



Ελληνική Ιατρική

Τόμος 67 • Τεύχος 3-4

Μάϊος – Αύγουστος 2001

Περιεχόμενα

<i>Ενημερωτικά άρθρα</i>	117	Ο ρόλος της βιταμίνης C στην προστασία του μυοκαρδίου από τη βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης <i>Π. Κοραντζόπουλος, Δ. Γαλάρης</i>
	122	Η συμβολή της κυτταρογενετικής στη διερεύνηση και την αντιμετώπιση των αιματολογικών κακοηθειών <i>B. Γαρυπίδου</i>
	129	Αλληλεπίδραση του χυμού citrus decumana με φάρμακα: η σημασία της στην ψυχιατρική <i>X. Ανδρέου, A. Καράβατος</i>
	137	Ιατροδικαστική εντομολογία <i>Σ. Σωτηράκη, Δ. Ψαρούλης</i>
<i>Ερευνητικές εργασίες</i>	143	Η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα ως αίτιο πυρετού αγνώστου αιτιολογίας - κλινική εμπειρία <i>A. Ζιάκας, A. Χατζητόλιος, X. Σαββόπουλος, Σ. Ζησένας, M. Μπαλτατζή</i>
	154	Ποιός είναι ο απαραίτητος διαγνωστικός έλεγχος σε ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία; <i>K. Χατζημουρατίδης, A. Μπέκας, B. Τζώρτζης, A. Αποστολίδης Δ. Χατζηχρήστου</i>
	163	Η αντιμετώπιση των εσωτερικών συριγγίων στη νόσο Crohn <i>B. Νάτσικας, I. Μικρού, K. Τρυγόνης, N. Νάτσικας, B. Δαλαΐνας</i>
	167	Βιολογικοί μεταβολικοί δείκτες της δραστηριότητας του μεταφυσιακού χόνδρου κατά την πώρωση κατάγματος σε πειραματόζωα <i>E. Μιόγλου, Z. Ιακωβίδου, A. Παπαβασιλείου, K. Γκούρτσας, O. Αντώνογλου, A. Κώτσης</i>
	173	Μελέτη της επίδρασης της θειοκολχικοσίδης, οφεναδρίνης και φαινυδαμίδολης σε απομονωμένο γαστροκονήμιο μν βατράχου <i>B. Ασημακόπουλος, N. Νικολέττος, E. Κοντολέων-Βακαλοπούλου</i>
<i>Ενδιαφέρονσες περιπτώσεις</i>	179	MRI ευρήματα εγκεφάλου σε μια περίπτωση σποραδικής μορφής σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας του ανθρώπου <i>I. Ηλιόπουλος, E. Πατσούρης, X. Πιπερίδου</i>





- 183 **Παραλυτικός ειλεός και βαριά υπονατριαιμία σε ασθενή με υποθυρεοειδισμό από θυρεοειδίτιδα Hashimoto και συνυπάρχον αδένωμα της υπόφυσης**
A. Χατζητόλιος, X. Σαββόπουλος, Φ. Παπαδιδασκάλον, Φ. Ηλιάδης, X. Μηλόπουλος, Γ. Κατσέας, K. Παπαπολυχρονιάδης, Γ. Ζιάκας
- 190 **Δερματική μουκοδιμύκωση σε ασθενή με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και σακχαρόδη διαβήτη**
P. Νικολαΐδης, M. Αγγελούδη, Π. Κολλάρας, E. Αθανασίου, I. Κωστόπουλος, A. Τσώνα, Σ. Μεταλλίδης, Aχ. Τουρκαντώνης
- 195 **Περίπτωση ανευρύσματος της έσω καρωτίδας**
A. Χατζημπαλόγλου, I. Βελισσάρης, Δ. Καϊτζής, Δ. Κισκίνης, B. Δαλαΐνας
- Ειδικό άρθρο*** 199 **Ελληνική αποστολή στρατιωτικών γιατρών στη Σερβία το 1914**
I. Παναγιωτίδου





Helleniki Iatriki

Volume 67 • No 3-4
May – August 2001

Contents

- Brief reviews* 117 **The role of vitamin C in myocardial protection from ischemia-reperfusion injury**
Korantzopoulos P, Galaris D.
- 122 **Cytogenetics contribution to the investigation and treatment of hematological malignancies**
Garipidou V.
- 129 **Citrus decumana (grapefruit) juice-drug interactions: its importance in psychiatric practice**
Andreou Ch, Karavatos A.
- 137 **Forensic entomology**
Sotiraki S, Psaroulis D.
- Investigative papers* 143 **Infectious endocarditis as a cause of fever of unknown origin-clinical experience**
Ziakas A, Chatzitolios A, Savopoulos Ch, Zisekas S, Baltatzis M.
- 154 **Which is the necessary diagnostic work-up in patients with erectile dysfunction?**
Hatzimouratidis K, Bekas M, Tzortzis V, Apostolidis A, Kalinderis A, Hatzichristou DG.
- 163 **Management of internal fistulas in Crohn's disease**
Natsikas B, Mikrou J, Trigonis K, Natsikas N, Dalainas B.
- 167 **Biological metabolic indices of metaphyseal cartilage activity during fracture healing**
Mioglou E, Iakovidou Z, Papavasiliou A, Gourtsas K, Antonoglou O, Kotsis A.
- 173 **Study of the effects of thiocolchicoside, orphenadrine and phenyramidol in isolated frog gastrocnemius muscle**
Asimakopoulos B, Nikolettos N, Kontoleon-Vakalopoulou E.
- Case reports* 179 **MRI findings in a case of sporadic human spongiform encephalopathy**
Heliotopoulos I, Patsouris E, Piperidou C.





- 183 **Paralytic ileus and severe hyponatremia in a patient with hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis and coexisting pituitary adenoma**
Hatzitolios AI, Savopoulos ChG, Papadidakalou F, Iliadis K, Ziakas GN.
- 190 **Cutaneous mucormycosis in a patient with acute lymphocytic leukemia and diabetes mellitus**
Nikolaidis P, Aggeloudi M, Kollaras P, Athanasiou E, Kostopoulos I, Tsouna A, Metallidis S, Tourkantonis Ach.
- 195 **Extracranial aneurysm of internal carotid artery**
Hadjibaloglou A, Velissaris I, Kaitzis D, Kiskinis D.
- Special article* 199 **The military medical mission sent by Greece to Serbia 1914**
Panayotidou I.



Ο ρόλος της βιταμίνης C στην προστασία του μυοκαρδίου από τη βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης

Παναγιώτης Κοραντζόπουλος, Δημήτριος Γαλάρης

Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
Laboratory of Biological Chemistry, Medical School, University of Ioannina

Περίληψη. Η επαναιμάτωση του ισχαιμούντος μυοκαρδίου αποτελεί μια κλινικώς σημαντική διαδικασία που σχετίζεται με τη θρομβόλυση, την αγγειοπλαστική και την αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Ο όρος «βλάβη επαναιμάτωσης» περιλαμβάνει μια ομάδα διαταραχών, όπως μηχανική δυσλειτουργία («απόπληκτο» μυοκάρδιο), αρρυθμίες και αγγειακήνδιθηλιακή δυσλειτουργία, που εμφανίζονται κατά τη διάρκειά της. Συσσωρευμένες γνώσεις, απόρροια εντατικών ερευνητικών προσπαθειών, αναδεικνύουν το ρόλο του οξειδωτικού stress στη συγκεκριμένη μορφή βλάβης δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στην καρδιοπροστασία μέσω αντιοξειδωτικών παρεμβάσεων. Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ), εξέχον υδατοδιαλυτό αντιοξειδωτικό με κατανομή στον εξωκυττάριο και ενδοκυττάριο χώρο, είναι ικανή να εκκαθαρίζει πλήθος δραστικών μορφών οξυγόνου και άλ-

λων οξειδωτικών. Παρόλο που σε μερικά *in vitro* πειράματα διαφαίνεται πιθανή προοξειδωτική δράση της βιταμίνης C, χορήγηση φαρμακολογικών δόσεων σε *in vivo* μελέτες παρουσιάζει εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας χωρίς εμφάνιση ουσιαστικών παρενεργιών. Αρκετές εργασίες τόσο σε ανθρώπους, όσο και σε πειραματόζωα, καταδεικνύουν την ικανότητά της να μετριάζει τη βλάβη επαναιμάτωσης και να ελαττώνει διάφορους δείκτες οξειδωτικού stress. Παρόλα αυτά, ο ακριβής ρόλος της, μόνη ή σε συνδυασμό με άλλα αντιοξειδωτικά, στις προαναφερθείσες κλινικές καταστάσεις βρίσκεται υπό μελέτη. Καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες στο εγγύς μελλοντικά πιθανόν να επεκτείνουν τις γνώσεις μας και να καθιερώσουν τη χρήση της στα πλαίσια θεραπευτικών πρωτοκόλλων.

Ελλην Ιατρ 2001, 67: 117 - 121

Το σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης στην καρδιά και σε άλλα όργανα αποτελεί μια παθολογική κατάσταση, κατά την οποία, όταν οι ισχαιμούντες ιστοί επαναρρεύουν, εμφανίζονται διαταραχές που επηρεάζουν την ανάκτηση της λειτουργικής ακεραιότητας του οργάνου¹⁻³. Οι επιπτώσεις αυτού του φαινομένου στο μυοκάρδιο φαίνεται ότι έχουν υπολογίσιμη κλινική σημασία, αφού μετά την εφαρμογή μεθόδων επαναιμάτωσης (θρομβόλυση, αγγειοπλαστική, αορτοστεφανιαία παράκαμψη) εμφανίζεται μηχανική δυσλειτουργία λόγω έκπτωσης της συσταλτικότητας γνωστή ως «αποπληξία» (stunning)⁴. Στη βλάβη επαναιμάτωσης εντάσσονται και κακοήθεις αρρυθμίες καθώς

και αγγειακή βλάβη που μπορεί να οδηγήσει στο φαινόμενο «μη επαναρροής» (no reflow) στα μικρά αγγεία^{3,5}. Η ομαλή ροή σ' αυτά έχει εξέχουσα σημασία και ήδη αρκετοί ομιλούν για μετατόπιση και επέκταση της υπόθεσης της «ανοιχτής αρτηρίας» στη μικροκυκλοφορία⁶.

Σημαντικός αριθμός βιβλιογραφικών δεδομένων υποστηρίζει ότι το οξειδωτικό stress, δηλαδή η υπερπαραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, αποτελεί βασικό παθογενετικό μηχανισμό του φαινομένου^{2,7-10}. Οι μηχανισμοί δημιουργίας αυτών των οξειδωτικών παραγόντων είναι πολύπλοκοι και περιλαμβάνουν χυρώς τη συμμετοχή μιτοχονδριακών παραγόντων, τη διέγερση μονοκυττάρων

και ουδετεροφίλων, τη δράση του ενζύμου οξειδάση της ξανθίνης στο ενδοθήλιο, τη δράση της συνθάσης των προσταγλανδινών και ίσως, την απελευθέρωση ιόντων μετάλλων^{2,3}.

Η «αποπληξία» του μυοκαρδίου σχετίζεται με συσσώρευση ασβεστίου (Ca^{+2}) στα κύτταρα, το οποίο μέσω διαφόρων μηχανισμών προκαλεί βλάβη στα μυοϊνίδια^{4,10}. Υπάρχουν μελέτες που συνδέουν αυτή τη συσσώρευση με την υπερπαραγωγή ελεύθερων ριζών, λόγω της ευαισθησίας των αντλιών Ca^{+2} και της $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ ATPάσης στο οξειδωτικό stress¹⁰. Επιπλέον, τα μυοϊνίδια αυτά καθαυτά υφίστανται άμεσες οξειδώσεις, ενώ η δημιουργία εξαιρετικά δραστικών οξειδωτικών, όπως η φερρογλυκή μυοσφαιρίνη (ferryl-myoglobin), πυροδοτεί περαιτέρω βλάβες στα μυοκύτταρα¹¹. Οι προαναφερθείσες ανωμαλίες σε αντλίες ιόντων οδηγούν επιπρόσθετα σε διαταραχές διεγερσιμότητας και αγωγιμότητας προδιαθέτοντας για σοβαρές αρρυθμίες^{2,12,13}. Συν τοις άλλοις, η μικροαγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία κατά την επαναιμάτωση εμποδίζει την ομαλή άρδευση των ιστών λόγω προσκόλλησης και συνάθροισης φλεγμονωδών κυττάρων (ουδετερόφιλα και μυοκύτταρα), τα οποία υπερπαράγουν κυττοκίνες και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου^{7,13}. Οι τελευταίες, προκαλούν υπερούθυμηση (up-regulation) μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM), ενώ κυττοκίνες, όπως ο TNFa, επάγουν την παραγωγή οξειδωτικών δημιουργώντας έτσι ένα φαύλο κύκλο¹⁴. Οι οξειδωτικοί παράγοντες επίσης, ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια διευκολύνοντας τη συσσώρευσή τους στα αγγεία¹⁵.

Για την ενίσχυση των ενδογενών μηχανισμών άμυνας, που σαφώς ανεπαρκούν, αρκετοί αντιοξειδωτικοί παράγοντες έχουν δοκιμασθεί, τις περισσότερες φορές με επιτυχία¹⁶. Πρόσφατες έρευνες τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα ή που υφίστανται καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, δείχνουν σημαντική εξάντληση ενδογενών αντιοξειδωτικών, ανάλογη της σοβαρότητος της ισχαιμίας-επαναιμάτωσης¹⁶⁻¹⁸. Αποκλειστικά κατά την επαναιμάτωση, τα υδρόφιλα αντιοξειδωτικά, βιταμίνη C και γλουταθειόνη (GSH), εξαντλούνται σε μεγάλο βαθμό¹⁶. Τα συγκεκριμένα μόρια συνιστούν την πρώτη γραμμή άμυνας, ενώ λιπόφιλα μόρια, όπως η βιταμίνη E, πιθανόν δρουν σε μετέπειτα στάδιο¹⁶⁻¹⁸. Αυτές οι διαφορές, εξηγούν εν μέρει τα αντικρουόμενα αποτελέσματα που αφορούν τη χορήγηση βιταμίνης E σε διάφορα πειραματικά μοντέλα¹⁹.

Η βιταμίνη C (ασκοδριβικό οξύ) έχει προεξάρχοντα ρόλο στην εκκαθάριση οξειδωτικών παραγόντων, όπως το ανιόν σουπεροξειδίου (O_2^-), η ρίζα υδροξυλίου ($\cdot\text{OH}$), διάφορα λιπιδιακά υπεροξειδία, η φερρογλυκή μυοσφαιρίνη (ferryl-Mb), το υποχλωριάδες οξύ, θειϋλικές ρίζες κ.ά.^{20,21}. Επιπλέον, διευκολύνει την αναγέννηση της βιταμίνης E και της GSH, ανάγοντας οξειδωμένες μορφές αυτών²⁰. Διαφυλάσσει έτσι την οξειδοαναγωγική ισορροπία ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια. Προστατευτικές δράσεις αυτής στο ενδοθήλιο, αποδίδονται στην ικανότητα αναστολής της διέγερσης και προσκόλλησης φλεγμονωδών κυττάρων και αιμοπεταλίων, καθώς και στην αύξηση της βιοδιαθεσμότητας του μονοξειδίου του αζώτου (NO)^{22,23}. Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο συναγωνισμός της αντίδρασης του NO με το O_2^- , με αποτέλεσμα η βιταμίνη C να αποτρέπει το σχηματισμό τοξικών για τα αγγεία μορίων, όπως το υπεροξυνιτρώδες οξύ (ONOO⁻)^{24,25}.

Παρά τη μεγάλη αποδοχή του ασκοδριβικού οξέος ως αντιοξειδωτικού, υπάρχουν μερικές επιφυλάξεις σχετικά με την πιθανότητα προοξειδωτικής δράσης, αφού σε *in vitro* πειράματα και παρουσία ελεύθερων ιόντων μετάλλων (κυρίως Cu^{+2} και Fe^{+2}) σχηματίζονται ρίζες $\cdot\text{OH}$ ²⁰. Η παρουσία τέτοιων ιόντων *in vivo* στην ισχαιμία-επαναιμάτωση, παραμένει μια υπόθεση που δεν έχει άμεσα αποδειχθεί, παρότι εξωγενής χορήγηση δεσμευτών μετάλλων έχει συνήθως ευνοϊκή επίδραση²⁶. Πρόσφατη εργασία που ανασκοπεί μεγάλο αριθμό μελετών σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους, συμπεραίνει ότι η χορήγηση βιταμίνης C έχει εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας και ότι απουσία υπερφόρωσης με τέτοια μετάλλα, η εκδήλωση προοξειδωτικής δράσης είναι απίθανη²⁷.

Χορηγούμενη μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα αντιοξειδωτικά, στα περισσότερα πειραματικά μοντέλα εμφανίζει ευνοϊκή δράση στη βλάβη επαναιμάτωσης, τόσο σε μεμονωμένα καρδιακά κύτταρα, όσο και σε πάλλουσες καρδιές πειραματόζωων^{9,22,28-30}. Ειδικότερα, ελαττώνονται διάφοροι δείκτες της βλάβης, όπως η μηχανική δυσλειτουργία, τα παραπορίοντα λιπιδιακής υπεροξειδώσης, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία κ.ά. Βέβαια πρέπει να τονισθεί πως υπάρχει διχογνωμία και αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με τη μείωση της έκτασης του καρδιακού εμφράκτου³¹.

Απόρροια των ανωτέρω εφαρμογών, ήταν η πραγματοποίηση πειραματικών πρωτοκόλλων και σε ανθρώπους. Ενδοφλέβια χορήγηση βιταμίνης C κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας καρδιοχει-

ρουργικών επεμβάσεων bypass, μειώνει την έκλυση μυοκαρδιακών ενζύμων και λιπιδιακών υπεροξειδίων, ενώ αυξάνει τον καρδιακό δείκτη (cardiac index)³². Αντίθετα, η χορήγηση μίας και μόνο δόσης ενός γραμμαρίου *per os* δώδεκα ώρες προ της επέμβασης, δεν είχε θετικά αποτελέσματα³³. Στη συγκεκριμένη μελέτη είχε γίνει επίσης μακροχρόνια λήψη βιταμίνης Ε και πιθανόν, η μοναδική αυτή δόση βιταμίνης C ήταν ανεπαρκής για να καταστείται προοξειδωτική δράση της πρώτης. Ίσως γι' αυτό το λόγο σε άλλη αντίστοιχη έρευνα, όπου έγινε πιο παρατεταμένη συγχορήγηση των δύο αντιοξειδωτικών μαζί με αλλοπουρινόλη, τα αποτελέσματα ήταν ευεργετικά³⁴.

