές κοινωνίες και κατά συνέπεια και η αύξηση του αριθμού των υπερτασικών καθώς και των αιτίων που πάσχουν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, θεωρείται ένας ακόμη λόγος συχνότερης χρήσης των α-MEA, άρα και αυξημένης συχνότητας περιστατικών αγγειοϊδήματος.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Περίπτωση 1: Γυναίκα 68 ετών και βάρους 75 κιλών, προσήλθε εκτάκτως στα εξωτερικά ιατρεία, λόγω έντονου οιδήμα-

τος γλώσσας η οποία προέβαλλε εκτός του στόματος. Αναπνευστική δυσχέρεια δεν αναφέρθηκε. Κατά την ΩΡΛ εξέταση διαπιστώθηκε μεγάλη ανώδυνη και συμμετρική διόγκωση της γλώσσας. Η επισκόπηση του υποφάρυγγα και του λάρυγγα ήταν αδύνατη λόγω του προαναφερομένου οιδήματος. Η ακοδόση του τραχήλου ήταν αρνητική για συριγμό και η πλάγια ακτινογραφία μαλακών μορίων τραχήλου δεν έδειχνε πρόβλημα βιατότητας του ανώτερου αναπνευστικού.

Η αρτηριακή πίεση της ασθενούς ήταν 140/80 mmHg και οι σφύξεις της 78/min. Η ασθενής αμέσως αντιμετωπίσθηκε με χορήγηση υποδορίων αδρεναλίνης 0,4 mg και επανάληψη της ίδιας δόσης μετά από 20 λεπτά. Η ασθενής ανέχθηκε τη χορήγηση αδρεναλίνης χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα. Επίσης χορηγήθηκε δεξαμεθαζόνη 16 mg ενδοφλεβίως.

Από τη λεπτομερή λήψη του ιστορικού, διαπιστώθηκε ότι η ασθενής παρουσίασε 4 επεισόδια οιδήματος το τελευταίο εξάμηνο, ελαφρότερα του παρόντος (δύο στα χειλί και δύο στη γλώσσα), τα οποία αντιμετωπίσθηκαν στο Κέντρο Υγείας της περιοχής της. Από επταμήνους η ασθενής είχε αρχίσει να λαμβάνει καπτοπρόλη 25 mg x 3 λόγω αρτηριακής υπέρτασης. Ένα μήνα μετά εμφάνισε το πρώτο επεισόδιο οιδήματος. Πριν από τη λήψη καπτοπρόλης η ασθενής δεν ανέφερε ανάλογο πρόβλημα. Από το υπόλοιπο ιστορικό δεν αναφέρθηκε αποτίπη, ούτε λήψη άλλων φαρμάκων, πλην μη τακτικής χορήσης καλοιτονίνης ενδορρινικά, λόγω οστεοπόρωσης (το τελευταίο εξάμηνο δεν αναφέρθηκε χορήση αυτής).

Διακόπτηκε η λήψη καπτοπρόλης. Η χορήγηση των κορικοτεροειδών συνεχίστηκε για 6 ημέρες, αρχικά ενδοφλέβια και μετά από το στόμα, με σταδιακά μειούμενη δόση. Μετά από 4 ώρες παρατηρήθηκε ύφεση του οιδήματος και μετά από 36 ώρες πλήρης εξάλειψη αυτού. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της ασθενούς, η λήψη ανά τρίωρο της αρτηριακής πίεσης έδειξε διακυμάνσεις σε ανεκτά επίπεδα (συστολική <165mmHg και διαστολική <95mmHg), έτσι δεν χρειάστηκε φαρμακευτική παρέμβαση ενδονοσοκομειακά.

Η ασθενής μετά από 6 ημέρες εξήλθε από την Κλινική με γραπτές οδηγίες για αποφυγή λήψης αναλόγων φαρμάκων (α-MEA). Η αντιπερτασική της αγωγή άλλαξε σε συνενόηση με τον καρδιολόγο της σε συνδυασμό β-blocker με διουρητικό.

**Περίπτωση 2η:** Άνδρας 76 ετών και βάρους 84 κιλών διακομίστηκε στην ΩΡΛ κλινική από άλλο Νομαρχιακό Νοσοκομείο εξαιτίας εντόνου οιδήματος γλώσσας. Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε σοβαρού βαθμού οιδήμα γλώσσας που προκαλούσε μερική απόφραξη του ανώτερου αναπνευστικού με αποτέλεσμα ήπια αναπνευστική δυσχέρεια. Από την έμμεση λαρυγγοσκόπηση που ήταν δυσχερής, δεν διαπιστώθηκε επέκταση του οιδήματος στο λάρυγγα. Ο ασθενής εμφάνισε ελαφριά ταχύπνοια (17 αναπνοές/min), αρτηριακή πίεση 150/85 mmHg και σφύξεις 85/min. Τα αέρια του αίματος ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα.

Ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με μεθυλπρεδνιζολόνη 125 mg x 2 (πρωί-μεσημέρι) και του έγινε υποδορία αδρεναλίνη 0,4 mg εφάπαξ. Ο ασθενής ανέχτηκε τη χορήγηση αυτής χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα.

Από το ιστορικό του ασθενή, διαπιστώθηκε ότι αυτό το επεισόδιο ήταν το τρίτο σε διάστημα 7 μηνών και το οίδημα εντοπίζοταν πάντοτε στη γλώσσα. Τα δύο προηγούμενα περιστατικά έχαν αντιμετωπισθεί σε άλλα Νοσοκομεία και ήταν ηπιότερα. Το πρώτο επεισόδιο οιδήματος παρουσιάσθηκε 40

μέρες μετά την από οκταμήνου έναρξη λήψης λισινοπρόΠης 20 mg x 1 λόγω υπέρτασης. Από το υπόλοιπο ιστορικό δεν αναφέρθηκε αποτίπη, ούτε λήψη άλλων φαρμάκων.

Διακόπτηκε η χορήγηση λισινοπρόΠης και η αγωγή με τα κορικοτεροειδή συνεχίσθηκε με συνεχώς μειούμενη δόση επί 7 ημέρες, ενδοφλεβίως αρχικά και μετά από το στόμα. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας γινόταν τακτική παρακολούθηση των ζωτικών σημείων του αισθενούς, χωρίς να καταστεί απαραίτητη η ενδονοσοκομειακή χορήγηση αντιυπερτασικών. Ο αισθενής εξήλθε την πέμπτη μέρα μετά από πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων με γραπτές οδηγίες για αποφυγή λήψης α-MEA και σύσταση για παρακολούθηση της αρτηριακής πιέσεως του από τον Παθολόγο του.