Όσον αφορά τη χορήγηση βιταμίνης C σε εμφραγματίες, κλινική μελέτη, όπου για την επαναιμάτωση χρησιμοποιήθηκε στρεπτοκινάση, έδειξε μείωση μετεμφραγματικών επιπλοκών, αλλά όχι και της θνησιμότητας³⁵. Σε μια δεύτερη, όπου εφαρμόσθηκε άμεση αγγειοπλαστική (PTCA), η συγκεκριμένη βιταμίνη δεν επηρέασε δείκτες λιπιδιακής υπεροξειδωσης, ενώ κλινικές παραμέτροι δεν εξετάσθηκαν³⁶. Επίσης, ομάδα ερευνητών χρησιμοποιώντας συνδυασμό βιταμινών C και E, λαμβανόμενων *per os* πριν από τη θρομβόλυση και για δεκατέσσερις συναπτές ημέρες, έφερε εις πέρας δύο τυχαιοποιημένες μελέτες από τις οποίες προέκυψαν σημαντικά ευρήματα^{37,38}. Κατά πρώτον, μελετήθηκε επισταμένα η μείωση παραγωγής ελεύθερων ωιζών οξυγόνου (από τα ουδετερόφιλα) και λιπιδιακών υπεροξειδίων και κατά δεύτερον, καταγράφηκε η αναστολή γένεσης όψιμων δυναμικών (late potentials) και εμφάνισης αλλαγών στο ΗΚΓ συγκερασμού σημάτων (signal averaged ECG). Έτσι, επιβεβαιώθηκαν οι πειραματικές ενδείξεις συσχέτισης οξειδωτικού stress και ηλεκτρικής αστάθειας που προδιαθέτει για κακοήθεις αρρυθμίες.

Η βιταμίνη C έχει επίσης δοκιμασθεί σε ασθενείς με στηθαγχή Prinzmetal (κατάσταση σπασμού των στεφανιαίων που ομοιάζει με σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης) βελτιώνοντας ουσιαστικά την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία³⁹. Πάντως, διαλείποντα επεισόδια ισχαιμίας-επαναιμάτωσης μικρής διάρκειας, φαίνεται ότι καθιστούν το μυοκάρδιο πιο ανθεκτικό σε επακόλουθο σοβαρό ισχαιμικό επεισόδιο. Το φαινόμενο είναι γνωστό ως «προετοιμασία» ή «προθέρμανση» (preconditioning). Έχει προταθεί, ότι το μικρής έκτασης οξειδωτικό stress που συνοδεύει τέτοια φαινόμενα, επιδρά στην έκφραση γονιδίων αυξάνοντας τη σύνθεση του μεταγραφικού παράγοντα NFκB και της πρω-

τεϊνικής κινάσης C, με τελικό αποτέλεσμα την αυξημένη αντοχή των κυττάρων⁴⁰. Δηλαδή, όταν το οξειδωτικό stress είναι ήπιο επάγονται προστατευτικοί-αμυντικοί μηχανισμοί.

Από σημαντικό αριθμό εργασιών φαίνεται ότι η χορήγηση αντιοξειδωτικών παραγόντων έχει θετικές επιδράσεις, μόνο όταν προηγείται, έστω μειούκα λεπτά, της επαναιμάτωσης^{2,3}. Ωστόσο, μια τυφλή ελεγχόμενη μελέτη έδειξε, ότι ακόμα και μια διαιτητική παρέμβαση με τροφές πλούσιες σε αντιοξειδωτικά, που ξεκινά μετά την αρχική αντιμετώπιση εμφράγματος ή ασταθούς στηθάγχης, ελαττώνει στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα καρδιακών ενζύμων και λιπιδιακών υπεροξειδίων μία εβδομάδα μετά το συμβάν⁴¹.

Μια ακόμα ενδιαφέρουσα προσέγγιση που αναπτύσσεται τελευταία από την ερευνητική μας ομάδα, ερευνά τη συνεργική δράση της βιταμίνης C και της σιδηροδεσμευτικής ουσίας δεσφερροιξαμίνη. Πρόσφατες πειραματικές εργασίες αποδεικνύουν, ότι η τελευταία ασκεί προστατευτική δράση στο μυοκάρδιο, μειώνει την παραγωγή ελεύθερων ωιζών και την εμφάνιση αρρυθμιών^{26,42,43}. Σε δικά μας πρόδρομα πειράματα, συγχορήγηση με ασκορβικό οξύ σε αρνιά που υφίστανται τεχνητό έμφραγμα, μετριάζει την αύξηση μυοκαρδιακών ενζύμων από τα πρώτα λεπτά της επαναιμάτωσης και ελαττώνει τις κακοήθεις αρρυθμίες⁴⁴. Μάλιστα, οι δύο ουσίες χορηγούμενες ανεξάρτητα, δεν έχουν ουσιαστικές επιδράσεις στη φυσική εξέλιξη του φαινομένου.

Συμπερασματικά, η πειραματική τεκμηρίωση της σημασίας του οξειδωτικού stress σε φαινόμενα καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας, όπως αυτό της ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, επιταχύνει τις ερευνητικές προσπάθειες για την εξεύρεση αντιοξειδωτικών παρεμβάσεων, που με ασφαλή τρόπο μπορούν να προστατέψουν το μυοκάρδιο. Η βιταμίνη C, χορηγούμενη σε φαρμακολογικές δόσεις (i.v. ή *per os*), μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα αντιοξειδωτικά, αποτελεί πιθανώς χρήσιμη θεραπευτική παρέμβαση χωρίς παρενέργειες και διεκδικεί με αξιώσεις μια θέση στη φαρμακευτική φαρέτρα αντιμετώπισης της βλάβης επαναιμάτωσης. Περισσότερες κλινικές μελέτες με ακόμα πιο οργανωμένα ερευνητικά πρωτόκολλα αναμένεται να δώσουν οριστικότερες απαντήσεις στο εγγύς μέλλον.

Ευχαριστίες

Ευχαριστούμε θερμά τη φιλόλογο Καλλιόπη Παΐλα για τη γραμματική και συντακτική επιμέλεια του κειμένου καθώς και για τη γραμματειακή υποστήριξη.

ABSTRACT

Korantzopoulos P, Galaris D. The role of vitamin C in myocardial protection from ischemia-reperfusion injury. *Hell Iatr*, 2001, 67: 117-121.

The reperfusion of myocardium following a period of ischemia represents a clinically relevant situation, which is associated with thrombolysis, angioplasty and coronary bypass surgery. The term "reperfusion injury" refers to a group of disorders such as mechanical dysfunction (stunned myocardium), arrhythmias and vascular-endothelial dysfunction, occurring during this period. Accumulating evidence supports the role of oxidative stress in this type of injury and emphasizes the importance of antioxidant interventions in cardioprotection. Vitamin C (ascorbic acid) is an outstanding water-soluble antioxidant, present in human body fluids and able to scavenge a wide range of reactive oxygen species and other oxidants. Pharmacological doses of this vitamin administered in vivo, in contrast with some in vitro studies, do not exert prooxidant effects and exhibit an excellent safety profile with minimal side effects. Several experiments in animals and humans indicate its capacity to ameliorate the myocardial reperfusion injury and to decrease various markers of oxidative stress, even though its exact role, alone or in combination with other antioxidants, in the above-mentioned clinical conditions, is under investigation. Well-designed clinical trials in the near future may expand our knowledge and establish its use in therapeutic protocols.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McCord J. Oxygen-derived free radicals in post-ischaemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985, 312: 159-63.
2. Κοραντζόπουλος Π, Γαλάρης Δ. Ελεύθερες ρίζες και καρδιακή δυσλειτουργία στο φαινόμενο ισχαιμίας/επαναιμάτωσης. *Σύγχρονες απόψεις*. Ιατρική 1998, 73: 32-41.
3. Maxwell SRJ, Lip GyH. Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *Int J Cardiol* 1997, 58: 95-117.
4. Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev* 1999, 79: 609-34.
5. Aiello EA, Jabr RI, Cole WC. Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia. Role of oxygen radical-induced no-reflow phenomenon. *Circ Res* 1995, 77: 153-62.
6. Roe MT, Ohman EM, Maas ACP, et al, et al. Shifting the open-artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37: 9-18.
7. Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J Hypertens* 2000, 18: 655-73.
8. Landray MJ, Nuttall SL, Martin U, Maxwell SRJ, Lip GyH. Oxidative stress after thrombolysis (Lett). *Lancet* 1998, 352: 960.
9. Bastounis E, Hadjinikolaou L, Pikoulis M, Tsigris C, Mariannos E, Toutouzas P. Free radical related myocardial mitochondrial damage following limb ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1994, 28: 1868-71.
10. Bolli R. Causative role of oxyradicals in myocardial stunning: a proven hypothesis. A brief review of the evidence demonstrating a major role of reactive oxygen species in several forms of postischemic dysfunction. *Basic Res Cardiol* 1998, 93: 156-62.
11. Galaris D, Eddy L, Arduini A, Cadenas E, Hochstein P. Mechanisms of reoxygenation injury in myocardial infarction: implication of a myoglobin redox cycle. *Biochem Biophys Res Commun* 1989, 160: 1162-8.
12. Demiryurek AT, Cakici J, Wainwright CL, Wadsworth RM, Kane KA. Effects of free radical production and scavengers on occlusion-reperfusion induced arrhythmias. *Pharmacol Res* 1998, 38: 433-9.
13. Opie LH. Η Καρδιά. Φυσιολογία και Μεταβολισμός. 2η Έκδοση, Αθήνα: Παπιστάνος, 1998: 561-99.
14. Jordan JE, Zhao JQ, Vinent-Jonhansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1999, 43: 860-78.
15. Juliano L, Colavita AR, Leo R, Pratico D, Viol F. Oxygen free radicals and platelet activation. *Free Radic Biol Med* 1997, 22: 999-1006.
16. Dhalla NS, Esmosehli AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2000, 47: 446-56.
17. Palace VP, Hill MF, Farahmad F, Singal PK. Mobilization of antioxidant vitamin pools and hemodynamic function after myocardial infarction. *Circulation* 1999, 99: 121-6.
18. Ballmer PE, Reinhart WH, Jordan P, Buhler E, Moser UK, Gey KF. Depletion of plasma vitamin C but not vitamin E in response to cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994, 108: 311-20.
19. Tribble DL, AHA Science Advisory. Antioxidant consumption and risk of coronary heart disease: emphasis on vitamin C, vitamin E, and beta-carotene. A statement for healthcare professionals, from the American Heart Association. *Circulation* 1999, 99: 591-5.
20. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. 3rd ed, New York: Oxford University Press, 1999: 200-19.
21. Galaris D, Korantzopoulos P. On the molecular mechanism of metmyoglobin-catalyzed reduction of hydrogen peroxide by ascorbate. *Free Radic Biol Med* 1997, 22: 657-67.
22. Ness AR, Powles JW, Khaw KT. Vitamin C and cardiovascular disease: a systemic review. *J Cardiovasc Risk* 1996, 3: 513-21.
23. Wilkinson IB, Megson IL, McCallum H, Sogo N, Cockcroft JR, Webb DJ. Oral vitamin C reduces arterial stiffness and platelet aggregation in humans. *J Cardiovasc*

- Pharmacol 1999, 34: 690-3.
24. Ronson RS, Nakamura M, Vinten-Johansen J. The cardiovascular effects and implications of peroxynitrite. *Cardiovasc Res* 1999, 44: 47-59.
 25. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxy nitrite: the good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol* 1996, 271: C1424-C37.
 26. Spencer KT, Lindower PD, Buettner GR, Kerber RE. Transition metal chelators reduce directly measured myocardial free radical production during reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998, 32: 343-8.
 27. Carr A, Frei B. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? *FASEB J* 1999, 13: 1007-24.
 28. Rinne T, Mutschler E, Wimmer-Greinecker G, Moritz A, Olbrich HG. Vitamins C and E protect isolated cardiomyocytes against oxidative damage. *Int J Cardiol* 2000, 75: 275-81.
 29. Nishinaka Y, Sugiyama S, Yokota M, Saito H, Ozawa T. The effects of a high dose of ascorbate on ischemia-reperfusion-induced mitochondrial dysfunction in canine hearts. *Heart Vessels* 1992, 7: 18-23.
 30. Kuribayashi Y, Katori M, Majima M, Yoshida K. Inhibitory effects of a phosphate diester of alpha-tocopherol and ascorbic acid (EPC-K1) on myocardial infarction in rats. *Int J Tissue React* 1996, 18: 73-9.
 31. Bellows SD, Hake SL, Simkhovich BZ, Kay GL, Kloner RA. Do antioxidant vitamins reduce infarct size following acute myocardial ischemia/reperfusion? *Cardiovasc Drugs Ther* 1995, 9: 117-23.
 32. Dingchao H, Zhiduan Q, Liye H, Xiadong F. The protective effects of high-dose ascorbic acid on myocardium against reperfusion injury during and after cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1994, 42: 276-8.
 33. Westhuyzen J, Cochrane AD, Tesar PJ, et al. Effect of pre-operative supplementation with alpha-tocopherol and ascorbic acid on myocardial injury in patients undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997, 113: 942-8.
 34. Sisto T, Paajanen H, Metsa-Ketela T, Harmoinen A, Nordback I, Tarkka M. Pretreatment with antioxidants and allopurinol diminishes cardiac onset effects in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1995, 59: 1519-23.
 35. Laskowski H, Minczykowski A, Wysocki H. Mortality and clinical course of patients with acute myocardial infarction treated with streptokinase and antioxidants: mannitol and ascorbic acid. *Int J Cardiol* 1995, 48: 235-7.
 36. Guan W, Osanai T, Kamada T, Ishizaka H, Hanada H, Okumura K. Time course of free radical production after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction and the effects of vitamin C. *Jpn Circ J* 1999, 63: 924-8.
 37. Herbaczynska-Cedro K, Kosiewicz-Wasek B, Cedro K, Wasek W, Panczenko-Kresowska B, Wartanowicz M. Supplementation with vitamins C and E suppresses leukocyte oxygen free radical production in patients with myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995, 16: 1044-9.
 38. Chamiec T, Herbaczynska-Cedro K, Ceremuzynski L. Effects of antioxidant vitamins C and E on signal-averaged electrocardiogram in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996, 77: 237-41.
 39. Hirashima O, Kawano H, Motoyama T, et al. Improvement of endothelial and insulin sensitivity with vitamin C in patients with spastic angina: possible role of reactive oxygen species. *J Am Coll Cardiol* 2000, 35: 1860-6.
 40. Koster JF, Sluiter W. The role of free radicals in ischemic injury and the precondition status. In: Ozben T, ed *Free Radicals, Oxidative Stress and Antioxidants*. New York: Plenum Press, 1998: 151-5.
 41. Singh RB, Niaz MA, Agarwal P, Begom R, Rastogi SS. Effect of antioxidant-rich foods on plasma ascorbic acid, cardiac enzyme, and lipid peroxide levels in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *J Am Diet Assoc* 1995, 95: 775-80.
 42. Shadid M, Van Bel M, Steendijk P, et al. Effect of deferoxamine on post-hypoxic-ischemic reperfusion injury of the newborn lamb heart. *Biol Neonate* 1999, 75: 239-49.
 43. Drossos G, Lazou A, Panagopoulos P, Westaby S. Deferoxamine cardioplegia reduces superoxide radical production in human myocardium. *Ann Thorac Surg* 1995, 59: 169-72.
 44. Μιχάλης ΑΚ, Νίκας Δ, Κόκκορης Σ, και συν. Αντιοξειδωτικά στη βλάβη από επαναεμάτωση. 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελευθέρων Ριζών και Οξειδωτικού Στρεσ, Ιωάννινα, 1998, Τόμος Περιλήψεων, σελ. 42.

Αλληλογραφία:**Δ. Γαλάρης**

Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας

Ιατρική Σχολή

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ιωάννινα

Corresponding author:**D. Galaris**

Associate Professor

Laboratory of Biological Chemistry

Medical School

University of Ioannina

Ioannina

Η συμβολή της κυτταρογενετικής στη διερεύνηση και την αντιμετώπιση των αιματολογικών κακοηθειών

Βασιλεία Γαρυπίδου

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκης

Περιληψη. Τα κακοήθη κύτταρα σε πολλούς ασθενείς με λευχαιμία, λέμφωμα ή άλλες αιματολογικές κακοήθειες εμφανίζουν επίκτητες χρωμοσωματικές ανωμαλίες. Η παρουσία κυτταρογενετικών ανωμαλιών επιτρέπει σαφώς τη διάκριση μεταξύ αντιδραστικής λεμφικής ή μυελικής υπερπλασίας και μονοκλωνικού κακοήθους πολλαπλασιασμού. Σε συνδυασμό με τη FISH και τις μοριακές τεχνικές η κυτταρογενετική ανάλυση βοήθησε στη διαλεύκανση της παθογένεσης των αιματολογικών κακοηθειών αλλά και στην παρακολούθηση της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου μετά από επιτυχή θεραπεία. Μερικές από τις χρωμοσωματικές διαταραχές βρέθηκαν σε στενή ή απόλυτη μερικές φορές, συσχέτιση με συγκεκριμένες υποκατηγορίες αιματολογικών νεοπλασιών. Η ανίχνευση μιας τέτοιας ανωμαλίας όχι μόνο επιβεβαιώνει τη διάγνωση αλλά δίνει συχνά και πληροφορίες σημαντικές για την πρόγνωση. Η εμφάνιση νέων ανωμαλιών στον καρυότυπο ασθενούς με αιματολογική νεοπλασία υπό παρακολούθηση συχνά σηματοδοτεί αλλαγή στην πορεία της νόσου, που συνήθως είναι μετατροπή σε πιο επιθετική μορφή. Το χρωμόσωμα Ph διαφοροδιαγνώσκει τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία από τις άλλες μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές και επιτρέπει την παρακολούθηση της ελά-

χιστης υπολειπόμενης νόσου μετά από θεραπεία με ιντερφερόνη ή μεταμόσχευση. Επιπρόσθετες ανωμαλίες όπως $t + 8$, $i(17q)$ ή ένα δεύτερο Ph προηγούνται της αιματολογικής μετατροπής σε οξεία φάση και η ανίχνευσή του επιτρέπει έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση. Στις οξείες λευχαιμίες, ιδιαίτερες υποκατηγορίες καλής πρόγνωσης όπως $t(8;21)$, $t(15;17)$, $inv(16)$ ή κακής πρόγνωσης $t(9;22)$ ή $t(4;11)$ βοηθά στην επιλογή της καταλληλότερης εκάστοτε θεραπείας ώστε να αποφεύγεται άσκοπη τοξικότητα σε ασθενείς με καλή πρόγνωση και αντίθετα να υιοθετούνται έγκαιρα επιθετικότεροι θεραπευτικοί χειρισμοί σε ασθενείς με κακή πρόγνωση. Προγνωστικής σημασίας κυτταρογενετικές υποκατηγορίες προσδιορίστηκαν επίσης για τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα: καλής πρόγνωσης είναι οι φυσιολογικοί καρυότυποι και οι ανωμαλίες 5q-, -Y, 20q-, ενώ κακής πρόγνωσης οι πολλαπλές ανωμαλίες ή οι διαταραχές του 7. Στα λεμφώματα ή λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα οι κυτταρογενετικές βλάβες βοηθούν σημαντικά στην ακριβή κατάταξη και τη διάγνωση, προγνωστική τους όμως σημασία δεν έχει ακόμη σαφώς προσδιορισθεί.

Ελλην Ιατρ 2001, 67: 122 - 128.

1. ΓΕΝΙΚΑ

1.1. Εισαγωγή

Η κυτταρογενετική διερεύνηση παραμένει και στις μέρες μας της συνεχώς αναπτυσσόμενης μοριακής τεχνολογίας, βασική παράμετρος για την εκτίμηση και την αντιμετώπιση ασθενών με κα-

κοήθη νεοπλάσματα του αιμοποιητικού συστήματος. Η ανάλυση των χρωμοσωμάτων κυττάρων του μυελού των οστών, στη μετάφαση του κυτταρικού κύκλου προσφέρει τη δυνατότητα να ελεγχθεί όλο το γονιδίωμα και να επισημανθούν εκείνα τα χρωμοσωματικά σημεία όπου εντοπίζονται γονίδια που πιθανώς εμπλέκονται στη λευχαιμιογένεση. Σημα-

ντικά ποσοστά των ασθενών με κακοήθη νεοπλάσματα του αιμοποιητικού συστήματος εμφανίζουν χρωμοσωματικές ανωμαλίες κατά τη διάγνωση¹. Πολλές από αυτές είναι σταθερές, επαναλαμβανόμενες ανωμαλίες που συσχετίσθηκαν με ειδικές μορφολογικές υποκατηγορίες των διαφόρων μυελογενών ή λεμφογενών κακοήθων νεοπλασμάτων και συμβάλλουν στην τελική και ακριβή τυποποίηση της συγκεκριμένης νόσου. Η μεγαλύτερη συμβολή στην αντιμετώπιση των αρρώστων έγκειται στο ότι συχνά το κυτταρογενετικό εύρημα αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για την προείδηση της νόσου. Ορισμένοι καρυότυποι συσχετίζονται με καλή πρόγνωση, ενώ άλλοι σχετίζονται με πιθανή κακή έκβαση και μπορεί να προσανατολίσουν τους κλινικούς στην επιλογή εναλλακτικών μορφών θεραπείας.

1.2. Ιστορική ανασκόπηση

Η πρώτη μεγάλη επιτυχία στην κυτταρογενετική του καρκίνου σημειώθηκε το 1960 με την αποκάλυψη από τους Nowell και Hungerford ενός παραλλαγμένου μικρού χρωμοσώματος που ονομάσθηκε χρωμόσωμα Ph, σε ασθενείς με Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία (ΧΜΛ)². Ήταν η πρώτη ειδική χρωμοσωματική ανωμαλία που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με κακοήθη νεοπλασία, ανιχνεύονταν σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με ΧΜΛ, αποκλειστικά στα αιμοποιητικά τους κύτταρα, ενώ ο συστηματικός καρυότυπος ήταν φυσιολογικός και έμοιαζε να επαληθεύει θεωρίες ότι χρωμοσωματικές ανωμαλίες προκαλούν την μετάβαση από το φυσιολογικό στον κακοήθη κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

Παρά την ώθηση που η παρατήρηση αυτή προκάλεσε στην κυτταρογενετική του καρκίνου, το χρωμόσωμα pH για πολύ καιρό παρέμενε ένα κατ' εξαίρεσιν εύρημα. Σε άλλα κακοήθη νεοπλάσματα τα ευρήματα ήταν συνήθως ποικιλία χρωμοσωματικών ανωμαλιών που ερμηνεύονταν ως επιφαινόμενα στην πρόσοδο της νεοπλασίας παρά ως ουσιαστικοί παθογενετικοί παράγοντες ή δεν παρατηρούνταν καθόλου κυτταρογενετικές ανωμαλίες. Εξάλλου η ακριβής εντόπιση των διαταραχών ήταν ιδιαίτερα δύσκολη μέχρι το 1970 οπότε σημειώθηκε πραγματική επανάσταση στην κυτταρογενετική ανάλυση με την ανακάλυψη από τους Caspersson και συν.³ τεχνικών που αποκαλύπτουν την παρουσία μιας μοναδικής αλληλουχίας ταινιών στο καθένα από τα 23 διαφορετικά ζεύγη χρωμοσωμάτων του ανθρώπου και επέτρεψαν να προσδιορίζεται

μορφολογικά με ακρίβεια το κάθε χρωμόσωμα. Με τις καινούργιες τεχνικές έγινε φανερό ότι συγκεκριμένες ειδικές χρωμοσωματικές ανωμαλίες συνδέονται με συγκεκριμένα κακοήθη νεοπλάσματα ή υποκατηγορίες κακοήθων νεοπλασμάτων και ότι παρά τη μεγάλη ετερογένεια των χρωμοσωματικών ανωμαλιών ορισμένες περιοχές χρωμοσωμάτων εμπλέκονται κατά προτίμηση στη νεοπλασία.

Τα κακοήθη νεοπλάσματα του αιμοποιητικού συστήματος αποτελούν την καλύτερα κυτταρογενετικά μελετημένη ομάδα νεοπλασιών και το ποσοστό των χρωμοσωματικών ανωμαλιών στα νεοπλασματικά τους κύτταρα βρέθηκε υψηλό. Ποιοί παράγοντες και πότε ακριβώς προκαλούν τις χρωμοσωματικές ανωμαλίες στη διαδικασία της κακοήθους εξαλλαγής είναι ερωτήματα που δεν έχουν ακόμα απαντηθεί με βεβαιότητα. Εκείνο που έχει γίνει σαφές από πολλές πηγές είναι ότι η καρκινογένεση αποτελεί πολυσταδιακή διαδικασία όπου οι χρωμοσωματικές ανωμαλίες αποτελούν ένα από τα βασικά πρώιμα και απαραίτητα βήματα στην αλληλουχία των γεγονότων. Οι χρωμοσωματικές διαταραχές επηρεάζουν τα γονίδια που εντοπίζονται στα σημεία των βλαβών και τα οποία βρέθηκε ότι συμμετέχουν συχνά στους ρυθμιστικούς μηχανισμούς που ελέγχουν την κυτταρική ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση και την απόπτωση. Στις μέρες μας εδραιώνεται η άποψη ότι ένα ευρύ φάσμα δομικών ή ποσοτικών μεταβολών μπορεί να προσδώσει ογκογόνο ικανότητα σε οποιονδήποτε συντελεστή συμμετέχει στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, τον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου, την κυτταρική διαφοροποίηση ή τον κυτταρικό θάνατο. Με αφετηρία τις κυτταρογενετικές ανωμαλίες πολλά ογκογονίδια ή ογκοκατασταλτικά γονίδια έχουν εντοπισθεί και σε αρκετές περιπτώσεις με τη βοήθεια της μοριακής γενετικής που εξελίσσεται εντυπωσιακά την τελευταία 15ετία, κατανοούνται μοριακοί πλέον μηχανισμοί που ενέχονται στην έναρξη και την πρόσοδο της νεοπλασίας.

Παραλληλα δύμως, και πέρα από τη συμβολή της κυτταρογενετικής ανάλυσης στη διαλεύκανση της λευχαιμίας οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες βρέθηκε ότι έχουν μεγάλη κλινική σημασία ως δείκτες διαγνωστικοί και προγνωστικοί. Έτσι η ανίχνευση μιας επίκτητης χρωμοσωματικής ανωμαλίας στον καρυότυπο ενός ασθενούς με αιματολογική νεοπλασία, επαληθεύει τη νεοπλασματική φύση της νόσου, συμβάλλει στην ακριβή διάγνωση και την κατάταξη, καθορίζει ανεξάρτητα ή σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους την πρόγνωση,

επηρεάζει την επιλογή της καταλληλότερης αντιμετώπισης και δίνει τη δυνατότητα παρακολούθησης της πορείας της νόσου και της απάντησης ή όχι στη θεραπεία. Νέες ανωμαλίες στον καρυότυπο συχνά σημαίνουν αλλαγή στην πορεία της νόσου και συνήθως μετατροπή σε πιο βαρειά μορφή. Σήμερα η μοντέρνα κυτταρογενετική αποτελεί σημαντική μεθοδολογία στη βασική έρευνα της νεοπλασίας, αλλά και πηγή ουσιαστικών πληροφοριών για το μεμονωμένο άρρωστο.

1.3. Ορολογία

Σύμφωνα με το διεθνές σύστημα ορολογίας στην κυτταρογενετική (ISCN 1991)⁴ οι χρωμοσωματικές ανωμαλίες σε ένα συγκεκριμένο κύτταρο μπορεί να είναι αριθμητικές (απώλεια δηλαδή ή απόκτηση ενός ή περισσοτέρων χρωμοσωμάτων), και δομικές, όπως: ελλείψεις όταν λείπει μέρος ενός χρωμοσώματος, (π.χ. 5q- ή -5), μεταθέσεις όταν χρωμοσωματικό υλικό μεταφέρεται αμοιβαία ή όχι σε άλλο χρωμόσωμα, π.χ. t(9;22), αναστροφές όταν επανατοποθετείται ανάστροφα ένα τμήμα μεταξύ δύο ταινιών ενός χρωμοσώματος, ισοχρωμοσώματα δηλαδή δύο κατοπτρικά ομόλογα σκέλη ενός χρωμοσώματος π.χ. i(17q) κλπ. Καρυότυποι με λιγότερα από 46 χρωμοσώματα χαρακτηρίζονται υποδιπλοειδείς, ενώ με περισσότερα από 46 υπερδιπλοειδείς. Ψευδοδιπλοειδείς χαρακτηρίζονται καρυότυποι με φυσιολογικό αριθμό χρωμοσωμάτων που έχουν όμως δομικές ανωμαλίες ή απώλεια ενός χρωμοσώματος αντισταθμίζεται με ένα διαφορετικό επί πλέον χρωμόσωμα. Οι χρωμοσωματικές μεταθέσεις οδηγούν είτε σε απορύθμιση της έκφρασης του γονιδίου χωρίς αλλαγή στη δομή του είτε στη δημιουργία χιμαιοκού γονιδίου από τη σύμπτηξη δύο φυσιολογικά ανεξάρτητων γονιδίων. Οι χρωμοσωματικές ελλείψεις οδηγούν ενδεχομένως σε απώλεια κάποιου ογκοκατασταλτικού γονιδίου. Για να χαρακτηρισθεί μια ανωμαλία ως μη τυχαία ή κλωνική θα πρέπει να βρεθούν τουλάχιστον 2 κύτταρα με το ίδιο επιπρόσθετο χρωμόσωμα ή την ίδια δομική ανωμαλία ή τουλάχιστον 3 κύτταρα με το ίδιο ελλείπον χρωμόσωμα⁵. Μόνο τότε θεωρείται ότι εκπροσωπεί ένα κυτταρικό όχλων που περιλαμβάνεται στον καρυοτυπικό χαρακτηρισμό. Η εξέταση πάντως χρωμοσωματικών αλλοιώσεων σε μεμονωμένα κύτταρα επιτρέπει να ανακαλυφθούν τυχόν δευτεροπαθείς μεταγενέστερες βλάβες και ενδεχόμενοι τρόποι καρυοτυπικής εξέλιξης.

1.4. Νεότερες τεχνικές

Τα χρωμοσώματα είναι ορατά μόνο στη μορφή που αποκτούν κατά τη μετάφαση στη διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης. Για να έχουμε λοιπόν ένα διαιρούμενο πληθυσμό κυττάρων για να μελετήσουμε τον καρυότυπο τους, χρησιμοποιούμε διάφορες τεχνικές, ποικίλα μιτογόνα και διάφορους χρόνους κυτταρικής καλλιέργειας. Τα κύτταρα ακινητοποιούνται στη μετάφαση με κολχικίνη, κατεργάζονται με υπότονα διαλύματα και τα χρωμοσώματα βάφονται με ειδικές χρώσεις για την αναγνώριση των ταινιών⁶. Πάντως και με τις τελειότερες τεχνικές η κλασική κυτταρογενετική ανάλυση δεν μπορεί να αποκαλύψει όλες τις χρωμοσωματικές ανωμαλίες, είτε διότι ένας μιτωτικά ανενεργής νεοπλασματικός κλώνος δεν μπορεί να διεγερθεί, είτε γιατί η βλάβη στα χρωμοσώματα είναι εξαιρετικά μικρή και μη εμφανής στη μικροσκοπική παρατήρηση. Η ανάπτυξη τεχνικών μοριακής κυτταρογενετικής ή *in situ* hybridization, FISH) βοήθησαν να ξεπεραστούν κάποιοι από αυτούς τους περιορισμούς. Η τεχνική FISH βελτίωσε σημαντικά την ευαισθησία, την ακρίβεια και την αξιοπιστία της κλασικής κυτταρογενετικής ανάλυσης και επέτρεψε να ελέγχονται και μη διαιρούμενα ή διαφοροποιημένα τελικά κύτταρα⁷. Η μοριακή κυτταρογενετική από την άλλη μεριά αποτελεί σήμερα βασικό στοιχείο του εξοπλισμού του κυτταρογενετικού εργαστηρίου. Η τεχνική southern blot αρχικά, και κυρίως πιο πρόσφατα η αλυσσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)⁸ όπως, και η αντίδραση ανάστροφης μεταγραφάσης (RT-PCR) πραγματικά μεταμόρφωσαν την μοριακή τεχνολογία. Νέα χιμιαρικά mRNA μεταφρασμένα από χιμιαρικά γονίδια στα σημεία χρωμοσωματικών ανακατατάξεων αποτελούν ειδικούς νεοπλασματικούς δείκτες καταλληλούς για εμπλουτισμό με PCR. Οι μοριακές μέθοδοι δίνουν τη δυνατότητα να ελεγχθεί με ιδιαίτερη ευαισθησία ένας πληθυσμός κυττάρων και όχι να αναλυθούν μεμονωμένα κύτταρα όπως γίνεται με την κυτταρογενετική ανάλυση. Η PCR είναι 400-4.000 φορές πιο ευαίσθητη από τη southern blot και ανιχνεύει ένα νεοπλασματικό κύτταρο μεταξύ 10^5 - 10^6 φυσιολογικών κυττάρων του μυελού. Μεγάλου εύρους PCR⁹, ποσοτική PCR και real time ποσοτική PCR (RQ-PCR)¹⁰, έχουν ήδη εφαρμοσθεί στη διερεύνηση ασθενών με νεοπλασματικούς αιμοποιητικούς συστήματος. Οι τεχνικές αυτές συμπληρώνουν, αλλά δεν αντικαθιστούν την κλασική κυτταρογενετική ανάλυση, αφού αναζη-

τούν συγκεκριμένες βλάβες βάσει ειδικών ανιχνευτών και δεν έχουν την δυνατότητα ελέγχου όλου του γενετικού υλικού.

2. ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΜΙΑ

Το χρωμόσωμα Ph στη Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία (ΧΜΛ), απεδείχθη ότι προκαλείται από αμιοβαία μετάθεση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 9 και 22 με σημεία θραύσης τα q34 και q11 αντίστοιχα¹¹, που έχει ως αποτέλεσμα τη μεταφορά του ογκογονιδίου c-abl από το χρωμόσωμα 9 στην περιοχή bcr του χρωμοσώματος 22. Δημιουργείται έτσι, ένα χιμαιοικό γονίδιο το bcr/abl, το ειδικό προϊόν του οποίου η πρωτεΐνη P210 με ιδιότητες κινάσης της τυροσίνης συμβάλλει συσιαστικά στη λευχαιμογένεση¹². Το χρωμόσωμα Ph βρίσκεται στην τυπική του μορφή ή με διάφορες παραλλαγές στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών με ΧΜΛ¹³. σπάνια ελλείπει, αλλά και τότε πρέπει να ανιχνεύεται το γονίδιο bcr/abl σε μοριακό επίπεδο. Στην αντίθετη περίπτωση η διάγνωση της ΧΜΛ αμφισβητείται.

Στην τελική φάση, όταν η λευχαιμία μετατρέπεται σε οξεία, περίπου το 80% των ασθενών έχει μια ή περισσότερες επιπρόσθετες ανωμαλίες, συχνότερα +8, i (17q) ή ένα δεύτερο Ph¹⁴. Οι επιπρόσθετες αυτές βλάβες διαπιστώνονται κυπταργενετικά 2-6 μήνες πριν από την ακινητή ή αιματολογική εκδήλωση της μετατροπής.

3. ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΜΙΑ

Περίπου τα 2/3 των ασθενών με Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ) έχουν χρωμοσωματικές ανωμαλίες, πολλές από τις οποίες όπως ο αριθμός των χρωμοσωμάτων ή η παρουσία ειδικών μεταθέσεων, αποτελούν ισχυρές και ανεξάρτητες προγνωστικές παραμέτρους¹.

Με βάση τον αριθμό των χρωμοσωμάτων διακρίνονται 5 κυπταργενετικές υποκατηγορίες στην ΟΛΛ. Την καλύτερη πρόγνωση έχουν οι υπερδιπλοειδείς με >50 χρωμοσώματα και ακολουθούν με φθίνουσα επιβίωση οι υπερδιπλοειδείς με 47-50 χρωμοσώματα, διπλοειδείς, ψευδοδιπλοειδείς, και υποδιπλοειδείς¹⁵. Από τις ειδικές μεταθέσεις ασθενείς με t (1;19) και (8;14) έχουν σημαντικά καλύτερη πρόγνωση με εντατική χημειοθεραπεία, ενώ ασθενείς με t (9;22) και t (4;11) εξακολουθούν να έχουν ιδιαίτερα κακή πρόγνωση και είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση ή ερευνητικά πρωτόκολλα. Η t (9;22) διαφέρει από τη μετάθεση της ΧΜΛ (στην ΟΛΛ το χιμαιοικό γονίδιο έχει MB 190) και

διαφέρει σημαντικά επίσης η συχνότητα της μετάθεσης μεταξύ παιδιών και ενηλίκων^{16,17}. Διαφορά μεταξύ παιδιών και ενηλίκων εμφανίζει επίσης η συχνότητα της t (4;11) που είναι η συχνότερη μετάθεση στην ΟΛΛ σε παιδιά <1 έτους, αλλά και η συχνότητα των υπερδιπλοειδών καρυούτουπων. Οι διαφορές αυτές συμβάλλουν σε μεγάλο βαθμό στη χειρότερη πρόγνωση ενηλίκων ασθενών με ΟΛΛ σε σχέση με αυτή των παιδιών. Συμπερασματικά καρυούτουπος με >50 χρωμοσώματα έχει την καλύτερη πρόγνωση, ενώ οι μεταθέσεις t (9;22) και t (4;11) τη χειρότερη.

4. ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Το 85-95% των ασθενών με Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία (ΟΜΛ) εμφανίζουν κλωνικές χρωμοσωματικές ανωμαλίες στα βλαστικά τους κύτταρα κατά τη διάγνωση. Ορισμένες από αυτές συνδέθηκαν με συγκεκριμένες υποκατηγορίες της γενικά αποδεκτής κατάταξης FAB. Έτσι η μετάθεση t (8;21) συνδέεται με την M2, η t (15;17) σχετίζεται απόλυτα με τη M3, η αναστροφή ή άλλες ανωμαλίες του 16 με την M4, όπου και συνιστούν συγκεκριμένη υποκατηγορία την M4Εο, λόγω και της παρουσίας ηωσινοφίλων και διαταραχές του 11q¹ με την M₅.

Η t (8;21), ή inv 16, και η t (15;17) συνδυάζονται με ιδιαίτερα καλή πρόγνωση στην ΟΜΛ¹⁸. Η t (15;17) που εμπλέκει τον υποδοχέα α' του ρετινοϊκού οδήγησε στην ανακάλυψη μιας νέας μη μυελοτοξικής θεραπείας αυτής της υποκατηγορίας ΟΜΛ με ρετινοϊκό¹⁹.

Ανωμαλίες που δεν συνδέονται με συγκεκριμένη υποκατηγορία κατά FAB είναι η +8, η έλλειψη του 5 και 7 και ορισμένες σπανιότερες μεταθέσεις με πρόγνωση ενδιάμεση ή κακή. Σαφώς διακριτή και ανεξάρτητη προγνωστική σημασία βρέθηκε για 3 καρυούτουπικές υποομάδες: inv 16, +8, ή σύνθετες βλάβες, με μέση επιβίωση 25,10 και 2,5 μήνες αντίστιχα. Ασθενείς με φυσιολογικό καρυούτυπο, t (8;21), ή t (15;17) είχαν επίσης καλή πρόγνωση, ενώ ασθενείς με διαταραχές του χρωμοσώματος 5 τη χειρότερη. Οι t (15;17) και η inv 16 είναι αυτές που συχνότερα απαντούν στους ασθενείς με μακρά (>4 χρόνια) επιβίωση²⁰. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι t (8;21), t (15;17) και inv 16 είναι συχνότερες σε νέα άτομα, ενώ ανωμαλίες του 5 και του 7 είναι συχνότερες σε ηλικιωμένους και αποτελούν πιθανότατα έναν από τους λόγους της κακής έκβασης της ΟΜΛ στη μεγάλη ηλικία.

5. ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Από 30-75% κυμαίνεται το ποσοστό ασθενών με πρωτοπαθή Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ), που παρουσιάζουν παθολογικό καρυότυπο, ενώ είναι ακόμη μεγαλύτερο (80%) σε ασθενείς με δευτεροπαθή ΜΔΣ¹.

Οι συχνότερες διαταραχές είναι ελλείψεις, μερικές ή ολικές, επιπρόσθετα χρωμοσώματα ή τιμήματα, κυρίως τρισωμίες, και σε μικρότερο ποσοστό πολλαπλές βλάβες, αυτές δηλαδή που εμπλέκουν 3 ή περισσότερα χρωμοσώματα, ενώ οι μεταθέσεις είναι σπάνιες²¹. Πιο συχνές είναι η έλλειψη του 5q, η μονοσωμία 7 και η τρισωμία 8 και ακολουθούν οι υπόλοιπες διαταραχές. Αν και εντοπισμός υποτύπων με βάση μορφολογικές κυτταρογενετικές και γονιδιακές βλάβες όπως διαμορφώθηκε σε άλλες αιματολογικές κακοήθειες δεν έχει ακόμη τουλάχιστον επιτευχθεί στο ΜΔΣ εν τούτοις κάποιες ειδικές ανωμαλίες συνδυάζονται με συγκεκριμένα μορφολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά ή και με κάποια υπεύθυνα για την παθογένεση γονίδια μερικές φορές. Η πιο χαρακτηριστική περίπτωση είναι ο συνδυασμός έλλειψης 5q με ανθεκτική αναιμία, το 5q- σύνδρομο, που έχει συγκεκριμένα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά και συνδέεται με καλή πρόγνωση²².

Οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες αποτελούν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για τα ΜΔΣ. Έτσι μακρά για τη νόσο επιβίωση (>2 χρόνια) έχουν ασθενείς με φυσιολογικά χρωμοσώματα ή την έλλειψη 5q, ενδιάμεση επιβίωση (1-2 έτη) ασθενείς με +8 και μικρή επιβίωση (<1 χρόνο) ασθενείς με διαταραχές του 7 ή πολλαπλές ανωμαλίες. Σύμφωνα με το διεθνές προγνωστικό σύστημα αξιολόγησης στα ΜΔΣ όπως καθορίστηκε το 1997, καλής πρόγνωσης καρυότυπος είναι ο φυσιολογικός, η έλλειψη 5q, η έλλειψη 20q, η μονοσωμία Y, κακής πρόγνωσης οι πολλαπλές ανωμαλίες και η -7 και ενδιάμεσης πρόγνωσης όλες οι υπόλοιπες χρωμοσωματικές ανωμαλίες, με σαφείς διαφορές στην επιβίωση²³.

6. ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ (NHL) ΚΑΙ ΛΟΙΠΑ ΛΕΜΦΟΠΑΡΑΓΩΓΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Συγκεκριμένες μεταθέσεις συνδέθηκαν με συγκεκριμένες υποκατηγορίες Μη Hodgkin Λεμφωμάτων (NHL) και συχνά έχουν σχέση με την προέλευση B ή T του νεοπλασματικού κυττάρου. Έτσι η μετάθεση t (8;14) και οι παραλλαγές της που φέρουν σε επαφή το ογκογονίδιο c-myc με τα γονίδια

της βαρειάς ή των ελαφρών αλυσίδων της ανοσοσφαιρινής συνδέθηκαν με το λέμφωμα Burkitt²⁴, η t (14;18) με το οξώδες λέμφωμα, η t (11;14)²⁵ με το λέμφωμα μανδύα, η t (2;5) και το Ki-1 αναπλαστικό λέμφωμα. Η παρουσία τους βοηθά στην κατάταξη και την ακριβή διάγνωση αλλά η σημασία τους για τον καθορισμό της πρόγνωσης ανεξάρτητα από άλλες παραμέτρους δεν έχει διευκρινισθεί.

Για τη Χρόνια Λεμφογενή Λευχαιμία η συχνότερη ανωμαλία είναι η +12²⁶ και ακολουθούν οι 14q+, 6q-, 13q-, και ενώ η κλινική τους σημασία είναι ακόμη αβέβαιη φαίνεται ότι η παρουσία τους και ιδίως της +12 ή της 14q+, επιβαρύνει την πρόγνωση. Τέλος για το Πολλαπλούν Μυέλωμα έχουμε ίσως τις λιγότερες πληροφορίες και εδώ όμως αρχίζουν να διακρίνονται χρωμοσωματικές ανωμαλίες που η παρουσία τους επιβαρύνει την πρόγνωση.

7. ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Η κυτταρογενετική ανάλυση αποτελεί σήμερα για τους κλινικούς χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση, την κατάταξη αλλά και για την αντιμετώπιση των κακοήθων νεοπλασμάτων του αιμοποιητικού συστήματος. Η διαπίστωση μιας επίκτητης σωματικής μετάλλαξης στα υπό εξέταση κύτταρα επιβεβαιώνει τη νεοπλασματική φύση της βλάβης και αποκλείει αντιδραστική υπεροπλασία ή μορφολογικές βλάβες που οφείλονται σε τοξική δράση ή έλλειψη βιταμινών. Σε περιπτώσεις αμφιλεγόμενης ιστολογικής διάγνωσης, η ανίχνευση μιας κλωνικής χρωμοσωματικής ανωμαλίας σε δείγμα μυελού ή σε λεμφαδένα είναι ικανή απόδειξη παρουσίας κακοήθειας για την έναρξη κυτταροτοξικής θεραπείας με ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία.

Οι ειδικές κυτταρογενετικές ανωμαλίες ταυτοποιούν συγκεκριμένες υποκατηγορίες νεοπλασιών και δίνουν στους κλινικούς χρήσιμους δείκτες για πρόγνωση της πορείας ή απάντηση στις ειδικές θεραπείες. Συχνά τα κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά αποτελούν ανεξάρτητο από άλλες παραμέτρους προγνωστικό δείκτη. Ασθενείς με καλούς προγνωστικούς δείκτες απαντούν συνήθως καλά στις γνωστές κλασικές θεραπείες, ενώ αυτοί με κακούς προγνωστικούς δείκτες είναι υποψήφιοι για ιδιαίτερα εντατικές θεραπείες ή ερευνητικά πρωτόκολλα. Η εξαφάνιση πάλι μιας χρωμοσωματικής ανωμαλίας που υπάρχει στη διάγνωση είναι σημαντικός δείκτης πλήρους ύφεσης μετά θερα-

πεία, ενώ η επανεμφάνισή της σηματοδοτεί πάντα την υποτροπή. Η παρουσία του χρωμοσώματος pH διαφοροποιεί τη ΧΜΛ από άλλα μυελούπεροπλαστικά ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και αποτελεί δείκτη παραμονής της νόσου μετά από θεραπεία με ιντερφερόνη ή μεταμόσχευση μυελού των οστών. Η καρνοτυπική εξέλιξη με την προσθήκη νέων βλαβών προηγείται στη ΧΜΛ της αιματολογικής και κλινικής μετατροπής σε οξεία φάση και αποτελεί πρόωρη ένδειξη για αλλαγή στη θεραπεία της χρόνιας φάσης και υιοθέτηση άλλων τακτικών όπως π.χ. αυτό ή αλλοιμεταμόσχευση.

Στην οξεία μυελογενή ή λεμφογενή λευχαιμία, δεν είναι γενικά αποδεκτή ακόμη η ιδανική χρονική στιγμή για μεταμόσχευση. Η κυτταρογενετική ανάλυση στη διάγνωση της νόσου βοηθά σ' αυτό το σημείο και συμβάλλει σημαντικά στην επιλογή της σωστής θεραπείας μετά την ύφεση, μεταξύ προτάσεων που διαφέρουν σε αποτελεσματικότητα, τοξικότητα αλλά και κόστος. Οι ασθενείς με ΟΜΛ και καλής πρόγνωσης κυτταρογενετικές βλάβες όπως π.χ. η t (8;21), t (15;17) ή inv (16) θεωρείται ότι μπορεί να υποβληθούν σε θεραπεία εμπέδωσης και να αποφύγουν τη μεταμόσχευση στην πρώτη ύφεση. Αντίθετα ασθενείς με -5 ή 5q- ή ασθενείς με ΟΛΛ και t (9;22) ή t (4;11) έχουν νόσο ανθεκτική στα φάρμακα και σπάνια θα iαθούν μόνο με συμβατική χημειοθεραπεία· μεταμόσχευση ή ερευνητικά πρωτόκολλα είναι η σωστή επιλογή γι' αυτούς τους ασθενείς στην πρώτη ύφεση.

Καθώς οι μοριακοί δείκτες ανίχνευσης παρουσίας νόσου γίνονται ολοένα και πιο προσιτοί, είναι δυνατό σήμερα να εκτιμούμε σε δείγματα αίματος ή μυελού ασθενών σε ύφεση, την παραμονή “ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου” στο επίπεδο ενός παθολογικού μεταξύ 10^5 κυττάρων. Προς το παρόν είναι πολύ νωρίς για να εκτιμήσουμε αν ασθενείς σταθερά θετικοί με PCR μεθόδους για ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο θα υποτροπιάσουν οπωσδήποτε και πότε. Φαίνεται όμως πολύ πιθανό ότι ασθενείς αρνητικοί με τις υπάρχουσες PCR μεθόδους είναι μάλλον θεραπευμένοι ριζικά από τη νόσο τους.

ABSTRACT

Garipidou V. Cytogenetics contribution to the investigation and treatment of hematological malignancies. *Hell Iatr* 2001, 67: 122-128.

The malignant cells in many patients with leukemia, lymphoma or another hematologic neoplasm

have acquired clonal chromosomal abnormalities. The detection of a cytogenetic abnormality distinguishes between benign reactive lymphoid or myeloid hyperplasia and a monoclonal malignant proliferation. Cytogenetic analysis in combination with FISH and molecular biologic studies, has led to important insights into the pathogenesis of the malignant process and has helped to determine the persistence of minimal residual disease in patients who are in clinical remission. Specific cytogenetic abnormalities have been reported that are very closely and sometimes uniquely associated with morphologically and clinically distinct subsets of hematologic malignancies. The detection of anyone of these recurring abnormalities can help to establish the correct diagnosis and to add information of prognostic significance. The appearance of new cytogenetic abnormalities in a patient with known hematological neoplasm often signals a change in the progress of the disease, usually to a more aggressive stage. The presence of the Ph chromosome helps to differentiate chronic myelogenous leukemia from other myeloproliferative disorders or myelodysplastic syndromes and also serves as an important marker of persistent disease during interferon therapy or following allogeneic bone marrow transplantation. Karyotypic evolution in a patient with CML such as +8, i(17q) or an extra Ph, provide an early signal to proceed, if possible, to alternative treatments. The majority of patients with acute myelogenous leukemia and favorable cytogenetic abnormalities i.e. t (8;21), t (15;17), inv (16), benefit from standard therapies with well known spectra of toxicities, whereas those with unfavorable cytogenetic abnormalities i.e. loss or deletion of chromosome 5, or acute lymphoblastic leukemia patients with t (9;22) or t (4;11) may be better treated with more intensive or investigational therapies. In the myelodysplastic syndromes three groups of outcome have been reported. Patients with normal karyotypes, -y, 5q-, 20q- are included in the good outcome group. More than three abnormalities or chromosome 7 anomalies are included in the poor outcome group. All remaining abnormalities are included in the intermediate outcome group.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Heim S, Mitelman F. Cancer cytogenetics. New York: Wiley-Liss, 1995.
2. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human granulocytic leukemia. *Science* 1960, 132: 1497.
3. Caspersson T, Zech L, Johansson C. Diferencial binding

- of alkylating fluorochromes in human chromosomes. *Exp Cell Res* 1970, 60: 315-9.
4. *ISCN*. Guidelines for cancer cytogenetics. Supplement to: Mitelman (ed) An international system for human cytogenetic nomenclature. Basel: S Karger, 1991.
 5. *ISCN*. An international system for human cytogenetic nomenclature IPD 1-114 Basel Karger, 1995.
 6. *Stewart EI, Secker-Walker LM*. Detection of the chromosomally abnormal clone in a acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1986, 23: 25-35.
 7. *Kearney L*. The impact of the new FISH technologies on the cytogenetics of haematological malignancies. *Brit J Haematol* 1999, 104: 648-58.
 8. *Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, et al*. Primer-detected enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*, 1988, 239: 487-91.
 9. *Willis TG, Jadayel DM, Coignet LJ, et al*. Rapid molecular cloning of rearrangements of the IGHJ locus using long-distance inverse polymerase chain reaction. *Blood* 1997, 90: 2456-64.
 10. *Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM*. Real time quantitative PCR. *Genome Research* 6, 1996: 986-94.
 11. *Rowley JD*. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973, 243: 290-3.
 12. *Witte ON*. Role of the BCR-ABL oncogene in human leukemia: Fifteenth Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. *Cancer Res* 1993, 53: 485-9.
 13. *Rowley JD*. The philadelphia chromosome translocation. A paradigm for understanding leukemia. *Cancer* 1990, 65: 2178-84.
 14. *Kantarjian HM, Keating MJ, Talpar M, et al*. Chronic myelogenous leukemia in blast crisis. Analysis of 242 patients. *Am J Med* 1987, 83: 445-54.
 15. *Group Francais de Cytogenetique Hematologique*: Collaborative study of karyotypes in childhood acute lymphoblastic leukemias. *Leukemia* 1993, 7: 10-9.
 16. *Crist W, Carroll A, Shuster J, et al*. Philadelphia chromosome positive childhood acute lymphoblastic leukemia: Clinical and cytogenetic characteristics and treatment outcome. A Pediatric Oncology group study. *Blood* 1990; 76: 489-94.
 17. *Secker Welker LM, Craig JM, Hawkins JM, Hoffbrand AV*. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia in adults. Age distribution, BCR breakpoint and prognostic significance. *Leukemia* 1991; 5: 196-9.
 18. *Marosi C, Koller U, Koller-Weber E, et al*. Prognostic impact of karyotype and immunologic phenotype in 125 adult patients with de novo AML. *Cancer Genet Cytogenet* 1992, 61: 14-25.
 19. *Koken MHM, Puvion-Dutilleul F, Guillemin MC, et al*. The t (15;17) translocation alters a nuclear body in a retinoic acid reversible fashion *EMBO J* 1994, 13: 1073-83.
 20. *Swansbury GJ, Lawler SD, Alimana G, et al*. Long term survival in acute myelogenous leukemia: A second follow-up of the Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1994, 73: 1-7.
 21. *Fenaux P, Morel P, Lai JL*. Cytogenetics of myelodysplastic syndromes. *Sem in Hematol* 1996, 33,2: 27-38.
 22. *Van den Berghe H, Vermaelen K, Mecucci C, et al*. The 5q anomaly. *Cancer Genet Cytogenet* 1985, 17: 189-225.
 23. *Greenberg P, Cox C, LeBeau M, et al*. International scoring system for evaluating prognosis in Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 1997, 89,6: 2079-88.
 24. *Potter M*. Pathogenic mechanisms in B-cell non-Hodgkin's lymphomas in humans. *Cancer Res* 1992, 52: 5522-8.
 25. *Yunis JJ, Frizzera G, Oken MM, et al*. Multiple recurrent genomic defects in follicular lymphoma. A possible model for cancer. *N Engl J Med* 1987, 316: 79-84.
 26. *Coignet L, Bertheas MF, Vesselon C, et al*. Trisomy 12 in B-cell chronic lymphocytic leukemia: Interphase study by in situ hybridization in 75 patients. *Nouv Rev Fr Hematol* 1993, 35: 129-34.