Σε κανέναν από τους δύο παραπάνω αισθενείς δεν συνέτρεχε λόγος διασωλήνωσης ή τραχειοτομής. Οι αισθενείς τέθηκαν σε τακτική παρακολούθηση (ανά μήνα) και επί πέντε μήνες ήταν ελεύθεροι ανάλογων προβλημάτων.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA) είναι φάρμακα που χορηγούνται ευρύτατα για τη θεραπεία της υπέρτασης και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των α-MEA είναι η υπόταση (ιδίως μετά την πρώτη δόση), η νεφρική δυσλειτουργία, η υπεροκαλιαιμία και ο ξηρός βήχας. Σπανιότερα, είναι δυνατόν να εμφανιστούν αγγειοϊδήμα (0,1%-0,2%), ηπατοτοξικότητα, δερματικά εξανθήματα, δυσγευσία και ανωμαλίες του εμβρύου επί χορηγήσεως κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης<sup>4</sup>.

Περιγράφονται αρκετά αίτια αγγειοϊδήματος. Αυτά ταξινομούνται σε συγγενή και επίκτητα (**Πίν. 1**)<sup>5</sup>. Στην καθημέρα πράξη η συχνότερη αιτία επίκτητου αγγειοϊδήματος είναι η χορήση των α-MEA. Το αγγειοϊδήμα μετά από θεραπεία με α-MEA φαίνεται να οφείλεται περισσότερο σε βιοχημικούς παρά σε ανοσολογικούς παράγοντες.

Το μετατρεπτικό ενζύμο παράγεται στους πνεύμονες και είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης I σε αγγειοτενσίνη II, ενός ισχυρού αγγειοσπαστικού παράγοντα. Το μετατρεπτικό ενζύμο το οποίο είναι γνωστό και ως κινινάση II είναι υπεύθυνο και για το μεταβολισμό της βραδυκινίνης (ενός ισχυρού αγγειοδιασταλτικού παράγοντα). Η χορήση των α-MEA οδηγεί στην αύξηση των επιπέδων της βραδυκινίνης και την παρατάση της δράσης αυτής, ενώ παράλληλα προκαλεί μείωση των επιπέδων της αγγειοτενσίνης II και της αλδοστερόνης.

Ο συνδυασμός αυτών των μηχανισμών οδηγεί σε τοπική ή γενικευμένη αγγειοδιαστολή με έξοδο ενδοαγγειακών υγρών στους υποδόριους ιστούς,

**Πίνακας 1.** Αίτια αγγειοοιδήματος.

|               |   |
|---------------|---|
| Συγγενή αίτια | a) Ανεπάρκεια του αναστολέα της C1 εστεράσης (85%)<br>β) Δυσλειτουργία του αναστολέα της C1 εστεράσης (15%)   |
| Επίκτητα      | <p>a) Ανεπάρκεια του αναστολέα της C1 εστεράσης</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. B-Cell λέμφωμα</li> <li>2. Νόσοι συνδετικού ιστού</li> <li>3. Ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων έναντι του αναστολέα της C1 εστεράσης</li> </ol> <p>β) Αλλεργική αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I<br/>(Παράσιτα*, προσθετικά τροφών*, φάρμακα, τσιμπήματα εντόμων, εμβόλια απευαισθητοποίησης κ.λ.π.)</p> <p>γ) Χημικοί αποδεσμευτές ισταμίνης (μορφίνη, κωδεΐνη, ιαδιούχα σκιαγραφικά κ.λ.π.)</p> <p>δ) Φυσικά αίτια: Ακραίες θερμοκρασίες, ηλιακή ακτινοβολία</p> <p>ε) Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA)</p> <p>στ) Βρώση διαφόρων τροφών (αυγά, οστρακοειδή, ξηροί καρποί, διάφορα φρούτα)</p> <p>ζ) Μετά από ιώσεις (ηπατίτιδα, λοιμώδης μονοπυρήνωση κ.α.)</p> <p>η) Διάφορα (σπάνια)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Σύνδρομο συστηματικής διαφυγής τριχοειδών (Systemic capillary leak syndrome)</li> <li>2. Μελαγχρωματική κνίδωση</li> </ol> <p>θ) Ιδιοπαθή</p> |

\* Κατά ορισμένους δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένη η σχέση παρασίτων και προσθετικών τροφίμων με το επίκτητο αγγειοοιδήμα

γεγονός το οποίο προκαλεί το ιστικό οίδημα και το αγγειοοιδήμα<sup>6,7</sup>. Μικροσκοπικά η περιοχή του αγγειοοιδήματος χαρακτηρίζεται από διαστολή των αγγείων των υποδόρων ιστών, διάχυτο οίδημα αυτών, καθώς και μέτρια κυτταρική διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα.

Το μεγαλύτερο ποσοστό περιστατικών αγγειοοιδήματος αφορά την κεφαλή και τον τράχηλο<sup>8</sup>. Η συνήθης κλινική εικόνα είναι η εμφάνιση σκληρού περιγεγραμμένου εκτεταμένου οιδήματος, το οποίο εντοπίζεται κυρίως στο πρόσωπο, τα χεῖλα και τη γλώσσα. Συχνά αυτό συνοδεύεται από ερύθημα και μπορεί να εξελιχθεί σε λαρυγγικό οίδημα, απόφραξη της ανώτερης ανατνευστικής οδού και θάνατο. Σπανιότερα το αγγειοοιδήμα εντοπίζεται στα χέρια, τα πόδια και τα κοιλιακά σπλάχνα (μπορεί τότε να εκδηλώνεται σαν κοιλιακό άλγος).

Το σημαντικότερο βήμα για την ορθή διάγνωση του αγγειοοιδήματος από λήψη α-ΜΕΑ είναι η λήψη λεπτομερούς ιστορικού. Επί υποψίας συγγενούς ή αλλεργικού αγγειοοιδήματος η μέτρηση του αναστολέα της C1 εστεράσης, των C4-C9 κλασμάτων του συμπληρώματος, καθώς και η μέτρηση των επιπέδων της ολικής και ειδικών IgE και οι δερματικές δοκιμασίες θα βοηθήσουν στη διαφοροδιάγνωση.

Ο χρόνος εμφανίσεως του αγγειοοιδήματος του οφειλομένου σε λήψη α-ΜΕΑ, μπορεί να απέχει από την πρώτη λήψη των φαρμάκων από λίγες ώρες μέχρι 2 έτη<sup>9</sup>. Η βαρύτητα του αγγειοοιδήματος δεν φαίνεται να σχετίζεται με τη χορηγηθείσα δόση.

Θεραπευτικά, αρχικά πρέπει να γίνεται εξα-

σφάλιση της βαρύτητας της ανώτερης αναπνευστικής οδού. Αυτό ανάλογα με τη βαρύτητα, τα διατιθέμενα μέσα και την υπάρχουσα εμπειρία, μπορεί να γίνει με τη φαρμακοθεραπεία, την απλή διασωλήνωση, τη διασωλήνωση με τη βοήθεια εύκαμπτου βρογχοσκοπίου, την κριοθυρεοειδοτομή και την τραχειοτομή<sup>2</sup>. Στη συνέχεια χορηγούνται O<sub>2</sub>, υποδόρια αδρεναλίνη (0,01 mg/Kg βάρους σώματος, μέχρι 0,5 mg στα άτομα πάνω από 50 Kg, δόση που μπορεί να επαναληφθεί μετά εικοσάλεπτο) και ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή σε μεγάλες δόσεις (συνήθεστερα δίνεται δεξαμεθαζόνη). Ορισμένοι συνιστούν και εισπνοές νεφελοποιημένης ρακεικής επινεφρίνης.

Πρέπει όμως να λαμβάνεται υπόψη ότι αφενός, λόγω του μηχανισμού γενέσεως του επίκτητου αγγειοοιδήματος από α-ΜΕΑ (βιοχημικός και όχι ανοσολογικός), δεν είναι βέβαιη η θεραπευτική δράση της αδρεναλίνης και των κορτικοστεροειδών και αφετέρου, οι ασθενείς με τη νόσο αυτή συχνότατα είναι υπερτασικοί και δυνητικά η χρήση αδρεναλίνης και κορτικοστεροειδών είναι επικίνδυνη. Ως εκ τούτου, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση της αρτηριακής πιέσεως καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Τέλος πρέπει να τονισθεί ότι οι α-ΜΕΑ έχουν συνήθως μεγάλο χρόνο ημιζωής. Έτσι θα πρέπει η χρήση των κορτικοστεροειδών να είναι παρατεταμένη για να μην έχουμε υποτροπή του αγγειοοιδήματος.

Στην καθημέρα πράξη είναι σύνηθες η ορθή δι-

άγνωση του αγγειοοιδήματος από α-MEA να τίθεται μετά από αρκετά επεισόδια. Αίτια αυτού είναι ότι τα ελαφρότερα αρχικά επεισόδια υποεκτιμώνται, ενώ η ενημέρωση των γιατρών (γενικών, καρδιολόγων, παθολόγων, ΩΡΛόγων κ.λ.π.) για αυτή την επιπλοκή δεν είναι η δέουσα. Αποτέλεσμα αυτών είναι ο ασθενής να θεραπεύεται συμπτωματικά, ενώ συνεχίζει να λαμβάνει το υπεύθυνο φάρμακο (σύμφωνα με πρόσφατη εργασία στο 53% των περιπτώσεων το υπεύθυνο φάρμακο συνεχίζεται)<sup>10</sup> και να κινδυνεύει να εμφανίσει νέο βαρύτερο επεισόδιο (δυνητικά θανατηφόρο) ανά πάσα στιγμή<sup>11</sup>. Από την ώρα που τίθεται η διάγνωση ή ακόμα και η υποψία της νόσου, θα πρέπει να διακόπτεται το υπεύθυνο φάρμακο και η υπέρταση ή η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια να θεραπεύονται με εναλλακτικό τρόπο. Πρέπει βέβαια να έχουμε υπόψη μας ότι αγγειοοιδήμα μπορεί να εμφανιστεί και από τη χρήση διουρητικών, ανταγωνιστών ασβεστίου ή β-αναστολέων<sup>12</sup>. Στον ασθενή πρέπει να δίδονται γραπτές οδηγίες για την αποφυγή όλων των φαρμάκων της οικογένειας των α-MEA. Τα παραπάνω αποκτούν ιδιαίτερη βαρύτητα διότι αναμένεται στο μέλλον η χρήση των α-MEA να συνεχίσει να αυξάνεται με γοργούς ρυθμούς.

## ABSTRACT

**Fountoulakis E, Kyrmizakis D, Papadakis Ch, Perogamvrasis G, Karakostas E, Skoulas J, Amanakis Z. Tongue angioedema after long-term use of angiotensin-converting enzyme inhibitors.** Hell latr 2000, 66: 295 - 298.

Angioedema secondary to angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors is rare, but it is a side-effect which is likely to be seen more frequently because these drugs are efficacious and usually well tolerated in the treatment of mild forms of hypertension and congestive cardiac failure. Other types of angioedema like hereditary type, which results from deficiency of C1 esterase inhibitor or allergic angioedema must be included in the differential diagnosis. Angioedema may be life threatening due to the sudden development of edema involving the mucosal and submucosal layers of the upper aerodigestive tract. We managed successfully two patients with se-

vere angioedema of tongue the last six months. The two cases reported illustrate problems both in the diagnosis and management of this dangerous condition.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor C1 esterase. Am J Med 1963, 35: 37-44.
- Megerian CA, Arnold JE, Berger M. Angioedema: 5 Years experience, with a review of the disorder's presentation and treatment. Laryngoscope 1992, 102: 256-60.
- Jett GK. Captopril-induced angioedema. Ann Emerg Med 1984, 13: 489-90.
- Alderman CP. Adverse effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitors. Ann Pharmacother 1996, 30: 55-61.
- Pracy JPM, McGlashan JA, Walsh RM, Gleason MJ. Angioedema secondary to angiotensin-converting inhibitors. J Laryngol Otol 1994, 108: 696-8.
- Suarez M, Ho PW, Johnson, ES. Angioneurotic edema, agranulocytosis and fatal septicemia, following captopril therapy. Am J Med 1986, 81: 336-8.
- Fuller RW, Warren JB, McCusker M. effect of enalapril on the skin response to bradykinin in man. Br J Clin Pharmacol 1987, 23: 88-90.
- Haddad A, Frenkiel S, Small P. angioedema of the head and neck. J Otolaryngol 1985, 14: 14-6.
- Chin HL, Buchan DA. Severe angioedema after long-term use of an angiotensin converting enzyme inhibitor. Ann Int Med 1990, 112: 312-3.
- Gabb GM, Ryan P, Wing LM, Hutchinson KA. Epidemiological study of angioedema and ACE inhibitors. Aust N Z J Med 1996, 26(6):777-82.
- Orfan N, Patterson R, Dykewicz MS. Severe angioedema related to ACE inhibitors in patients with idiopathic angioedema. JAMA 1990, 264: 1287-9.
- Hedner T, Samuelson O, Lindholm L, Andren L, Wilhom B. Precipitation of angioedema by antihypertensives drugs. J Hypertension 1991, 9(suppl): S360-1.

### Αλληλογραφία:

Δ. Κυρμιζάκης  
Παπαναστασίου 25  
71306 – Ηράκλειο

Corresponding author:  
D. Kyrmizakis  
25 Papanastasiou St.  
71306 – Iraklio  
Greece

## Πελλάγρα. Παρουσίαση δύο περιπτώσεων

Γ. Σκαραγκάς, Α. Κυρκούδης, Κ. Μάϊνας, Α. Στεφανής,  
Ο. Κουτσογιάννης, Ν. Παπάζογλου

Β' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκη  
Παθολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο Κομοτηνής

**Περιληψη.** Περιγράφονται δύο περιπτώσεις πελλάγρας λόγω της σπανιότητας και της εκπαίδευτικής τους σημασίας. Η διάγνωση τέθηκε από το ιστορικό και την κλινική εικόνα. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αγωγή με δισκία νικοτινικού οξέος με αποτέλεσμα την πλήρη ίαση. Το ενδιαφέρον των δύο περιπτώσε-

ων πελλάγρας εστιάζεται στο γεγονός ότι παρά την σπανιότητα, υπάρχουν κατηγορίες ατόμων όπως οι αλκοολικοί αλλά και άλλα μονομερώς σιτιζόμενα άτομα που είναι δυνατόν να εμφανίζουν την κλινική εικόνα της πελλάγρας.