Αλληλογραφία:

Β. Γαρυπίδου
Β' Προπ. Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο Ιπποκράτειο

Κων/πόλεως 49
546 42 - Θεσσαλονίκη

Corresponding author:
V. Garipidou
2nd Prop. Medical Department
Aristotle University
Hippokratoin Hospital
49, Konstantinoupoleos Str.
546 42 - Thessaloniki
Greece

Αλληλεπίδραση του χυμού citrus decumana με φάρμακα: η σημασία της στην ψυχιατρική

Χριστίνα Ανδρέου, Αθανάσιος Καράβατος

Α' Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η αλληλεπίδραση διαφόρων τροφών με φαρμακευτικές ουσίες αποτελεί καθημερινό φαινόμενο. Σημαντικό δυναμικό τέτοιας αλληλεπίδρασης φαίνεται να έχει ο χυμός citrus decumana (φράπας, γρέιπφρουτ), ο οποίος χρησιμοποιείται συχνά σε δίαιτες αδυνατίσματος. Η επίδρασή του συνίσταται σε αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας από το σόμα λαμβανόμενων φαρμακευτικών ουσιών· αυτό συμβαίνει μέσω της αναστολής του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης στο τοίχωμα του λεπτού εντέρου, τα οποία συμμετέχουν στο φαινόμενο του

μεταβολισμού πρώτης διόδου. Ο χυμός γκρέιπφρουτ φαίνεται να επηρεάζει σε μικρότερο βαθμό και άλλα ένζυμα της οικογένειας του κυττοχρώματος P450 (CYP1A2, CYP2C9 και CYP2D6), αλλά η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης δεν έχει διερευνηθεί πλήρως. Στην παρούσα εργασία εξετάζονται τόσο οι διαπιστωμένες όσο και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις του χυμού γκρέιπφρουτ με φάρμακα χρησιμοποιούμενα στην ψυχιατρική πράξη.
Ελλην Ιατρ 2001, 67: 129 - 136.

1. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η αλληλεπίδραση διαφόρων τροφών με φάρμακα αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως ένας βασικός παράγοντας επηρεασμού των φαρμακοκινητικών ή/και φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων τους^{1,2}. Από την ανακάλυψη στη δεκαετία του 1960 των δυσμενών κλινικών συνεπειών της αλληλεπίδρασης των αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης με τις βιολογικές αμίνες τυραμίνη και ισταμίνη μέχρι σήμερα έχουν γίνει μεγάλες πρόοδοι στη διερεύνηση της επίδρασης της δίαιτας στην εκάστοτε λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή.

Συγκεκριμένες τροφές μπορεί να επιδρούν σε διάφορες φάσεις της κινητικής ενός φαρμάκου, όπως, α) πριν ή κατά την απορρόφησή του από το γαστρεντερικό σύστημα, β) κατά την κατανομή του στον οργανισμό, γ) κατά το μεταβολισμό του και δ) κατά την απέκρισή του. Οι πιο σημαντικές αλληλεπιδράσεις παρατηρούνται σε σχέση με την απορρόφηση και τον μεταβολισμό³. Επιπλέον, η επίδραση

των γευμάτων μπορεί να περιλαμβάνει και διάφορες φυσιολογικές και αισθητηριακές ανταποκρίσεις του οργανισμού στη λήψη τροφής, όπως αλλαγές στο βιοχημικό περιβάλλον και την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και στην πυλαία κυκλοφορία^{3,4}. Μεταβλητές που υπεισέρχονται σε τέτοιου είδους αλληλεπιδράσεις είναι το ατομικό δυναμικό μεταβολισμού, τα φυσιοχημικά χαρακτηριστικά του φαρμάκου, ο χρόνος που παρεμβάλλεται ανάμεσα στη λήψη του φαρμάκου και στο γεύμα, το μέγεθος και η σύσταση του γεύματος, καθώς και το μέγεθος της δόσης του φαρμάκου^{4,5}.

Είναι αναμενόμενο ότι τέτοιες αλληλεπιδράσεις έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία στις περιπτώσεις φαρμάκων που παρουσιάζουν μικρό θεραπευτικό εύρος ή επικλινή σχέση δόσης-ανταπόκρισης (διγοξίνη, θεοφυλλίνη, κυκλοσπορίνη, βενζοδιαζεπίνες), καθώς και φαρμάκων των οποίων η αποτελεσματικότητα προϋποθέτει επαρκή συγκέντρωσή τους στο αίμα (αντιβιοτικά)². Παρά τον ολοένα αυξανόμενο όγκο των σχετικών δεδομένων, δεν υπάρ-

χει ακόμη επιστημονική βάση πρόβλεψης της επίδρασης τροφών σε συγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων ή μεμονωμένα φάρμακα.

Αντικείμενο αυτού του ενημερωτικού άρθρου αποτελεί η δυνατότητα αλληλεπίδρασης του χυμού *citrus decumana* (φράπας, γκρέιπφρουτ) με φαρμακευτικές ουσίες. Ο χυμός *citrus decumana* παρουσιάζει ενδιαφέρον, καθώς αρχίζει να εισάγεται και στην ελληνική διατροφή, χρησιμοποιούμενος ιδιαίτερα σε δίαιτες αδυνατίσματος⁶. τα άτομα που υπόκεινται σε τέτοιου είδους δίαιτες μπορεί να λαμβάνουν φάρμακα είτε για ασθένειες οι οποίες καθιστούν αναγκαία τη δίαιτα (π.χ. αρδιοπάθειες), είτε φάρμακα τα οποία τα ίδια προκαλούν αύξηση του σωματικού βάρους (π.χ. νεότερης γενιάς αντιψυχωσικά⁷⁻⁹). Επιπλέον στην εποχή μας, με τους ταχύτατους ρυθμούς και την ανταγωνιστικότητα που τη διακρίνουν, το άγχος και την εμμονή με την εξωτερική εμφάνιση που κυριαρχούν στην καθημερινή ζωή, δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις ατόμων, και ιδιαίτερα γυναικών, τα οποία κάνουν τέτοιου είδους δίαιτες λαμβάνοντας ταυτόχρονα διάφορα αντιαγχώδη του τύπου των βενζοδιαζεπινών, αντικαταθλιπτικά και άλλα ψυχοφάρμακα¹⁰⁻¹³.

2. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΧΥΜΟΥ *CITRUS DECUMANA* ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η ιδιότητα του χυμού *citrus decumana* να αλληλεπιδρά με διάφορα φάρμακα ανακαλύφθηκε τυχαία², όταν σε μελέτη για την αλληλεπίδραση του οινοπνεύματος με φελοδιπτίνη χρησιμοποιήθηκε ο χυμός για να καλύψει τη γεύση του οινοπνεύματος, στόχευτη μεγάλη αύξηση των συγκεντρώσεων της φελοδιπτίνης με αντίστοιχες κλινικές συνέπειες (μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης, αυξημένη συχνότητα ορθοστατικής υπότασης). Από τότε έχουν γίνει εκτεταμένες έρευνες σε σχέση με τον τρόπο επίδρασης του χυμού γκρέιπφρουτ στην κινητική φαρμάκων διαφόρων κατηγοριών με στόχο τη διευκόνιση του μηχανισμού δράσης του. Από τα μέχρι τώρα αποτελέσματα φαίνεται ότι ένα ή περισσότερα από τα συστατικά του χυμού προκαλεί αναστολή ενός ισοενζύμου της οικογένειας του κυτταροχώματος P450, του CYP3A4¹⁴⁻²¹, στο τοίχωμα του λεπτού εντέρου. Το ανωτέρω ένζυμο, μεταβολίζοντας πολλά από τα φάρμακα που διέρχονται από το γαστρεντερικό σωλήνα, συμμετέχει στη φαινόμενο του μεταβολισμού πρώτης διόδου. Πρόκειται για τον μεταβολισμό που υφίστανται φάρμακα λαμβανόμενα από το στό-

μα και ο οποίος διενεργείται είτε από το εντερικό ενδοθήλιο κατά την απορρόφησή τους είτε, κατά την ακόλουθη είσοδό τους στην πυλαία κυκλοφορία, από το ήπαρ, πριν ακόμη εισέλθουν στη συστηματική κυκλοφορία. Όπως προκύπτει από τα ανωτέρω, ο μεταβολισμός πρώτης διόδου είναι βασικός παράγοντας περιορισμού της βιοδιαθεσιμότητας από το στόμα λαμβανόμενων φαρμάκων¹ το τελικό αποτέλεσμα της αναστολής του είναι επομένως η αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας των μελετώμενων φαρμάκων²².

Δεν είναι σαφές ποιο από τα συστατικά του χυμού προκαλεί αυτή την αναστολή. Αρχικά ενοχοποιήθηκαν το φλαβονοειδές ναριγγίνη και η φουρανοκούμαρινη 6,7-διϋδροξυμπεργκαμοτίνη²³⁻²⁶, τα οποία έχουν την ικανότητα να αναστέλλουν *in vitro* το CYP3A4¹ από μελέτες που έγιναν όμως *in vivo* πιθανολογείται ότι τα συστατικά αυτά, αν και συμβάλλουν στην αλληλεπίδραση του χυμού με φάρμακα σε ανθρώπους, δεν είναι μείζονος σημασίας για αυτή²⁷⁻³⁰. Πρόσφατα έχουν ταυτοποιηθεί στο χυμό φράπας άλλα συστατικά της κατηγορίας των φουρανοκούμαρινών (GF-I-1 και GF-I-4 κυρίως, καθώς και GF-I-2, GF-I-5 και GF-I-6), τα οποία *in vitro* είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4, μένει όμως να διερευνηθεί η σημασία τους στην *in vivo* αλληλεπίδραση³¹⁻³⁴.

Φαίνεται ότι η ανασταλτική αυτή ιδιότητα του χυμού φράπας περιορίζεται στο ισοενζύμο CYP3A4 του εντερικού τοιχώματος, χωρίς να επηρεάζει το CYP3A4 του ήπατος, αφορά δηλαδή αποκλειστικά στο μεταβολισμό πρώτης διόδου – και πιο συγκεκριμένα στο εντερικό ενδοθήλιο – και όχι στο μεταβολισμό του φαρμάκου μετά την είσοδό του στη συστηματική κυκλοφορία. Αυτό προκύπτει από μελέτες που δείχνουν αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας χωρίς μεταβολή στο χρόνο ημίσειας ζωής των μελετώμενων φαρμάκων, καθώς και από την έλλειψη επίδρασης του χυμού *citrus decumana* στη φαρμακοκινητική ενδοφλεβίως χορηγούμενων φαρμάκων³⁵. Επιπλέον, το γεγονός της ανεύρεσης μειωμένων ποσοτήτων του CYP3A4 μετά τη χορήγηση χυμού φράπας υποδηλώνει ότι η αλληλεπίδραση δεν συνίσταται απλώς σε ανταγωνισμό για τα ενεργά κέντρα του ενζύμου¹ καθώς και το CYP3A4 mRNA του λεπτού εντέρου παραμένει αμετάβλητο, το πιθανότερο είναι ότι ο χυμός προκαλεί ελάττωση του πρωτεΐνικου περιεχομένου με βάση κάποιον μετα-μεταγραφικό μηχανισμό, όπως ίσως την αυξημένη αποδομή του ενζύμου². Αυτό σημαίνει ότι για την ανάληψη φυσιολογικής δραστηριότητας CYP3A4 θα απαιτείται de novo σύνθεση του ενζύμου, γεγο-

νός το οποίο εξηγεί και την παρατεταμένη διάρκεια δράσης του χυμού, όπως θα αναφερθεί πιο κάτω.

Ο χυμός *citrus decumana* φαίνεται να έχει επίσης ανασταλτική δράση, ασθενέστερη όμως και αμφίβολης κλινικής σημασίας, στο CYP1A2³⁶⁻³⁷. Είναι επιπλέον πιθανό να έχει επίδραση και στα CYP2C9 και CYP2D6, οι συνέπειες της οποίας δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς³⁴.

Πέραν όμως των ισοενζύμων του κυττοχρώματος P450, από το χυμό *citrus decumana* φαίνεται ότι αναστέλλεται και η αντλία της P-γλυκοπρωτεΐνης, ένα ενεργό σύστημα μεταφοράς που ανευρίσκεται στο επιθήλιο του εντέρου και εκκρίνει προς τον εντερικό αυλό μέρος του απορροφούμενου φαρμάκου, συμμετέχοντας έτσι στο φαινόμενο της πρώτης διόδου³⁸⁻⁴⁰. Η αντλία αυτή έχει πολλά κοινά υποστρώματα με το CYP3A4, μαζί με το οποίο αποτελεί έτσι συνδυασμένο φραγμό για τη βιοδιαθεσιμότητα, και η αναστολή της ίσως να παίζει σημαντικότερο ρόλο από την αναστολή του CYP3A4 στην αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας ορισμένων τουλάχιστον φαρμάκων, όπως η κυκλοσπορίνη⁴¹.

Ιδιαίτερη σημασία παρουσιάζει το γεγονός ότι η δράση του χυμού *citrus decumana* στη φαρμακοκινητική⁴² είναι μέγιστη από το πρώτο κιόλας ποτήρι, ενώ η διάρκεια της είναι επίσης παρατεταμένη^{2,43}: φτάνει σε ένα μέγιστο μέσα σε 4 ώρες από την κατανάλωση του χυμού, ενώ 24 ώρες μετά παραμένει ένα 10% της αρχικής δραστικότητας. Η ικανότητα αλληλεπίδρασης εξαφανίζεται ολοκληρωτικά μόνο μετά από τρεις έως επτά ημέρες.

Η αλληλεπίδραση του χυμού *citrus decumana* με τα λαμβανόμενα φάρμακα παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία. Καταρχήν, το μέγεθος της αλληλεπίδρασης παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των ατόμων, παραμένει όμως σταθερό σε ένα συγκεκριμένο άτομο, εξαρτάται δηλαδή πιθανώς από ιδιοσυγκρασιακούς παράγοντες⁴⁴. Έχει βρεθεί ότι το μέγεθος της ελάττωσης του περιεχομένου του λεπτού εντέρου σε CYP3A4 είναι ανάλογο των τιμών πριν την κατανάλωση του χυμού· όσο μεγαλύτερη είναι η αρχική τιμή του CYP3A4, τόσο μεγαλύτερη θα είναι και η ελάττωσή της μετά από λήψη χυμού φράπας. Με άλλα λόγια, τα άτομα στα οποία ο μεταβολισμός πρώτης διόδου κατέχει σημαντική θέση στις συνολικές διαδικασίες βιομεταρροπής και απομάκρυνσης του φαρμάκου (και ίσως για τον ίδιο λόγο και οι ασθενείς με ηπατική νόσο), είναι και πιο ευαίσθητα στην επίδραση του χυμού. Από την άλλη, τα φάρμακα που υπόκεινται σε εκτεταμένη μεταβολισμό πρώτης διόδου υφίστανται μεγαλύτερη επίδραση

στη βιοδιαθεσιμότητά τους από το χυμό *citrus decumana*^{2,15}. Σημασία έχει όμως και η εναντιομερική σύνθεση του φαρμάκου, καθώς ο χυμός έχει συνήθως μεγαλύτερη επίδραση στο ένα από τα δύο εναντιομερή, τα οποία δεν συμβάλλουν στον ίδιο βαθμό στη δραστικότητα του φαρμάκου². Επιπλέον, άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την αλληλεπίδραση είναι το ποσό και ο τύπος του χυμού (προέλευση και τύπος του φρούτου, τρόπος παρασκευής του χυμού κ.λ.π.), και προφανώς το δοσολογικό σχήμα του φαρμάκου σε σχέση με τη λήψη του χυμού^{2,32,45}.

3. Ο ΧΥΜΟΣ CITRUS DECUMANA ΚΑΙ Η (ΨΥΧ)ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Οι πιο πλήρεις μελέτες σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις του χυμού *citrus decumana* έχουν γίνει στους αναστολείς διαιώνων ασβεστίου (της κατηγορίας των διϋδροπυριδινών), ενώ άλλα φάρμακα που έχουν μελετηθεί εκτενώς είναι η τερφεναδίνη (ένα μη κατασταλτικό αντισταμινικό), η κυκλοσπορίνη και άλλα ανοσοκατασταλτικά, η σακοΐναβίρη κ.α.^{2,14-17,27,29,30,35,46}. Οι γνώσεις αυτές δεν έχουν απλώς θεωρητική αξία. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η τερφεναδίνη της οποίας η συγχρόνηση με χυμό *citrus decumana* σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ενός τύπου θανατηφόρας κοιλιακής αρρυθμίας σχετιζόμενης με παράταση του QT διαστήματος¹⁸. Παρόμοιες παρατηρήσεις έχουν γίνει σε σχέση με άλλες φαρμακευτικές ουσίες. Ενδεικτικά, η Επιτροπή για την Ασφάλεια των Φαρμάκων στη Βρετανία έχει ορίσει ότι η κυκλοσπορίνη, η τερφεναδίνη και οι περισσότεροι αναστολείς διαιώνων ασβεστίου δεν πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα με χυμό *citrus decumana*⁴⁷. Από μια άλλη σκοπιά, ενδιαφέρον αντικείμενο μελέτης αποτελεί η πιθανότητα χρησιμοποίησης του φαινομένου της αύξησης της βιοδιαθεσιμότητας από το χυμό *citrus decumana* για τη μείωση της χορηγούμενης δόσης δαπανηρών φαρμάκων, όπως τα αντινεοπλασματικά: αυτό όμως δεν είναι εύκολο, καθώς προκύπτουν προβλήματα ως προς το συγχρονισμό των δόσεων των φαρμάκων με το χυμό και τις αντίστοιχες διακυμάνσεις των επιπέδων και των δύο⁴⁸.

Το CYP3A4 όμως είναι πολύ σημαντικό και για το μεταβολισμό αρκετών από τα φάρμακα που συναντούμε στην ψυχιατρική πράξη. Στον πίνακα 1 φαίνονται τα φάρμακα, στο μεταβολισμό των οποίων συμμετέχει το CYP3A4, καθώς και τα άλλα ισοένζυμα του κυττοχρώματος P450 τα οποία

Πίνακας 1. Ένζυμα του κυττοχρώματος P450 και μεταβολιζόμενα φάρμακα (Από: Perry P, Lund BC: Antidepressant Dosing⁴⁹, τροποποιημένο)

CYP3A4	Αντικαταθλιπτικά: σερτραλίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (αμιτριπτυλίνη, κλομιπραμίνη, δεσιπραμίνη, ιμιπραμίνη, νορκλομιπραμίνη, νορτριπτυλίνη, τριμιπραμίνη), βενλαφαξίνη, σιταλοπράμη, νεφαζόδόνη Βενζοδιαζεπίνες: αλπραζολάμη, διαζεπάμη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη Αντιψυχωσικά: κλοζαπίνη, κουετιαπίνη, ίσως ρισπεριδόνη, σερτινδόλη Διάφορα: καρβαμαζεπίνη, κωδεΐνη, βαλπροϊκό
CYP2D6	Αντιψυχωσικά: αλοπεριδόλη, κλοζαπίνη, περφεναζίνη, ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη, ολανζαπίνη, σερτινδόλη Οπιούχα: κωδεΐνη, δεξτρομεθορφάνη, υδρομορφόνη, μεθαδόνη, οξυκωδόνη, τραμαδόλη Αντικαταθλιπτικά: τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (αμιτριπτυλίνη, κλομιπραμίνη, δεσιπραμίνη, ιμιπραμίνη, νορκλομιπραμίνη, νορτριπτυλίνη, τριμιπραμίνη), SSRI's (φλουοξεπίνη, νορφλουοξεπίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη), μαπροτιλίνη, νεφαζόδόνη, βενλαφαξίνη
CYP1A2	Αντικαταθλιπτικά: αμιτριπτυλίνη, κλομιπραμίνη, ιμιπραμίνη Αντιψυχωσικά: κλοζαπίνη, αλοπεριδόλη, ολανζαπίνη
CYP2C9	Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

πιθανώς επηρεάζονται από το χυμό citrus decumana.