Ελλην Ιατρ 2000, 66: 299-301.

Η πελλάγρα οφείλεται σε κυππαρική έλλειψη νιασίνης (βιταμίνης B3) ως αποτέλεσμα ανεπαρκούς προσληψης με τις τροφές νιασίνης και τρυπτοφάνης. Σε ανεπτυγμένες χώρες σπάνια εμφανίζεται, κυρίως μεταξύ των ατόμων με ανεπαρκές διαιτολόγιο όπως είναι οι χρόνιοι αλκοολικοί και ασθενείς με νοσήματα του γαστρενετερικού συστήματος και με βαρειές ψυχικές διαταραχές. Πολύ σπάνιες περιπτώσεις πελλάγρας εμφανίζονται στο καρκινοειδές σύνδρομο και στο σύνδρομο Hartnup. Θεραπεία με ισονιαζίδη η οποία ανταγωνίζεται τη νιασίνη έχοντας βιοχημική ομοιότητα, όπως επίσης θεραπεία με 6-μερκαπτοπουρίνη και 5-φθοριοουρακύλη, μπορεί να προκαλέσει πελλάγρα<sup>1,2</sup>.

Η νιασίνη είναι υδατοδιαλυτή βιταμίνη και in vivo μετατρέπεται σε νιασιμίδη απαραίτητο συστατικό των συνενζύμων I(NAD) και II(NADP) τα οποία είναι δότες πρωτονίων ή δέκτες ιόντων υδρογόνου σε ένα πολύ μεγάλο φάσμα βιοχημικών αντιδράσεων. Εμπλέκονται σε περισσότερες από 50 διαφορετικές μεταβολικές αντιδράσεις που παίζουν ρόλο κλειδιού στην γλυκογονόλυση, τον μεταβολισμό των λιπιδίων, στην απαμίνωση αμινοξέων, στο σχηματισμό των ερυθροκυττάρων και των στεροειδών και σε οξειδοαναγωγικές διαδικασίες των ιστών. Η νιασίνη προκαλεί περιφερική αγγειοδιαστολή, απελευθέρωση ισταμίνης σε

μεγάλες δε δόσεις μειώνει την έκκριση του ουρικού οξέος και επιδεινώνει την ανοχή στη γλυκόζη. Η τρυπτοφάνη αποτελεί ένα απαραίτητο αμινοξύ το οποίο μετατρέπεται σε νιασίνη. Το μισό της ποσότητας της νιασίνης του σώματος προέρχεται από τις τροφές ενώ το υπόλοιπο μισό από τη μετατροπή της τρυπτοφάνης σε νιασίνη.

Η σπανιότητα της νόσου καθώς και η εκπαιδευτική σημασία αποτέλεσαν τον σκοπό της δημοσίευσης των δύο περιπτώσεων πελλάγρας που είχαμε την ευκαιρία να νοσηλεύσουμε και να θεραπεύσουμε στην κλινική μας.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Πρόκειται για δύο ασθενείς που νοσηλεύθηκαν στην κλινική μας των οποίων η διάγνωση τέθηκε από το ιστορικό και την κλινική εικόνα. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αγωγή με δισκία νικοτινικού οξέος με αποτέλεσμα την πλήρη ίαση.

**1η περίπτωση:** πρόκειται για άνδρα 68 ετών μουσουλμάνο στο θρήσκευμα με ιστορικό χρόνιου αλκοολισμού ο οποίος εμφάνισε 10 μήνες πριν από την εισαγωγή του αλλοιώσεις του δέρματος ποικιλής μορφής και εξέλιξης. Η φυσική έξέταση έδειξε ξηρότητα και ρήξεις του δέρματος με σκοτεινέρυθρο χροιά, οδημα, έλκη του δέρματος καλυπτόμενα από εφελκίδες στα άνω και κάτω άκρα και στο πρόσωπο καθώς και ευρήματα από τη γλώσσα (βλεννογόνος εξέρυθρος, επώδυνος, ξηρός και οιδηματώδης) (**Εικ. 1**).

**2η περίπτωση:** Πρόκειται για άνδρα ηλικίας 57 ετών με ιστορικό χρόνιου αλκοολισμού ο οποίος προσήλθε με εικόνα



*Εικ. 1. Άλλοιώσεις δερματικής στην πελλάγρα. (α) πριν από τη θεραπεία, (β) μετά τη θεραπεία.*

ψύχωσης και άλλοιώσεις του δέρματος. Οι άλλοιώσεις του δέρματος περιλαμβαναν ερύθηματάδες, εξάνθημα με απολέπιση, φωτεινασθησία στο πρόσωπο, τον τράχηλο και τα άνω άκρα και με νεκρώσεις στα κάτω άκρα.

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πελλάγρα είναι μία χρόνια νόσος που τυπικά χαρακτηρίζεται από δερματίτιδα, άνοια και διάρροια. Η δερματίτις είναι αμφοτερόπλευρη, συμμετρική και παρουσιάζεται σε θέσεις που εκτίθενται στον ήλιο και είναι αποτέλεσμα φωτεινασθησίας. Οι διανοητικές διαταραχές είναι λιγότερο διακριτές. Προηγούνται κόπωση, αϋπνία και απάθεια και ακολουθούν στη συνέχεια εγκεφαλοπάθεια που χαρακτηρίζεται από σύγχυση, απώλεια της μνήμης και περιστασιακά αληθής ψύχωση. Είναι δυνατόν να υπάρχουν παραισθησίες και πολυνευρίτις ως αποτέλεσμα συνυπάρχουσας έλλειψης και άλλων βιταμινών. Η διάρροια όταν συμβαίνει οφείλεται σε διάχυτη φλεγμονή των βλεννογόνων ενώ είναι δυνατόν να έχουμε και άλλες διαταραχές από τους βλεννογόνους όπως αχλωρυδρία, γλωσσίτιδα, στοματίτιδα και κολπίτιδα.

Τροφές πλούσιες σε νιασίνη είναι οι ξηροί

καρποί, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, το κρέας, τα πουλερικά, τα ψάρια, η ζύμη, τα μανιτάρια, τα ολικά δημητριακά, τα εμπλούτισμένα προϊόντα ψωμιού, τα ξηρά φασόλια και ο αρακάς. Διαιτολόγια φτωχά ή μονομερή που δεν περιέχουν καθόλου από τις αναφερόμενες τροφές είναι δυνατόν να προκαλέσουν έλλειψη νιασίνης και κλινική εκδήλωση πελλάγρας.

Τα συνένζυμα I και II συμμετέχουν σε αντιδράσεις οξειδοαναγωγής. Η τρυπτοφάνη μετατρέπεται σε νιασίνη *in vivo* με μία αναλογία 60mg τρυπτοφάνης προς 1mg νιασίνης. Η μεταβολική αυτή οδός της μετατροπής απαιτεί θειαμίνη, οιβοφλαβίνη, πυριδοξίνη και ψευδάργυρο και επιτελείται στη επιδερμίδα και άλλους ιστούς. Η έλλειψη πυριδοξίνης (βιταμίνης  $B_6$ ) επομένως μπορεί να προκαλέσει έλλειψη νιακοτινικού οξέος<sup>3</sup>.

Η έλλειψη νιασίνης είναι από τις συχνότερες έλλειψεις βιταμινών στους ηλικιωμένους και συμβαίνει και σε ορισμένες καταστάσεις όπως ο αλκοολισμός, η νευρογενής ανορεξία, μετεγχειρητικά και ανάμεσα σε φανατικούς της διατροφής ειδικά όταν αυτοί αποφεύγουν ζωϊκές πρωτεΐνες και τρώνε πολύ λίγα πράσινα λαχανικά όπως επίσης και ως επιπλοκή της νόσου του Crohn.

Η πελλάγρα συχνά συμβαίνει σε αγροτικές περιοχές μεταξύ φτωχών που τρώνε τροφές πλούσιες σε αλεύρι από καλαμπόκι και φτωχές σε ζωϊκές πρωτεΐνες, φρούτα και λαχανικά.

Η έλλειψη τρυπτοφάνης επίσης οδηγεί σε πελλάγρα. Έτσι στη νόσο Hartnup η οποία χαρακτηρίζεται από μία διαταραχή με αυτοσωματικό υπολοιπόμενο χαρακτήρα, η τρυπτοφάνη δεν απορροφάται από τον γαστρεντερικό σωλήνα εξ αιτίας μιας διαταραχής στη μεταφορά μιας ομάδας μονοάμινο-μονοκαρβοξυλικών οξέων<sup>4</sup>. Στο καρκινοειδές σύνδρομο η τρυπτοφάνη παρακάμπτεται προς σχηματισμό σεροτονίνης μέσω της οδού της 5-υδροξυϋνδόλης. Έχει επίσης περιγραφεί σε νόσο του Crohn<sup>5-7</sup>.

Έξανθημα όμοιο με της πελλάγρας μπορεί να προκαλέσουν διάφορα φάρμακα όπως η ισονιαζίδη<sup>8</sup>, η 6-μεροκαπτοπουρίνη, η 5-φλουοροακαλήλη<sup>9</sup>, οι σουλφοναμίδες, τα αντικαταθλιπτικά και τα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Ιδρυματοποιημένοι ασθενείς που δεν εκτίθενται στο ηλιακό φως μπορεί να μη εκδηλώσουν την έλλειψη του νιακοτινικού οξέος με ευρήματα από το δέρμα. Ανεξήγητες δύμως διαταραχές από την εγκεφαλική λειτουργία θα πρέπει να προκαλούν υποψία για έλλειψη νιασίνης<sup>3</sup>.

Ο αραβόσιτος και τα προϊόντα του που θεω-

ρούνται φτωχά σε νιασίνη είναι πλούσια σε λευκίνη, ένα αμινοξύ το οποίο ενοχοποιείται για την εμφάνιση της πελλάγρας αφού θεωρείται ότι μεταβάλλει τον μεταβολισμό της τρυπτοφάνης<sup>3,10</sup>. Εμφάνιση πελλάγρας αναφέρθηκε να σχετίζεται με αμιλοείδωση δευτεροπαθή σε πολλαπλούν μυέλωμα<sup>11</sup>.

Καθώς δεν υπάρχουν βιοχημικές δοκιμασίες που θα θέσουν τη διάγνωση, αυτή βασίζεται στη κλινική εικόνα που θα δημιουργήσει την υποψία για την νόσο και βέβαια στην απάντηση μετά από θεραπεία υποκατάστασης<sup>12</sup>. Η νιασίνη χρονιγείται σε μικρές δόσεις (10 mg ημερησίως) ενώ μεγαλύτερες δόσεις (40-200mg ημερησίως) δυνατόν να απαιτούνται στο καρκινοειδές σύνδρομο και στη νόσο Hartnup.

Οι δικοί μας ασθενείς προέρχονταν από αγροτικό πληθυσμό, ήταν ολκοολικοί, φτωχά διαιτώμενοι και με πλήρη εκδήλωση της νόσου από το δέρμα, ενώ ο ένας είχε και ψυχικές διαταραχές. Δεν είχαν ιστορικό λήψης φαρμάκων που ενέχονται στην εμφάνιση της πελλάγρας.

Σήμερα πλέον η πελλάγρα θεωρείται σπάνια νόσος. Στη Δερματολογική κλινική του Α.Π.Θ. κατά την τριετία 1974-1976 νοσηλεύθηκαν 31 ασθενείς<sup>13</sup>.

Από την εποχή που η νόσος πρωτοαναγνωρίσθηκε, μόλις το 1735, ημερομηνία που ο Dr Joseph Goldberger ανακάλυψε το αύτιο της πελλάγρας και την μελέτησε<sup>13</sup>, η πελλάγρα έπεσε στο μύθο και τις δοξασίες που ήθελαν να την συσχετίζουν με τους βρυκόλακες και τα βαμπίρος<sup>15</sup>. Χαρακτηριστικό δε είναι ότι η λέξη βαμπίρ πρωτοεμφανίσθηκε στο λεξικό της Οξφόρδης το 1734, ένα χρόνο μετά από την εμφάνιση της πελλάγρας στην Ισπανία<sup>15</sup>. Σήμερα η νόσος έγινε σπάνια.

## ABSTRACT

*Skaragkas G, Kirkoudis A, Mainas K, Stefanis A, Koutsoyiannis O, Papazoglou N. Pellagra: report of two cases. Hell Iatr 2000, 66: 299 - 301.*

We report two cases with clinical features of pellagra. Their symptoms improved rapidly on taking oral nicotinic acid. The importance of these cases is based on the fact that in spite of the low incidence there are groups of people such as alcoholics or partially fed people prone to display pellagra.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Findlay GH. Pellagra, Kwashiorkor and sun exposure. Br J Dermatol 1965, 77: 666-7.
- Stratigos JD, Katsambas AD. Pellagra: a still existing disease. Br J Dermatol 1977, 96: 99-106.
- Ryan AS, Goldsmith LA. Nutrition and the skin. Clinics in Dermatology 1966, 14: 389-406.
- Oakley WJ. Hartnup disease presenting in an adult. Clinical and Experimental Dermatology 1994, 19: 497-8.
- Abu-Qurshin R, Naschitz JE, Zuckermann E et al. Crohn's disease associated with pellagra and increased excretion of 5-hydroxyindollilliacetic acid. Am J Med Sci 1997, 313: 111-3.
- Zaki I, Millard L. Pellagra complicating Crohn's disease. Postgrad Med J 1995, 71: 496-7.
- Lifshitz AY, Stern F, Kaplan B et al. Pellagra complicating Crohn's disease. J Am Acad Dermatol 1992, 227: 620.
- Ishi N, Nishihara Y. Pellagra encephalopathy among tuberculous patients: its relation to isoniazide therapy. J Neurol, Neurosurg, Psych 1986, 48: 628-34.
- Stevens HP, Ostlere LS, Bergent RH et al. Pellagra secondary to 5-fluoracil. Br J Dermatol 1993, 128: 578-80.
- Bender DA. Effects of dietary excess of leucine on the metabolism of tryptophan in the rat: a mechanism for the pellagrenic action of leucine. Brit J Nutr 1983, 50: 25-32.
- Itami A, Ando J, Kukita A, Nagai K. Pellagra associated with amyloidosis secondary to multiple myeloma. Br J Dermatol 1997, 137: 829.
- Wilson JD. Vitamin deficiency and excess. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 11th edition 1988, 1: 410-2.
- Kavváthης K. Πελλάγρα. Στο: Δερματολογία, Αφροδιτολογία. Θεσσαλονίκη 1975, 835-8.
- Goldberger J, Wheeler GA. The experimental production of pellagra in human subjects by means of diet. Washington: Government Printing Office Hygienic Laboratory Bulletin, 1920.
- Hampf JS, Hampf WS. Pellagra and the origin of myth evidence from European literature and folklore. J R Soc Med 1997, 90: 636-9.