Πρέπει να σημειωθεί εδώ ότι ο πίνακας αυτός αναφέρεται στο συνολικό μεταβολισμό των φαρμάκων. Δεν μπορεί να προβλεφθεί επομένως από αυτόν η αλληλεπίδραση του χυμού citrus decumana με τα αναφερόμενα φάρμακα, για πολλούς λόγους: Πρώτον, η επίδραση του χυμού περιορίζεται, όπως είπαμε, στο εντερικό CYP3A4, χωρίς να επηρεάζει το αντίστοιχο ηπατικό συνένζυμο. Είναι επομένως σημαντικό να γνωρίζουμε το βαθμό στον οποίο τα φάρμακα, τα οποία αποτελούν υποστρώματα για το CYP3A4 στο ήπαρ, υφίστανται μεταβολισμό πρώτης διόδου από το εντερικό συνένζυμο. Επιπλέον, όπως φαίνεται από τον πίνακα, πολλά φάρμακα μεταβολίζονται από περισσότερα του ενός ένζυμα της οικογένειας του κυττοχρώματος P450. Έτσι χρειάζεται να διευκρινιστεί ο βαθμός συμμετοχής του κάθε ξεχωριστού ισοενζύμου στο μεταβολισμό του φαρμάκου, προκειμένου να γίνουν υποθέσεις για την επίδραση της αναστολής κάποιου από τα πρώτα στη συγκέντρωση του τελευταίου. Τα πράγματα περιτλέκονται ακόμη περισσότερο από το γεγονός ότι

τα προϊόντα του μεταβολισμού αρκετών φαρμάκων, κυρίως της κατηγορίας των αντικαταθλιπτικών (αμιτριπτυλίνη-νορτριπτυλίνη, ιμιπραμίνη-δεσιπραμίνη, φλουοξεπίνη-νορφλουοξεπίνη), παρουσιάζουν τα ίδια ενεργό φαρμακευτική δράση, καθώς και από το γεγονός ότι κάποια φάρμακα, ιδίως της κατηγορίας των SSRI, αποτελούν τα ίδια ικανούς αναστολείς διαφόρων ενζύμων του κυττοχρώματος P450⁴⁹⁻⁵⁷. Τέλος, για αρκετά φάρμακα δεν έχει αποδειχθεί σαφής σχέση συγκέντρωσης προς θεραπευτική απάντηση⁴⁹, με αποτέλεσμα να χρειάζονται και κλινικές εκτιμήσεις, πέραν των προσδιορισμών της βιοδιαθεσιμότητας, προκειμένου να καθοριστεί η πραγματική σημασία τυχόν αλληλεπιδράσεων.

Επομένως, ο μοναδικός τρόπος εκτίμησης των αλληλεπιδράσεων του χυμού citrus decumana με συγκεκριμένες φαρμακευτικές ουσίες είναι ο εμπειρικός, με δοκιμές σε ελεγχόμενες μελέτες. Για τα περισσότερα από τα ψυχιατρικά φάρμακα, τέτοια δεδομένα είναι λίγα προς το παρόν. Πρέπει να τονιστεί ότι τα πειραματικά δεδομένα που αναφέρονται παρακάτω είναι συνήθως λίγες μελέτες που χρησιμοποιούν μικρό αριθμό εξεταζόμενων ατόμων, και αποτελούν απλώς κάποια ενδεικτικά προκαταρκτικά δεδομένα.

Οι **βενζοδιαζεπίνες**⁵⁸ είναι μάλλον τα περισσότερο μελετημένα από αυτή την άποψη ψυχιατρικά φάρμακα. Πιστεύεται ότι το CYP3A4 παιζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό τους, και υπάρχουν αρκετά δεδομένα ιδιαίτερα για τη μιδαζολάμη και την τριαζολάμη. Έχει παρατηρηθεί αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας και του χρόνου ημίσειας ζωής της τριαζολάμης⁵⁹⁻⁶⁰ με ταυτόχρονη αύξηση των δυναμικών παραμέτρων μετά από χορήγηση χυμού citrus decumana, με ακόμη μεγαλύτερη επίδραση σε επαναλαμβανόμενη κατανάλωση του χυμού. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μελετών με συγχορήγηση χυμού φράπας και μιδαζολάμης⁶¹⁻⁶², αν και σε μία έρευνα⁶³ αμφισβητείται η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης του χυμού και με τα δύο ανωτέρω φάρμακα. Για τη διαζεπάμη⁶⁴ έχει επίσης ανευρεθεί αύξηση των παραμέτρων που αφορούν στη βιοδιαθεσιμότητα μετά από χορήγηση χυμού γκρέιπφρουτ, χωρίς να έχουν μελετηθεί ακόμη οι κλινικές συνέπειες της αλληλεπίδρασης. Τέλος, έχει παρατηρηθεί αύξηση της συγκέντρωσης της αλπραζολάμης⁶⁵ μετά από συγχορήγηση με κετοκοναζόλη, η οποία αποτελεί ισχυρό αναστολέα του ενζύμου CYP3A4 τόσο στο ήπαρ όσο και στο έντερο, αλλά σε έρευνα με χορήση χυμού citrus decumana δεν ανευρέθη επίδραση στις φαρμακοκινητικές ή φαρ-

μακοδυναμικές ιδιότητες της αλπραζολάμης, πιθανώς λόγω της υψηλής βιοδιαθεσιμότητας της τελευταίας⁶⁶.

Για τη βουσπιρόνη⁶⁷ έχει επίσης επισημανθεί σημαντική μεταβολή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων μετά από τη χορήγηση χυμού citrus decumana· από τα διάφορα όμως φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα της μεταβολής αυτής που μελετήθηκαν, παρατηρήθηκε αύξηση μόνο στο υποκειμενικό αίσθημα φαρμακευτικής δράσης που αναφέρθηκε από τους εξεταζομένους.

Όσον αφορά στα **αντιψυχωσικά**, μελέτη της αλληλεπίδρασης του χυμού citrus decumana με αλοπεριδόλη^{68,69} (η οποία μεταβολίζεται από το CYP1A2, το CYP2D6 και το CYP3A4) δεν ανέδειξε μεταβολές της φαρμακοκινητικής και των κλινικών παραμέτρων. Από τα νεότερα αντιψυχωσικά⁷⁰⁻⁷², ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η κλοξαπίνη, της οποίας ο μεταβολισμός φαίνεται ότι επιτυγχάνεται κυρίως μέσω του CYP1A2 και λιγότερο μέσω του CYP3A4 και άλλων ενζύμων του κυττοχρόματος P450⁷³⁻⁷⁴. Τα δεδομένα σχετικά με τη συγχορήγηση κλοξαπίνης και αναστολέων του CYP3A4 είναι αντιφατικά, ή τουλάχιστον αφήνουν υποψίες ότι μπορεί κάποια άτομα να είναι πιο ευαίσθητα στην αλληλεπίδραση από άλλα: αναφέρεται ότι δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της συγκέντρωσής της κατά τη χορήγηση ιτρακοναζόλης⁷⁵ και ερυθρομυκίνης⁷⁶: από την άλλη όμως παρατηρήθηκε σε 2 ασθενείς αυξημένη τοξικότητα της κλοξαπίνης μετά από συγχορήγηση με ερυθρομυκίνη⁷¹. Πάντως, σε μια πρόσφατη μελέτη με χρήση χυμού citrus decumana⁷⁷, δεν υπήρξαν στατιστικώς σημαντικές μεταβολές στις συγκεντρώσεις της κλοξαπίνης στο πλάσμα των εξεταζομένων. Για τη φισπεριδόνη^{70,71} δεν αναμένεται σημαντική αλληλεπίδραση με το χυμό citrus decumana, καθώς φαίνεται ότι μεταβολίζεται από το CYP2D6, ενώ δεν υπάρχουν μελέτες για την ολανξαπίνη^{70,71}, στης οποίας το μεταβολισμό ενέχονται το CYP1A2 και CYP2D6. Τέλος, δεν υπάρχουν πειραματικά δεδομένα για τη σερτινόδόλη^{70,71}, η οποία μεταβολίζεται από το CYP2D6 και το CYP3A4, και για την κουεταπίνη⁷⁰, η οποία μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4.

Στην κατηγορία των τρικυκλικών **αντικαταθλιπτικών**⁷⁸, αναδείχθηκε μέτρια αύξηση των συγκεντρώσεων στον ορό της κλομιπραμίνης και του μεταβολίτη της δεσμεθυλοκιμπραμίνη μετά από χορήγηση χυμού citrus decumana, ενώ δεν παρατηρήθηκε το ίδιο για την αμιτριπτυλίνη. Από τα αντικα-

ταθλιπτικά νεότερης γενιάς, παρατηρήθηκε σε ασθενείς υπό αγωγή με σερτραλίνη⁷⁹ αύξηση των συγκεντρώσεων της, μετά από προσθήκη χυμού citrus decumana. Για τη βενιλαφαξίνη⁸⁰ είναι γνωστό ότι ο κύριος δρόμος μεταβολισμού της είναι μέσω του CYP2D6 προς ενεργό μεταβολίτη, ενώ δευτερευόντως μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4· η νεφαξιόδόνη⁸¹ μεταβολίζεται από το CYP3A4, αλλά ταυτόχρονα αποτελεί ικανό αναστολέα του ίδιου ενζύμου, ενώ φαίνεται ότι το CYP3A4 είναι επίσης υπεύθυνο για το μεταβολισμό της σιταλοπράμης⁸², χωρίς όμως να υπάρχουν δεδομένα στην πράξη για την αλληλεπίδραση των ανωτέρω φαρμάκων με χυμό citrus decumana. Στην ίδια κατηγορία αξίζει να αναφερθεί ένα περιστατικό, κατά το οποίο ο χυμός citrus decumana προκάλεσε αύξηση των επιπέδων της φλουρβοξαμίνης⁸³ (στο μεταβολισμό της οποίας δεν ενέχεται το CYP3A4, αλλά το CYP2D6 και το CYP2C19) σε ασθενή με ανεπάρκεια CYP2D6, η οποία είναι γενετικώς καθοριζόμενη και απαντάται σε 5-10% των ατόμων της λευκής φυλής· το περιστατικό αυτό δείχνει πόσο απρόβλεπτες μπορεί να είναι τέτοιες αλληλεπιδράσεις, και πόσο μπορεί να ποικίλουν μεταξύ διαφόρων ατόμων.

Τέλος, ένας ακόμη τομέας που αξίζει να διερευνηθεί είναι αυτός των θυμοδρυθμιστικών φαρμάκων, για τον οποίο τα υπάρχοντα δεδομένα είναι ελάχιστα. Αναφέρεται μόνο για την καρβαμαζεπίνη αύξηση της βιοδιαθεσιμότητάς της μετά από τη λήψη χυμού φράπας^{84,85}, χωρίς όμως να διευκρινίζονται τυχόν φαρμακοδυναμικές επιπτώσεις αυτής της αλληλεπίδρασης.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο χυμός citrus decumana (φράπας, γρέιτφρουτ) έχει ένα σημαντικό δυναμικό αλληλεπίδρασης με διάφορα φάρμακα. Η επίδρασή του στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην ψυχιατρική πράξη και η κλινική σημασία αυτής δεν έχουν διευκρινιστεί με σαφήνεια, αποτελούν όμως ένα πολύ ενδιαφέρον πεδίο μελέτης. Ως προς τα πρόσ το παρόν υπάρχοντα δεδομένα, τονίζεται ότι ακόμη και μια μετριαίη αμφισβητούμενη αλληλεπίδραση μπορεί να αποβεί σημαντική σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, καθώς ο κάθε ασθενής αποτελεί μια ξεχωριστή οντότητα δύσον αφορά στον τρόπο που ανταποκρίνεται – βιοχημικά, αλλά και κλινικά – στις διάφορες φαρμακευτικές και μη ουσίες. Προπάντων, όμως, είναι ιδιαίτερα σημαντική η γνώση ότι οι διάφοροι διατροφικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την χορηγούμενη

αγωγή, με τρόπους τους οποίους δεν προβλέπουμε, και ίσως να αποτελούν ένα από τα ακειδιά για την κατανόηση των διακυμάνσεων της φαρμακευτικής ανταπόκρισης από άτομο σε άτομο, ή ακόμη και σε διαφορετικές φάσεις της παρακολούθησης του ίδιου άτομου.

ABSTRACT

Andreou Ch, Karavatos A. Citrus decumana (grapefruit) juice-drug interactions: its importance in psychiatric practice. *Hell Jatr* 2001, 67: 129-136.

The various food-drug interactions are common. citrus decumana (grapefruit) juice, which is widely used in weight reduction regimens, seems to have a significant potential for such interaction. Its effect consists in augmentation of the bioavailability of orally taken drugs, through the inhibition of CYP3A4 and P-glycoprotein in the intestinal wall. Grapefruit juice seems also to affect to a lesser extent other enzymes of the P450 family (CYP1A2, CYP2C9 and CYP2C19), but the clinical significance of this latter effect has not been fully studied yet. In this paper we study established and possible interactions of grapefruit juice with drugs used in psychiatric practice.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Walter-Sack I, Klotz U. Influence of diet and nutritional status on drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1996, 31: 47-64.
2. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD. Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998, 46: 101-10.
3. Singh BN. Effects of food on clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 199, 37: 213-55.
4. Evans AM. Influence of dietary components on the gastrointestinal metabolism and transport of drugs. *Ther Drug Monit* 2000, 22: 131-6.
5. Ameer B, Weintraub RA. Drug interactions with grapefruit juice. *Clin Pharmacokinet* 1997, 33: 103-21.
6. Sanders TA, Woolfe R, Rantzen E. Controlled evaluation of slimming diets: use of television recruitment. *Lancet* 1990, 336: 918-20.
7. Green AI, Patel JK, Goisman PM et al. Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action. *Gen Hosp Psychiatry* 2000, 22: 224-35.
8. Taylor DM, McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain – a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2000, 101: 416-32.
9. Allison DB, Mentore JL, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PL. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999, 156: 1686-96.
10. Andersen AE. Gender-related aspects of eating disorders: A guide to practice. *J. Gend Specif Med* 1999, 2: 47-54.
11. Bray GA. Treatment of Obesity in the Elderly. *Clinical Geriatrics*, 1999 (www.mmhc.com/cg/articles/CG9907/Bray.html).
12. Ashton H. Psychotropic-drug prescribing for women. *Br J Psychiatry Suppl* 1991: 30-5.
13. Σίμος Γ. Διερεύνηση των ψυχογενών διαταραχών στην πρόσληψη τροφής και των δυνατοτήτων πρόληψης. *Διδακτορική διατροφική*, Θεσσαλονίκη 1996, σελ. 177.
14. Kane GC, Lipsky JJ. Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc* 2000, 75: 933-42.
15. Fuhr U. Drug interactions with grapefruit juice. Extent, probable mechanism and clinical relevance. *Drug Saf* 1998, 18: 251-72.
16. Tirillini B. Grapefruit: The last decade acquisitions. *Fito-terapia* 2000, 71: S29-S37.
17. Eagling VA, Profit L, Back DJ. Inhibition of the CYP3A4-mediated metabolism and P-glycoprotein-mediated transport of the HIV-1 protease inhibitor saquinavir by grapefruit juice components. *Br J Clin Pharmacol* 1999, 48: 543-52.
18. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000, 38: 41-57.
19. Ghosal A, Satoh H, Thomas PE, Bush E, Moore D. Inhibition and kinetics of cytochrome P4503A activity in microsomes from rat, human, and cDNA-expressed human cytochrome P450. *Drug Metab Dispos* 1996, 24: 940-7.
20. Sharif SH, Ali BH. Effect of grapefruit juice on drug metabolism in rats. *Food Chem Toxicol* 1994, 32: 1169-71.
21. Chan WK, Nguyen LT, Miller VP, Harris RZ. Mechanism-based inactivation of human cytochrome P450 3A4 by grapefruit juice and red wine. *Life Sci* 1998, 62: 135-42.
22. Wilkinson GR. The effects of diet, aging and disease-states on presystemic elimination and oral drug bioavailability in humans. *Adv Drug Deliv Rev* 1997, 27: 129-59.
23. Edwards DJ, Bellevue FH 3rd, Woster PM. Identification of 6',7'-dihydroxybergamottin, a cytochrome P450 inhibitor, in grapefruit juice. *Drug Metab Dispos* 1996, 24: 1287-90.
24. Schmiedlin-Ren P, Edwards DJ, Fitzsimmons ME, et al. Mechanisms of enhanced oral availability of CYP3A4 substrates by grapefruit constituents. Decreased enteroocyte CYP3A4 concentration and mechanism-based inactivation by furanocoumarins. *Drug Metab Dispos* 1997, 25: 1228-33.
25. He K, Iyer KR, Hayes RN, Sinz MW, Woolf TF, Hollenberg PF. Inactivation of cytochrome P450 3A4 by bergamottin, a component of grapefruit juice. *Chem Res Toxicol* 1998, 11:252-9.
26. Fuhr U, Kummert AL. The fate of naringin in humans: a key to grapefruit juice-drug interactions? *Clin Pharmacol Ther* 1995, 58: 365-73.