## Αλληλογραφία:

Γ. Σκαραγκάς  
Ν. Τύπα 7  
546 46 - Θεσσαλονίκη

## Corresponding author:

G. Skaragkas  
7 N.Typa Str.  
546 46 - Thessaloniki  
Greece

## Ειλεοληκυθορωκτική αναστόμωση: επηρεάζει την κύηση και τον τοκετό και επηρεάζεται η λειτουργία της από την κύηση και τον τοκετό;

B. Νάτσικας<sup>1</sup>, X. Σέμογλου<sup>1</sup>, I. Τζαφέτας<sup>2</sup>, B. Δαλαΐνας<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Α' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

<sup>2</sup> Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Γυναίκες με ελκώδη κολίτιδα και οικογενειακή πολυποδίαση διατηρούν φυσιολογική σχεδόν γονιμότητα και ικανότητα κύησης και τοκετού, λειτουργίες που πιθανόν να διαταραχθούν μετά από ολική ορθοκολεκτομή και ειλεοληκυθορωκτική αναστόμωση (ΟΚΕΛΠΑ). Στην παρούσα εργασία εκτίθεται η εμπειρία από την επιδραση της ΟΚΕΛΠΑ στη γονιμότητα, την κύηση και τον τοκετό αλλά και από την επιδραση αυτών στην ειλεοληκυθική λειτουργία σε δύο γυναίκες. Μετά την ΟΚΕΛΠΑ 2 γυναίκες, 24 και 26 χρόνων, κυοφόρησαν μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση και απέκτησαν 3 παιδιά (μια δίδυμη

κύηση) με διακολπικό τοκετό. Κύηση και τοκετός επηρέασαν προσωρινά την ειλεοληκυθική λειτουργία στο τρίτο τρίμηνο της κύησης και 4 επί μήνες μετά τον τοκετό). Η ΟΚΕΛΠΑ επέφερε υπογονιμότητα και στις δύο ασθενείς αλλά δεν επηρέασε την κύηση και τον τοκετό. Από την μικρή αυτή εμπειρία και την αναδίφορη της προστής βιβλιογραφίας συνάγεται ότι η ΟΚΕΛΠΑ επιφέρει υπογονιμότητα στις γυναίκες ενώ η κύηση και ο τοκετός είναι ασφαλείς και δεν επηρεάζουν σημαντικά και μόνιμα την ειλεοληκυθική λειτουργία.

Ελλην Ιατρ 2000, 66: 302 - 305.

Πολλές γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που έχουν υποβληθεί σε ολική ορθοκολεκτομή με ειλεορωκτική αναστόμωση (ΟΚΕΛΠΑ) διερωτώνται αν είναι ικανές να αποκτήσουν παιδιά με ασφάλεια για τις ίδιες και τα παιδιά. Ανησυχούν επίσης οι κυοφορούσες – αλλά και οι μαιευτήρες – μήπως η κύηση και ο τοκετός επηρεάσουν δυσμενώς μόνιμα την ειλεοληκυθική λειτουργία. Προηγουμένες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η ελκώδης κολίτιδα δεν επηρεάζει την γονιμότητα<sup>1-3</sup>, ενώ η πρωκτοκολεκτομή με ειλεοστομία ελαττώνει την γονιμότητα<sup>4</sup>. Η ΟΚΕΛΠΑ διατηρούσα τη φυσιολογική οδό αφόρδευσης, έχει καταστεί θεραπεία εκλογής, λίαν ελκυστική στους νέους ιδίως ασθενείς, αλλά η επίδρασή της στην αναπαραγωγική λειτουργία ιδίως των γυναικών δεν είναι ακόμα πολύ γνωστή<sup>5</sup>. Πρόσφατες εργασίες<sup>5-9</sup> βεβαιώνουν ότι η

κύηση και ο τοκετός περιστούνται με ασφάλεια μετά από ειλεορωκτική αναστόμωση, αλλά η γονιμότητα μάλλον διαταράσσεται<sup>10,11</sup>, αν και απουσιάζουν σταθερές πληροφορίες για τη διαταραχή αυτή<sup>5,11</sup>.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

**Πρώτη ασθενής.** Γυναίκα 24 χρόνων, ιδιωτική υπάλληλος, υποβλήθηκε αρχικά (στο Λονδίνο) επειγόντως σε υφολική κολεκτομή τύπου Hartmann λόγω τοξικού μεγακάλου σε έδαφος ελκώδους πανκολίτιδας διάρκειας 4 χρόνων. Μετά ένα χρόνο υποβλήθηκε (Α' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ) σε συμπληρωματική ορθεκτομή, ορθορωκτική βλεννογονεκτομή, κατάρρηση της ειλεοστομίας και ειλεορωκτική αναστόμωση με παρεμβολή ισοπερισταλτικής διελικικής ειλεοληκύθου (Η). Η μετεγχειρητική λειτουργία της ειλεοληκύθου ήταν καλή με 5-6 κενώσεις χωρίς ακράτεια. Τέσσερα χρόνια μετά την ΟΚΕΛΠΑ συνέλαβε με

εξωσωματική γονιμοποίηση, αφού η διενεργηθείσα υστεροσάλπιγγογραφία έδειξε απόφραξη των σάλπιγγων.

Η κύηση ήταν άνευ επιπλοκών και δεν επηρέασε την ληκυθική λειτουργία κατά τα δύο πρώτα τρίμηνα. Στο τρίτο τρίμηνο αυξήθηκε η συχνότητα των κενώσεων (Πίν. 1) σε 7-8 ημερησίων και εμφανίσθηκαν σποραδικά επεισόδια μικρής νυκτερινής ακράτειας. Την 32η εβδομάδα έτεξε πρόωρα άρρεν νεογνό ελλιποβαρές (1300 g) που αντιμετωπίσθηκε με επιτυχία στη Νεογνολογική Κλινική του ΑΠΘ (Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης). Τρεις μήνες μετά τον τοκετό η ασθενής επανέκτησε την προκυνητική συχνότητα των κενώσεων και την εγκράτεια και εξακολουθεί να είναι σε καλή κατάσταση επί 4 χρόνια.

**Δεύτερη ασθενής.** Γυναίκα 26 χρόνων, ιδιωτική υπάλληλος, υποβλήθηκε αρχικά στο Λονδίνο επειγόντως σε υφολική κολεκτομή τύπου Hartmann λόγω τοξικού μεγακόλου σε έδαφος ελκάδους πανκολίτιδας. Ένα χρόνο αργότερα υποβλήθηκε (Α' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ) σε συμπληρωματική ορθεκτομή, ορθοπρωκτική βλεννογονεκτομή, κατάρργηση της ειλεοστομίας και ειλεοπρωκτική αναστόμωση με παρεμβολή διελικικής ισοανισοπερισταλτικής ειλεοληκύθου (J). Η λειτουργική έκβαση ήταν καλή, με 5-6 κενώσεις στο 24ωρο και μικρή σποραδική (1-2 επεισόδια την εβδομάδα) νυκτερινή ακράτεια. Λόγω υπογονιμότητας (υστεροσαλπυγογραφία με κλειστές σάλπιγγες) υποβλήθηκε σε επιτυχή εξωσωματική γονιμοποίηση με δίδυμη κύηση, η οποία ήταν άνευ επιπλοκών εκτός από δύο επεισόδια ήπιας ληκυθίτιδας κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο που αντιμετωπίσθηκαν με χορήγηση αμπικυλλίνης. Κατά το τρίτο τρίμηνο επίλθε αύξηση της συχνότητας των κενώσεων και της ακράτειας (Πίν. 1) που αντιμετωπίσθηκαν με σκευάσματα ψύλλιου. Την 34η εβδομάδα έτεξε διακολυπάρα πρόωρα δύο νεογνά, το ένα εκ των οποίων δεν επέζησε λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας. Το άλλο, ελλιποβαρές (1200 gr), αντιμετωπίσθηκε επιτυχώς στη Νεογνολογική Κλινική (Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης). Τέσσερις μήνες μετά τον τοκετό η ασθενής επανέκτησε την προκυνητική λειτουργία της ληκύθου.

**Πίνακας 1.** Λειτουργία της ειλεοληκυθοπρωκτικής αναστόμωσης πριν, κατά και μετά την κύηση-τοκετό, στις 2 γυναίκες της μελέτης

| Παράμετροι                        | Ασθενής 1η |                                  |                       |                 | Ασθενής 2η |                                  |                       |                 |
|-----------------------------------|------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------|------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------|
|                                   | Πριν       | Κατά<br>(3 <sup>ο</sup> τρίμηνο) | Μέχρι 4<br>μήνες μετά | Μετά 6<br>μήνες | Πριν       | Κατά<br>(3 <sup>ο</sup> τρίμηνο) | Μέχρι 4<br>μήνες μετά | Μετά 6<br>μήνες |
| Κενώσεις<br>ημέρας                | 5,3±0,9    | 7,6±1,2                          | 7,4±1,4               | 5,5±0,7         | 5,6±0,7    | 8,2±2,1                          | 7,9±1,9               | 5,5±0,5         |
| Κενώσεις<br>νύκτας                | 0,4±0,2    | 1,6±1,5                          | 1,5±1,6               | 0,3±0,5         | 1,1±0,6    | 2,5±1,7                          | 2,3±0,8               | 1,2±0,6         |
| Ακράτεια<br>ημέρας<br>(επεισόδια) | 0          | 0                                | 0                     | 0               | 0,6±0,2    | 2,1±0,4                          | 1,8±1,2               | 0,7±0,4         |
| Ακράτεια<br>νύκτας<br>(επεισόδια) | 0,7±0,5    | 2,1±0,7                          | 1,8±0,6               | 0,8±0,2         | 0,2±0,5    | 2,3±9,3                          | 2,1±0,7               | 0,3±0,8         |

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη των απώτερων αποτελεσμάτων της ΟΚΕΛΠΑ έχει επικεντρωθεί κυρίως στη λειτουργία της ειλεοληκύθου ενώ έχει μάλλον υποβαθμισθεί η σπουδαιότητα της γυναικολογικής γενικότερα και αναπαραγωγής ειδικότερα λειτουργίας<sup>5,10</sup>. Η πλειονότητα των ασθενών που υποβάλλονται σε ΟΚΕΛΠΑ ευρίσκεται στην αναπαραγωγική ηλικία. Οι άνδρες ενδιαφέρονται για τη διατήρηση της ικανότητας και της γονιμότητας, που μάλλον δεν επηρεάζονται από την εγχειρόηση όταν εκτελείται σε ειδικά κέντρα από έμπειρους χειρουργούς<sup>5,11</sup>. Οι γυναίκες ανησυχούν για τη μετεγχειρητική τους γονιμότητα, την ασφαλή κύηση και τον ασφαλή τοκετό αλλά επίσης και για την επίδραση της κύησης και του τοκετού στην ειλεοληκυθική λειτουργία.

Η παρούσα εργασία ασφαλώς δεν μπορεί να απαντήσει απόλυτα σε όλα τα ανωτέρω ερωτήματα, παρέχει όμως την απόδειξη ότι η ΟΚΕΛΠΑ δεν επιδρά στην κύηση και στον τοκετό. Επίσης παρέχει δεδομένα ότι η ΟΚΕΛΠΑ επιφέρει υπογονιμότητα. Οι εργασίες για τη γυναικεία υπογονιμότητα είναι μάλλον λίγες και ελάχιστα διευκρινιστικές<sup>5,10,11</sup>, υποδηλώνουν όμως ότι η ΟΚΕΛΠΑ, όπως και οι παλαιότερες εργώδεις εγχειρήσεις στην πυελική περιοχή, ελαττώνουν τη γονιμότητα<sup>11-13</sup>. Μερικοί συγγραφείς θεωρούν τις ανατομικές μετεγχειρητικές μεταβολές στην ελάσσονα πύελο ως αιτία τις υπογονιμότητας<sup>5,10-13</sup>. Σε μια μελέτη<sup>11</sup> η υστεροσαλπυγογραφία ήταν φυσιολογική μόνο σε 11 από 21 γυναίκες<sup>11</sup> και η υπογονιμότητα αποδόθηκε σε αποκλεισμό των σαλπίγγων από συμφύσεις που αναπτύσσονται μετεγχειρητικά στην ελάσσονα πύελο.

Στην ίδια αυτία πρέπει μάλλον να αποδοθεί η υπογονιμότητα των δύο γυναικών της παρούσας εργασίας, οι οποίες υποβλήθηκαν δύο φορές σε μεγάλη εγχείρηση και στις οποίες η υστεροσαλπιγογραφία έδειξε αποκλεισμό των σαλπίγγων.

Έχει διαπιστωθεί ότι η κύηση περιστονεται χωρίς προβλήματα και ο τοκετός είναι ασφαλής<sup>7,8,11,13</sup>. Από μελέτη<sup>9</sup> της επίδρασης της ΟΚΕΛΠΑ στην κύηση και στον τοκετό σε 20 γυναίκες, οι 11 είχαν διακολπικό τοκετό με επισιτομή και οι υπόλοιπες 9 με καισαρική τομή χωρίς μητρική θνητότητα ή νοσηρότητα και μόνο ένα νεογνό κατέληξε από νόσο υάλινης μεμβράνης. Και οι δύο ασθενείς μας έτεξαν με πρώῳ διακολπικό τοκετό.