27. Bailey DG, Kreeft JH, Munoz C, Freeman DJ, Bend JR. Grapefruit juice-felodipine interaction: effect of naringin and 6',7'-dihydroxybergamottin in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1998, 64: 248-56.
28. Edwards DJ, Bernier SM. Naringin and naringenin are not the primary CYP3A inhibitors in grapefruit juice. *Life Sci* 1996, 59(13): 1025-30.
29. Bailey DG, Arnold JM, Munoz C, Spence JD. Grapefruit juice-felodipine interaction: mechanism, predictability, and effect of naringin. *Clin Pharmacol Ther* 1993, 53: 637-42.
30. Bailey DG, Arnold JM, Strong HA, Munoz C, Spence JD. Effect of grapefruit juice and naringin on nisoldipine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1993, 54: 589-94.
31. Guo LQ, Fukuda K, Ohta T, Yamazoe Y. Role of furanocoumarin derivatives on grapefruit juice-mediated inhibition of human CYP3A activity. *Drug Metab Dispos* 2000, 28: 766-71.
32. Fukuda K, Guo L, Ohashi N, Yoshikawa M, Yamazoe Y. Amounts and variation in grapefruit juice of the main components causing grapefruit-drug interaction. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2000, 741: 195-203.
33. Fukuda K, Ohta T, Oshima Y, Ohashi N, Yoshikawa M, Yamazoe Y. Specific CYP3A4 inhibitors in grapefruit juice: furocoumarin dimers as components of drug interaction. *Pharmacogenetics* 1997, 7: 391-6.
34. Tassaneeyakul W, Guo LQ, Fukuda K, Ohta T, Yamazoe Y. Inhibition selectivity of grapefruit juice components on human cytochromes P450. *Arch Biochem Biophys* 2000, 378: 356-63.
35. Bailey DG, Bend JR, Arnold JM, Tran LT, Spence JD. Erythromycin-felodipine interaction: magnitude, mechanism, and comparison with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 1996, 60: 25-33.
36. Maish WA, Hampton EM, Whitsett TL, Shepard JD, Lovvalo WR. Influence of grapefruit juice on caffeine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacotherapy* 1996, 16: 1046-52.
37. Fuhr U, Klittlich K, Staib AH. Inhibitory effect of grapefruit juice and its bitter principal, naringenin, on CYP1A2 dependent metabolism of caffeine in man. *Br J Clin Pharmacol* 1993, 35: 431-6.
38. Watkins PB. The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. *Adv Drug Deliv Rev* 1997, 27: 161-170.
39. Ito K, Kusuvara H, Sugiyama Y. Effects of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein on oral drug absorption—theoretical approach. *Pharm Res* 1999, 16: 225-3.
40. Soldner A, Christians U, Susanto M, Wacher VJ, Silverman JA, Benet LZ. Grapefruit juice activates P-glycoprotein-mediated drug transport. *Pharm Res* 1999, 16: 478-85.
41. Edwards DJ, Fitzsimmons ME, Schuetz EG, et al. 6',7'-Dihydroxybergamottin in grapefruit juice and Seville orange juice: effects on cyclosporine disposition, enteroocyte CYP3A4, and P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 1999, 65: 237-44.
42. Lundahl JU, Regardh CG, Edgar B, Johnsson G. The interaction effect of grapefruit juice is maximal after the first glass. *Eur J Clin Pharmacol* 1998, 54: 75-81.
43. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2000, 68: 384-90.
44. Bailey DG, Arnold JM, Bend JR, Tran LT, Spence JD. Grapefruit juice-felodipine interaction: reproducibility and characterization with the extended release drug formulation. *Br J Clin Pharmacol* 1995, 40: 135-40.
45. Ho PC, Saville DJ, Coville PF, Wanwimolruk S. Content of CYP3A4 inhibitors, naringin, naringenin and bergapten in grapefruit and grapefruit juice products. *Pharm Acta Helv* 2000, 74: 379-85.
46. Edgar B, Bailey C, Bergstrand R, Johnsson G, Regardh CG. Acute effects of drinking grapefruit juice on the pharmacokinetics and dynamics of felodipine—and its potential clinical relevance. *Eur J Clin Pharmacol* 1992, 42: 313-7.
47. News in Brief. *BMJ* 1997, 314: 695.
48. Armstrong SC, Cozza KL. Consultation-Liaison Psychiatry. Drug-Drug Interactions Update. *Psychosomatics* 2000, 41: 76.
49. Perry P, Lund BC. Antidepressant Dosing. Clinical Psychopharmacology Seminar, 1996 (www.vh.org/Providers/Conferences/CPS/17.html).
50. Catterton ML, Preskorn SH. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors: clinical relevance. *Pharmacol Toxicol* 1996, 78: 203-8.
51. DeVane CL. Pharmacokinetics of the newer antidepressants: clinical relevance. *Am J Med* 1994, 97: 13S-23S.
52. Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1997, 32 Suppl 1: 1-21.
53. Nemeroff CB, DeVane CL, Pollock BG. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry* 1996, 153: 311-20.
54. Brosen K. Differences in interactions of SSRIs. *Int Clin Psychopharmacol* 1998, 13 Suppl 5: S45-7.
55. Sproule BA, Narango CA, Brenner KE, Hassan PC. Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions. A critical review of the evidence. *Clin Pharmacokinet* 1997, 33: 454-71.
56. Richelson E. Pharmacokinetic drug interactions of new antidepressants: a review of the effects on the metabolism of other drugs. *Mayo Clin Proc* 1997, 72: 835-47.
57. Owen JR, Nemeroff CB. New antidepressants and the cytochrome P450 system: focus on venlafaxine, nefazodone, and mirtazapine. *Depress Anxiety* 1998, 7 Suppl 1: 24-32.
58. Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther* 1999, 24: 347-55.
59. Hukkanen SK, Varhe A, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Plasma concentrations of triazolam are increased by concomitant ingestion of grapefruit juice. *Clin Pharmacol*

- Ther 1995, 58: 127-31.
60. *Lilja JJ, Kivistö KT, Backman JT, Neuvonen PJ.* Effect of grapefruit juice dose on grapefruit juice-triazolam interaction: repeated consumption prolongs triazolam half-life. Eur J Clin Pharmacol 2000, 56: 411-5.
 61. *Kupferschmidt HH, Ha HR, Ziegler WH, Meier PJ, Krähenbühl S.* Interaction between grapefruit juice and midazolam in humans. Clin Pharmacol Ther 1995, 58: 20-8.
 62. *Ha HR, Chen J, Leuenberger PM, Freiburghaus AU, Folalath F.* In vitro inhibition of midazolam and quinidine metabolism by flavonoids. Eur J Clin Pharmacol 1995, 48: 367-71.
 63. *Vanakoski J, Mattila MJ, Seppälä T.* Grapefruit juice does not enhance the effects of midazolam and triazolam in man. Eur J Clin Pharmacol 1996, 50: 501-8.
 64. *Ozdemir M, Aktan Y, Boydag BW, Cingi MI, Musmul A.* Interaction between grapefruit juice and diazepam in humans. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1998, 23: 55-9.
 65. *Schmider J, Brockmoller J, Arold G, Bauer S, Roots I.* Simultaneous assessment of CYP3A4 and CYP1A2 activity in vivo with alprazolam and caffeine. Pharmacogenetics 1999, 9: 725-34.
 66. *Yasui N, Kondo T, Furukori H, et al.* Effects of repeated ingestion of grapefruit juice on the single and multiple oral-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam. Psychopharmacology 2000, 150: 185-90.
 67. *Lilja JJ, Kivistö KT, Backman JT, Lamberg TS, Neuvonen PJ.* Grapefruit juice substantially increases plasma concentrations of buspirone. Clin Pharmacol Ther 1998, 64: 655-60.
 68. *Yasui N, Kondo T, Suzuki A, et al.* Lack of significant pharmacokinetic interaction between haloperidol and grapefruit juice. Int Clin Psychopharmacol 1999, 14: 113-8.
 69. *de Vane CL.* Principles of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB. Textbook of Psychopharmacology, 2nd ed. Washington DC: American Psychiatric Press, 155-69.
 70. *Prior TI, Chue PS, Tibbo P, Baker GB.* Drug metabolism and atypical antipsychotics. Eur Neuropsychopharmacol 1999, 9: 301-9.
 71. *Francis LYW, Ereshesfsky L.* Clinically significant drug interactions with the newer antipsychotic drugs. Home Healthcare Consultant 2000, 7 (www.mmhc.com/hbcc/articles/HHCC9810/lam.html).
 72. *Caccia S.* Biotransformation of post-clozapine antipsychotics: pharmacological implications. Clin Pharmacokinet 2000, 38: 393-414.
 73. *Eiermann B, Engel G, Johansson I, Zanger UM, Bertilsson L.* The involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in the metabolism of clozapine. Br J Clin Pharmacol 1997, 44: 439-46.
 74. *Fang J, Coutts RT, McKenna KF, Baker GB.* Elucidation of individual cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of clozapine. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1998, 358: 592-9.
 75. *Raaska K, Neuvonen PJ.* Serum concentrations of clozapine and N-desmethylclozapine are unaffected by the potent CYP3A4 inhibitor itraconazole. Eur J Clin Pharmacol 1998, 54: 167-70.
 76. *Hagg S, Spigset O, Mjorndal T, Granberg K, Persbo-Lundqvist G, Dahlqvist R.* Absence of interaction between erythromycin and a single dose of clozapine. Eur J Clin Pharmacol 1999, 55: 221-6.
 77. *Vandel S, Netillard C, Perault MC, Bel AM.* Plasma levels of clozapine and desmethylclozapine are unaffected by concomitant ingestion of grapefruit juice. Eur J Clin Pharmacol 2000, 56: 347-8.
 78. *Vandel P, Regina W, Reix I, Vandel S, Sechter D, Bizouard P.* Faut-il contre-indiquer le jus de pamplemousse? Une approche en psychiatrie. L' Encephale 1999, 25: 67-71.
 79. *Lee AJ, Chan WK, Harralson AF, Buffum J, Bui BC.* The effects of grapefruit juice on sertraline metabolism: an in vitro and in vivo study. Clin Ther 1999, 21: 1890-9.
 80. www.rxlist.com/cgi/generic/venlafax_ad.htm.
 81. *Greene DS, Barhaiya RH.* Clinical pharmacokinetics of nefazodone. Clin Pharmacokinet 1997, 33: 260-75.
 82. www.rxlist.com/cgi/generic/citalo_ad.htm.
 83. *Wiens A.* Question: How does grapefruit juice affect psychotropic medications? J Psychiatry Neurosci 2000, 25: 198.
 84. *Garg SK, Kumar N, Bhargava VK, Prabhakar SK.* Effect of grapefruit juice on carbamazepine bioavailability in patients with epilepsy. Clin Pharmacol Ther 1998, 64: 286-8.
 85. *Spina E, Pisani F, Perucca E.* Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. Clin Pharmacokinet 1996, 31: 198-214.

Αλληλογραφία:

Αθ. Καραβάτος
Κ. Παλαμά 21
55133 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Ath. Karavatos
21, K. Palama Str.
55133 Thessaloniki
Greece

Ιατροδικαστική εντομολογία

Σμαρώ Σωτηράκη¹, Δημήτριος Ψαρούλης²

¹ Εργαστήριο Παρασιτολογίας και Παρασιτικών Νοσημάτων,
Ινστιτούτο Κτηνιατρικών Ερευνών, ΕΘ.Ι.ΑΓ.Ε., Ιωνία Θεσσαλονίκης

² Εργαστήριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής
ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η διαδικασία αποσύνθεσης ενός πτώματος χωρίζεται σε πολλά στάδια, με καθένα από τα οποία συσχετίζεται ένα διαφορετικό φάσμα από ασπόνδυλους οργανισμούς. Η συλλογή και απόδοση εντομολογικών δεδομένων που έχουν σκοπό να συμβάλλουν στη διερεύνηση ενός εγκλήματος ορίζεται με τον όρο Ιατροδικαστική Εντομολογία. Τα έντομα που έχουν τη σπουδαιότερη ιατροδικαστική σημασία είναι ορισμένες οικογένειες μυγών (π.χ. Calliphoridae) και ειδικότερα στα προνυμφικά τους στάδια. Αυτά αναπτύσσονται συχνότερα σε πτώματα, εισβάλλουν στο σώμα πολύ γρήγορα μετά το θάνατο και σε μεγαλύτερο αριθμό από ό,τι άλλες ομάδες εντόμων και συνήθως παρέχουν ακριβείς πληροφορίες σχετικά με το χρόνο θανάτου. Η ταξινόμηση και ταυτοποίηση εντομολογικών δειγμάτων από ιατρο-

δικαστικά περιστατικά και ο προσδιορισμός της ηλικίας τους σε συνδυασμό με τη διαδοχή των διαφόρων ειδών εντόμων σε ένα πτώμα (succession) αποτελούν τις αρχές της ιατροδικαστικής εντομολογίας, που αναπτύσσονται στο άρθρο αυτό. Με βάση αυτές τις αρχές μπορεί να υπολογισθεί το μεταθανάτιο χρονικό διάστημα και να αντληθούν πληροφορίες που αφορούν τις συνθήκες θανάτου. Επίσης στο άρθρο αυτό αναλύονται οι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την εξαγωγή των όποιων συμπερασμάτων όπως είναι το γεωγραφικό σημείο ανεύρεσης του πτώματος, ο εντοπισμός του πτώματος σε σχέση με το άμεσο περιβάλλον, η εποχή και η κατάσταση του πτώματος και τέλος τονίζεται η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα στο πεδίο αυτό.

Ελληνική Ιατρική 2001, 67: 137 - 142.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως “Ιατροδικαστική Εντομολογία” ορίζεται η συλλογή και απόδοση εντομολογικών δεδομένων που έχουν σκοπό να συμβάλλουν στη διερεύνηση ενός εγκλήματος. Η πρώτη επιτυχημένη διαλεύκανση εγκλήματος, που βασίστηκε στην εύρεση προνυμφικών σταδίων μυγών, έγινε στο Ηνωμένο Βασίλειο και συγκεκριμένα στη Σκωτία, το Σεπτέμβριο του 1935 από τον Sir Sidney Smith στο Πανεπιστήμιο του Εδιμβούργου. Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον που παρουσιάζει το γνωστικό αυτό πεδίο της εντομολογίας είναι ιδιαίτερα αυξημένο, γεγονός που καταδεικνύεται από τον ολοένα και μεγαλύτερο αριθμό δημοσιεύσεων¹⁻⁵ και βιβλίων^{6,7} κυρίως στις ΗΠΑ.

Τα έντομα που έχουν μελετηθεί περισσότερο σε ό,τι αφορά την ιατροδικαστική τους σημασία είναι ορισμένες οικογένειες μυγών –π.χ. Calliphoridae (blowflies)–, και ειδικότερα τα προνυμφικά τους στάδια επειδή:

1. τα έντομα αυτά αναπτύσσονται συχνότερα σε πτώματα,
2. εισβάλλουν στο σώμα πολύ γρήγορα μετά το θάνατο και σε μεγαλύτερο αριθμό από ό,τι άλλες ομάδες εντόμων, και
3. συνήθως παρέχουν ακριβείς πληροφορίες σε ό,τι αφορά το χρόνο θανάτου, στοιχείο πολύτιμο στην ιατροδικαστική.

Ο τρόπος με τον οποίο η έρευνα στο πεδίο της

εντομολογίας και πιο συγκεκριμένα σε ότι αφορά την ταξινόμηση, τη φυσιολογία και την οικολογία των εντόμων αυτών μπορεί να συμβάλλει στην ιατροδικαστική παρατίθεται απλουστευμένα στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Συσχετισμοί ανάμεσα στην εντομολογική έρευνα και στις ανάγκες της ιατροδικαστικής

ΕΝΤΟΜΟΛΟΓΙΑ	→ ΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΙΚΗ
Ταξινόμηση	→ Ταυτοποίηση
Φυσιολογία	→ ώρα ή ημέρα θανάτου
εργαστηριακές μελέτες των ρυθμών ανάπτυξης	
Οικολογία	→ (κατά προσέγγιση) μήνας και τόπος θανάτου
μελέτες στο περιβάλλον της διαδοχής, εποχικότητας και διανομής των μυγών	

2. ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΕΝΤΟΜΩΝ

Οι ενήλικες μύγες έλκονται σε μεγάλο βαθμό από την οσμή της αποσύνθεσης, συχνά μόλις λίγες ώρες μετά το θάνατο. Πληγές ή ανοιχτά έλκη ανθρώπων και ζώων μπορεί επίσης να προσελκύσουν τις ενήλικες αυτές μύγες ακόμη και πριν από το θάνατο όπου οι προνύμφες τρέφονται με ιστούς ζωντανών ανθρώπων ή ζώων και προκαλούν νόσο γνωστή ως μυϊωση⁸. Οι ελκυστικές αυτές οσμές οφείλονται κυρίως σε βακτηριδιακή δράση στους νεκρωμένους ιστούς και περιλαμβάνουν υδρόθειο, αιματονία και διάφορα άλλα παράγωγα που στη σύνθεσή τους περιέχουν οργανικό θείο, μεθυλικά μερκαπτάνια, διμεθυλικά δισουλφίδια και τριμεθυλικά τρισουλφίδια⁹. Η ανίχνευση της οσμής από τις μύγες γίνεται με πολύ μεγάλη ακρίβεια¹⁰, δίνοντάς τους έτσι την ικανότητα να εντοπίζουν πτώματα ακόμη και, για παράδειγμα, μέσω αεραγωγών ή μέσα από οπές τοίχων.

Παρότι ο προσδιορισμός της ηλικίας των προνυμφών που βρίσκονται σε πτώματα αποτελεί την πιο συχνή εφαρμογή της εντομολογίας στην ιατροδικαστική, η οικολογία των εντόμων μπορεί να χρησιμεύει και σε άλλες περιπτώσεις και να βοηθήσει στη διαλεύκανση εγκληματικών ενεργειών. Για παράδειγμα αναφέρεται ότι η ακριβής γνώση της γεωγραφικής διασποράς εντόμων που βρέθηκαν σε δενδρύλλια ινδικής κάνναβης που εισήχθησαν από τη Ν. Ζηλανδία βοήθησε στον εντοπισμό της προέλευσης των δενδρυλλίων αυτών¹¹.

3. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ

Η ταξινόμηση είναι η κατάταξη των βιολογικών οργανισμών με τέτοιο τρόπο, ώστε να διευκολύνεται η ταυτοποίησή τους. Η σωστή ταυτοποίηση των εντομολογικών στοιχείων είναι ουσιώδης παράγοντας μιας πετυχημένης ερμηνείας.

Τα προνυμφικά στάδια των μυγών είναι πολύ λιγότερο γνωστά σε σχέση με τα ενήλικα. Ο Smith⁶ υπολόγισε ότι μόνο 2% των διπτέρων εντόμων, που έχουν περιγραφεί ως ενήλικα, έχουν περιγραφεί και στις προνυμφικές τους μορφές. Συνεπώς υπάρχει σημαντική ανάγκη για περαιτέρω μορφολογική, βιοχημική και μοριακή¹² έρευνα των προνυμφικών αυτών μορφών με σκοπό τη σαφέστερη ταυτοποίησή τους.

4. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Μετά την ταυτοποίηση εντομολογικών δειγμάτων από ιατροδικαστικά περιστατικά, μεγάλη σημασία έχει και ο προσδιορισμός της ηλικίας τους, επειδή με αυτόν τον τρόπο μπορεί να υπολογισθεί το μεταθανάτιο χρονικό διάστημα. Πρέπει να γίνει σαφές ότι ο καθορισμός της ηλικίας των δειγμάτων δεν καθορίζει το χρόνο θανάτου, αλλά μόνο το χρόνο που οι ενήλικες μύγες εναπόθεσαν τα αυγά ή τις προνύμφες τους στο πτώμα. Για τον καθορισμό της ηλικίας των αυγών, των προνυμφών ή άλλων σταδίων, απαιτείται λεπτομερής γνώση του βιολογικού κύκλου των εντόμων αυτών καθώς και της διαδικασίας εξέλιξης τους. Τα γένη των μυγών που μέσα αφορούν συνήθως (blowflies, flesh-flies) περνούν από 4 κατά κανόνα στάδια εξέλιξης – αυγό, προνύμφη, νύμφη ή χρυσαλίδα, ενήλικο. Το προνυμφικό στάδιο περιλαμβάνει 3 γενιές προνυμφών και η μετάβαση από τη μια στην άλλη προϋποθέτει έκδυση του χιτινώδους περιβλήματός της (εκτόδερμα), έτσι ώστε να είναι δυνατή η ανάπτυξη της επόμενης γενιάς. Η νύμφη, το στάδιο δηλαδή της μεταμόρφωσης της προνύμφης σε ενήλικο, βρίσκεται μέσα σε βαρελοειδές βιομβύκιο, το οποίο στην ουσία είναι το αποσκληρυμένο και σκούρο εκτόδερμα της τελικής, τρίτου σταδίου, προνύμφης.