Ως προς την επίδραση της κύησης και του τοκετού επί της ειλεοληκυθικής λειτουργίας έχει διαπιστωθεί<sup>5-7,9</sup> κάποιος βαθμός επιδείνωσης αυτής με αύξηση της συχνότητας των κενώσεων και σποραδική (1-2 φορές την εβδομάδα) νυκτερινή κυρίως ακράτεια. Πράγματι και οι δύο γυναίκες της παρούσας μελέτης εμφάνισαν αυξημένη συχνότητα κενώσεων και ακράτεια στο τελευταίο τρίμηνο της κύησης που αντιμετωπίσθηκαν με σκευάσματα ψύλλιου με στόχο την αποβολή λιγότερο υδαρών κοπράνων. Η αυξημένη συχνότητα των κενώσεων πρέπει μάλλον να αποδοθεί σε ελάττωση της χωριτικότητας της ειλεοληκύθου από τη διαρκώς διογκούμενη μήτρα μέσα στην πύελο<sup>6</sup>.

Η οδός του τοκετού αποτελεί πεδίο διαμφισβήτησης: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα υπάρχουν τόσο στο διακολπικό τοκετό όσο και στην καισαρική τομή. Ο διακολπικός τοκετός μπορεί να προξενήσει βλάβες στους σφιγκτήρες και στη λήκυθο, ίσως και στο αιδουκό νεύρο<sup>11</sup>, η ανάρρωση όμως είναι ταχύτερη από εκείνη της καισαρικής τομής και απαλλαγμένη από τους κινδύνους της κοιλιακής εγχείρησης. Η διατήρηση της εγκράτειας μετά από διακολπικό τοκετό αποδεικνύει ότι η οδός αυτή είναι εφικτή και ασφαλής, όπως στις δύο περιπτώσεις μας. Η καισαρική τομή δεν είναι πάντοτε αναγκαία και πρέπει να διαφυλάσσεται για περιπτώσεις με οριακή σφιγκτηριακή λειτουργία και για τις γυναίκες με ασθενές περινεύκο σώμα. Πρέπει όμως να τονισθεί, όπως υποστηρίζουν πολλοί<sup>5,6</sup>, ότι η επιλογή αποτελεί ευθύνη κυρίως του μαιευτήρα για καθαρά μαιευτικούς λόγους και δευτερευόντως της επιτόκου.

Συμπτερασματικά η ΟΚΕΛΠΑ φαίνεται ότι επηρεάζει τη γονιμότητα των γυναικών, είναι όμως συμβατή με ασφαλή κύηση και τοκετό, ο τύπος του οποίου δεν επηρεάζει τη ληκυθική λειτουργία. Κύη-

ση και τοκετός δεν επηρεάζουν σημαντικά την ειλεοληκυθο-πρωκτική λειτουργία, εκτός από την αυξημένη συχνότητα των κενώσεων και τη σποραδική ακράτεια κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης, που παρέχονται μετά από 3-4 μήνες από τον τοκετό.

## ABSTRACT

*Natsikas B, Semoglou Ch, Jafetas J, Dalainas B. Ilealpouch-anal anastomosis: The effect of pregnancy and delivery on the pouch and the effect of the pouch on pregnancy and delivery. Hell Latr 2000, 66: 302 - 305.*

Women with ulcerative colitis and familial polyposis have nearly normal fertility with ability to conceive and deliver healthy babies. After total rectocolectomy, rectoanal mucosectomy and ileal-pouch-anal anastomosis, a procedure with multiple manipulations in the pelvis, questions arise with regard to effect of pregnancy and delivery on the pouch and effect of the pouch on pregnancy and delivery. In this work our small experience with two young women, who had undergone this procedure and became postoperatively pregnant, is presented. Both women conceived after extracorporeal fertilization because of postoperative infertility, which might be attributed to the postoperative adhesions in the pelvis. There were in both premature vaginal deliveries with 3 babies (one pregnancy of twins). All babies were born alive but one of the twins died because of respiratory insufficiency. Both women had a minimal and transient deterioration of the ileal pouch-anal function, especially during the third trimester of pregnancy, which resolved 3-4 months after delivery, and may be due to the pelvic location of the ileal pouch where this is more susceptible to pressure exerted on it from the pregnant uterus. This small experience does not resolve all the questions, but suggest that ileal pouch-anal anastomosis is compatible with normal childbearing and does not significantly and permanently interfere with the ilealpouch-anal function.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jarnerot G. Fertility, sterility, and pregnancy in chronic inflammatory bowel disease, Scand J Gastroenterol 1982, 17: 1-4.
2. Korelitz BI. Pregnancy, fertility, and inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1985, 80: 365-70.
3. Korelitz BI. Inflammatory bowel disease in pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 1992, 21: 827-34.

4. Daly DW. The outcome of surgery for ulcerative colitis. Ann R Coll Surg Engl 1968, 42: 38-57.
5. Olsen KO, Joellsson M, Laurberg S, Öresland T. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. Br J Surg 1999, 86: 433-5.
6. Juhasz ES, Fozard B, Dozois RR, Ilstrup DM, Nelson H. Ileal pouch-anal anastomosis function following childbirth. An extended evaluation. Dis Colon Rectum 1995, 38: 159-65.
7. Scott HJ, McLeod RS, Blair J, O'Connor B, Cohen Z. Ileal pouch-anal anastomosis: pregnancy, delivery and pouch function. Int J Colorectal Dis 1996, 11: 84-7.
8. Pezim ME. Successful childbirth after restorative proctocolectomy with pelvic ileal reservoir. Br J Surg 1984, 71: 292.
9. Nelson H, Dozois RR, Kelly KA, Malkasian GD, Wolff BG, Ilstrup DM. The effect of pregnancy and delivery on the ileal pouch-anal anastomosis functions. Dis Colon Rectum 1989, 32: 383-8.
10. Öresland T, Palmblad S, Ellstrom M, Berndtsson I, Crona N, Hulten L. Gynecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. Int J Colectal Dis 1994, 9: 77-81.
11. Counihan TC, Roberts PL, Schoetz-DJ Jr, Coller JA, Murray JJ, Veidenheimer MC. Fertility and sexual and gynecologic function after ileal pouch-anal anastomosis. Dis Colon Rectum 1994, 37: 1126-9.
12. Wiklund M, Jansson I, Asztely M, et al. Gynecological problems related to anatomical changes after conventional proctocolectomy and ileostomy. Int J Colorectal Dis 1990, 5: 49-52.
13. Metcalf A, Dozois RR, Beart-RW Jr, Wolff BG. Pregnancy following ileal pouch anastomosis. Dis Colon Rectum 1985, 28: 859-61.

*Αλληλογραφία:*

B. Νάτσικας  
Αλ. Μιχαηλίδη 1B  
546 40 – Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

V. Natsikas  
1B Al. Mihailidi Str.  
546 40 – Thessaloniki  
Greece