Ως παράδειγμα του χρόνου που απαιτείται για την ολοκλήρωση του βιολογικού κύκλου τέτοιων εντόμων δίνεται αυτός της μύγας *Calliphora vicina*, που αποτελεί ένα από τα πιο συχνά είδη που έχουν απομονωθεί σε διάφορες ιατροδικαστικές υποθέσεις στην Αγγλία, κάτω από εργαστηριακές συνθήκες εκτροφής του στους 26,7 °C⁶. Ο χρόνος αυτός είναι: αυγό (μετά την εναπόθετησή του) = 24 ώρες,

1^{ου} σταδίου προνύμφη = 24 ώρες, 2^{ου} σταδίου προνύμφη = 20 ώρες, 3^{ου} σταδίου προνύμφη (τρέφεται) = 48 ώρες, 3^{ου} σταδίου προνύμφη (δεν τρέφεται-άωρη νύμφη) = 128 ώρες, νύμφη = 11 ημέρες. Συνολικός χρόνος διάρκειας άωρων μορφών (αυγό σε ενήλικο) = 18 ημέρες.

Οι μέθοδοι που εφαρμόζονται για τον προσδιορισμό της ηλικίας των προνυμφών βασίζονται στα μορφολογικά χαρακτηριστικά του χιτινώδους περιβλήματος¹² και στις εναποθέσεις χρωστικής¹³. Ειδικότερα, στις νύμφες ο προσδιορισμός αυτός γίνεται με βάση τα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά τους και το χρωματισμό τους, ενώ στις προνύμφες μελετώνται τα χαρακτηριστικά και το μήκος τους σε σχέση με τη θερμοκρασία στον τόπο συλλογής των δειγμάτων.

Στοιχεία που αφορούν τις προνύμφες είναι: α) εάν είναι 1^{ου}, 2^{ου} ή 3^{ου} σταδίου, β) ο βαθμός εναπόθεσης χρωστικής σε ορισμένα είδη, γ) εάν οι 3^{ου} σταδίου τρέφονται ή ανήκουν στο μεταναστευτικό στάδιο στη διάρκεια του οποίου δεν τρέφονται δ) το μέγεθος. Το μέγεθος αντιπροσωπεύει σύγουρα την ηλικία, έτσι δηλαδή όσο μεγαλύτερη είναι μια προνύμφη τόσο σε πιο προχωρημένο στάδιο βρίσκεται. Παρόλα αυτά, το μέγεθος μπορεί να επηρεαστεί από τη ποσότητα του διαθέσιμης τροφής και από τον αριθμό των ανταγωνιστικών προνυμφών. Για παράδειγμα, εάν μειωθούν τα αποθέματα τροφής και παράλληλα αυξηθεί ο αριθμός των προνυμφών σε ένα σημείο, μπορεί το αποτέλεσμα να είναι η μείωση του μέσου μεγέθους των προνυμφών που βρίσκονται εκεί¹⁴. Επιπρόσθετα, το μέγεθος των προνυμφών μπορεί να επηρεαστεί από τον τρόπο θανάτωσης και συντήρησή τους αφού αυτός προκαλεί τη συρρίκνωση τους¹⁵. Ο ιδιαίτερος τρόπος θανάτωσής τους για την αποφυγή τέτοιων προβλημάτων είναι η εμβύθισή τους σε νερό που βρίσκεται περίπου σε κατάσταση βρασμού, πριν τοποθετηθούν στο μέσο συντήρησης.

Πρέπει να προσθέσουμε ότι υπάρχει σημαντικός αριθμός πληροφοριών σε ό,τι αφορά τον προσδιορισμό της ηλικίας των προνυμφών με βάση το στάδιο και το μέγεθος τους, δύναται πολλά από αυτά τα στοιχεία αφορούν εργαστηριακές μελέτες ανάπτυξης προνυμφών σε σταθερές θερμοκρασίες. Δύο πεδία λοιπόν όπου πρέπει να γίνει περαιτέρω έρευνα και που αφορούν την ανάπτυξη των προνυμφών είναι: α) τα συστήματα εναλλασσόμενης θερμοκρασίας, όπως είναι αυτά της φύσης, και β) η μεταβολική δραστηριότητα των ίδιων των προνυμφών.

Εναλλασσόμενες θερμοκρασίες: η εναλλαγή των θερμοκρασιών μπορεί να προκαλέσει καθυ-

στέρηση² ή και επιτάχυνση¹⁶ του χρόνου ανάπτυξης των προνυμφών ανάλογα με το είδος.

Θερμοκρασία στη μάζα των προνυμφών: σε πολλές περιπτώσεις η θερμοκρασία μπορεί να ανέλθει ακόμη και 18 °C επάνω από αυτή του περιβάλλοντος ανάμεσα σε μια μάζα προνυμφών που τρέφονται, αλλά και να επανέλθει σε κανονικά επίπεδα όταν σταματήσουν να τρέφονται και αρχίσουν να μεταναστεύουν μακριά από την περιοχή αυτή². Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Turner & Howard¹⁷ οι οποίοι έδειξαν ότι η θερμοκρασία μέσα σε μάζα προνυμφών μπορεί να αυξηθεί 5-27 °C σε σύγκριση με αυτή του περιβάλλοντος και του εδάφους.

Τα παραπάνω θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη στον υπολογισμό της θερμοκρασίας, ο οποίος θα πρέπει να είναι ορθός γιατί δυνατότητα προσδιορισμού της ηλικίας των προνυμφών δεν μπορεί να υπάρξει σε περιπτώσεις όπου η θερμοκρασία στο τόπο συλλογής τους δεν μπορεί να καθορισθεί με ακρίβεια.

Ένα άλλο σημείο που πρέπει να τονισθεί είναι η πιθανότητα ύπαρξης διαφόρων τοξικών ουσιών μέσα ή επάνω στο νεκρό σώμα, οι οποίες στη συνέχεια προσλαμβάνονται από τις τρεφόμενες με αυτό προνύμφες¹⁸. Αυτό που εμφανίζει μεγάλο ενδιαφέρον είναι η μελέτη της επίδρασης των ουσιών αυτών στην ανάπτυξη των προνυμφών. Για παράδειγμα, η κοκαΐνη και η ηρωίνη αυξάνουν σημαντικά το ρυθμό ανάπτυξής τους επηρεάζοντας έτσι τον ακριβή υπολογισμό του μεταθανάτιου διαστήματος, εάν δεν ληφθούν υπόψη^{19,20}.

Αντιθέτως, σε πτώματα διαποτισμένα με λιπαντικά, βιαφές ή καύσιμα μπορεί να διπλασιασθεί ο χρόνος που απαιτείται για την αποίκησή τους από έντομα, με αποτέλεσμα να καθυστερήσει πολύ και η αποσύνθεσή τους². Άλλοι παράγοντες που έχουν σχέση με την εμφάνιση του πτώματος και αποτελούν αντικείμενο μελλοντικής έρευνας είναι η επίδραση του ρουχισμού, της ταφής, του τύπου του εδάφους, του καιψίματος, της βύθισης σε νερό κ.α.

5. ΟΙΚΟΛΟΓΙΑ – ΔΙΑΔΟΧΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΟΜΩΝ ΣΤΑ ΠΤΩΜΑΤΑ

Το φαινόμενο της διαδοχής των διαφόρων ειδών εντόμων σε ένα πτώμα (succession) αποτέλεσε μια από τις πρώτες αρχές της ιατροδικαστικής εντομολογίας. Η διαδικασία αποσύνθεσης ενός πτώματος χωρίζεται σε πολλά στάδια (π.χ. οκτώ από τον Megnin⁶, τέσσερα από τους Rodriguez & Bass)²¹ και ένα διαφορετικό φάσμα από ασπόνδυλους οργανισμούς έ-

χει συσχετιστεί με το καθένα από αυτά. Παρόλα αυτά η αυστηρή προσκόλληση στο ακριβές πρόδγραμμα της εναλλαγής αυτής μπορεί να είναι παραπλανητική, γιατί παρουσιάζει σημαντική διακύμανση σε σχέση με την εποχή, το γεωγραφικό εντοπισμό, το μέγεθος του πτώματος και άλλους παράγοντες.

Σε αντίθεση με την έλξη που ασκεί ένα σε αποσύνθεση πτώμα σε ένα τέτοιο πληθυσμό εντόμων, το πτώμα στην πραγματικότητα μπορεί να προκαλέσει μείωση στον αριθμό και στη σύνθεση των πληθυσμών που κανονικά βρίσκονται στην περιοχή (έδαφος) όπου εντοπίζεται. Το γεγονός αυτό οφείλεται στη διαρροή σωματικών υγρών²².

Η γεωγραφική εντόπιση του σημείου ανεύρεσης ενός πτώματος παίζει σημαντικό ρόλο στην ποικιλία των εντόμων που βρίσκονται σε αυτό. Για παράδειγμα σύνθεση του πληθυσμού αυτού στη Βόρειο Σκωτία διαφέρει κατά πολύ από εκείνες της Νοτίου Αγγλίας. Ακόμη περισσότερο, μερικές φορές ο πληθυσμός αυτός μπορεί να διαφέρει σημαντικά και σε κοντινότερες αποστάσεις έως και σε λίγα μέτρα όταν για παράδειγμα το πτώμα βρίσκεται είτε σε θάμνους είτε σε μια κοντινή ανοιχτή έκταση όπως σε ένα λιβάδι ή ακόμη σε ένα δάσος⁶. Μπορεί επίσης σε διαφορετικές τοποθεσίες να διαφέρει και ο ρυθμός ανάπτυξης των προνυμφών κυρίως εξαιτίας των διαφορετικών θερμοκρασιών. Για παράδειγμα οι Shean και συν.²³ παρατήρησαν ότι η ανάπτυξη των προνυμφών ήταν πολύ πιο γρήγορη σε πτώματα χοίρων εκτεθειμένα στον ήλιο από ότι σε εκείνα στη σκιά των δέντρων, με αποτέλεσμα τα τελευταία, στα οποία επικράτησαν χαμηλότερες θερμοκρασίες, να αργήσουν να αποσυντεθούν.

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΤΑΦΗΣ

Με την ταφή επιτυγχάνεται σε σημαντικό βαθμό να απομονωθεί το πτώμα από αρκετά από τα συνθισμένα έντομα και ιδιαίτερα από αυτά της οικογένειας των Calliphoridae, τα οποία άλλωστε παίζουν καθοριστικό ρόλο στην αποσύνθεσή του. Έχει αναφερθεί ότι ακόμη και ένα στρώμα χώματος μόλις 2,5cm μπορεί σε μεγάλο βαθμό να καθυστερήσει την αποσύνθεση γιατί μόνο κατ' εξαιρέση τα είδη των μυγών αυτών εναποθέτουν τα αυγά τους στην επιφάνεια του εδάφους παρά στο ίδιο το πτώμα⁶. Πρόσφατες έρευνες έδειξαν, σε ότι αφορά τη *Calliphora vicina* τουλάχιστον, ότι στην πραγματικότητα απαιτείται βαθύτερη κάλυψη (5-10 cm) του πτώματος για να αποφευχθεί η απόθεση των αυγών της αλλά η γενικότερη αρχή ότι η ταφή προσφυλάσσει το πτώμα από μεγάλο αριθμό

εντόμων είναι σωστή. Έτσι πειράματα, όπου χορηγούμενοι ήθηκαν σφάγια χοίρων, έδειξαν ότι η ταφή καθυστέρησε την αποσύνθεση σχεδόν εξίσου από όταν απλώς προφυλάχθηκαν τα πτώματα από τα έντομα, αποδεικνύοντας έτσι ότι κατά μεγάλο ποσοστό η καθυστέρηση της αποσύνθεσης κατά την ταφή οφειλόταν στα έντομα^{24,25}.

Στις H.P.A. οι Rodriguez & Bass²¹ έδειξαν ότι μετά από ταφή διάρκειας ενός έτους στα 1,2m το μεγαλύτερο μέρος από τους ιστούς του ανθρώπινου σώματος είχαν παραμείνει ανέπαφοι και δεν παρατήρησαν παρουσία εντόμων. Στην ουσία ο Turner³ υποστηρίζει ότι η παρουσία ή μη των εντόμων σε περιπτώσεις ταφής δεν παίζει σπουδαίο ρόλο τόσο στο να καθορίσει το μεταθανάτιο διάστημα όσο στο να εξηγήσει τι συνέβη στο πτώμα πριν από την ταφή, για παράδειγμα για πόσο χρονικό διάστημα έμεινε εκτεθειμένο επάνω στο έδαφος.

Ο τύπος του εδάφους, η διαπερατότητά του στις οσμές αποσύνθεσης, η ευκολία με την οποία τα έντομα μπορούν να κινούνται μέσα σε αυτό κ.α., μπορεί να επηρεάσει τον αποκισμό του πτώματος από αυτά²⁶. Μερικά είδη μυγών φαίνεται ότι έχουν τη δυνατότητα να κινούνται διαμέσου του εδάφους μέχρι να φτάσουν το πτώμα α) ως ενήλικα (π.χ. είδη των γενών *Conicera* και *Metopina* μπορούν να σκάψουν και 50cm σε 4 ημέρες), ή β) ως προνύμφες (π.χ. *Muscina* και *Morpholeria kertezi*, τα αυγά των οποίων εναποθέτονται στην επιφάνεια του εδάφους και είναι οι προνύμφες αυτές που μεταναστεύουν). Η *Conicera* αποκαλείται μάλιστα και “η μύγα του φέρετρου” επειδή βρίσκεται πολύ συχνά μέσα στα φέρετρα και θεωρείται πιθανό ότι μπορεί να περάσει πολλές γενεές χωρίς να δει το φως της ημέρας. Εκτός από τις παραπάνω μύγες, υπάρχουν είδη σκαθαριών που κυριαρχούν σε βαθύτερα θαμμένα πτώματα (Πίν. 2).

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Κάθε ιατροδικαστική περίπτωση είναι μοναδική εξαιτίας του μεγάλου αριθμού των μεταβλητών που εμπλέκονται – το γεωγραφικό σημείου ανευρέσεως του πτώματος, ο εντοπισμός του πτώματος σε σχέση με το άμεσο περιβάλλον (σε ανοιχτό χώρο ή σε δασώδη περιοχή, στον ήλιο ή στη σκιά, επάνω στο έδαφος ή θαμμένο, με ή χωρίς νερό), η εποχή, η κατάσταση του πτώματος (εάν ήταν νωπό ή σε αποσύνθεση όταν πετάχτηκε, εάν ήταν κανονικό ή προσβεβλημένο από το είδος του θανάτου, καμένο ή μολυσμένο από τοξίνες που επηρεάζουν την ανάπτυξη των προνυμφών) κ.ο.κ. Η μοναδικότητα αυτή

Πίνακας 2. Οικογένειες εντόμων σημαντικών στην ιατροδικαστική

DIPTERA (μύγες)	COLEOPTERA (σκαθάρια)	LEPIDOPTERA (πεταλούδες και σκόροι)
1. Muscidae (muscid flies, e.g., houseflies)	1. Dermestidae (skin beetles)	1. Pyralidae (grease-moth)
2. Calliphoridae (blowflies)	2. Silphidae (carrion beetles)	2. Tineidae (clothes-moth)
3. Sarcophagidae (fleshflies)	3. Histeridae (hister beetles)	
4. Sepsidae (scavenger flies)	4. Trogidae (trogid beetles)	
5. Piophilidae (cheese-skipper flies)	5. Staphylinidae (rove beetles)	
6. Phoridae (scuttle flies or coffin flies)	6. Nitidulidae (sap beetles)	
7. Sphaeroceridae (small dung flies)		

μπορεί να κάνει εξαιρετικά δύσκολη την πρόσβαση σε όλα τα στοιχεία με μεγάλη ακρίβεια.

Τα εντομολογικά στοιχεία αωτόσο, πρέπει να συλλέγονται, όσο το δυνατόν, κάτω από ιδιαίτερες συνθήκες, για να είναι αξιόπιστη και η περαιτέρω ανάλυσή τους²⁷. Υπάρχουν ακόμη περιπτώσεις όπου η έλλειψη εντομολογικών στοιχείων είναι εξίσου σημαντική και πρέπει να σημειώνεται. Για παράδειγμα η έλλειψη παρουσίας προνυμφών σε ένα πτώμα μιας εβδομάδος που βρέθηκε στην ύπαιθρο τους καλοκαιρινούς μήνες υποδηλώνει ότι το πτώμα αυτό ήταν σε περιβάλλον προστατευμένο από δραστηριότητα εντόμων για αρκετές μέρες και πιθανότητα μόλις πρόσφατα μεταφέρθηκε στο σημείο όπου βρέθηκε.

Περαιτέρω έρευνα, όπως συζητήθηκε παραπάνω, είναι απαραίτητη για να εμπλουτίσει τις γνώσεις μας στο πεδίο της ιατροδικαστικής εντομολογίας, έτσι ώστε η τελευταία να τεκμηριωθεί ως μια ουσιαστική επιστημονική αρχή, βάση της οποίας δίνεται η δυνατότητα να βελτιωθεί η ποιότητα και να επιτευχθεί η ακρίβεια κατά τη διαλεύκανση των εγκληματικών υποθέσεων.

ABSTRACT

Sotiraki S, Psaroulis D. Forensic entomology. Hell latr 2001; 67: 137-142.

Forensic entomology is basically the interpretation of entomological evidence to help resolve a criminal investigation. The insects which have been most studied in relation to their forensic uses are the blowflies (Diptera: Calliphoridae), in particular their larvae, because they are most commonly associated with corpses, they colonise the body most rapidly after death and in greater numbers than most other insect groups, and they usually provide the most accurate information regarding time of death, a major objective of forensic entomology. This synopsis will expand on each major principal of forensic entomology such as taxonomy and identification, physiology and aging of

the larvae and succession. In addition, information concerning the variables that may influence the accuracy of the any results taken, as the geographical location of the body, the location of the body in terms of its immediate environment, the season, the condition of the body and so forth are also provided.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Keh B. Scope and applications of forensic entomology. Ann Rev Entomol 1985, 30: 137-54.
2. Greenberg B. Flies as forensic indicators. J Med Entomol 1991, 28: 565-77.
3. Turner BD. Forensic Entomology. Forensic Sci Prog 1991, 5: 129-52.
4. Catts EP, Goff ML. Forensic entomology in criminal investigations. Ann Rev Entomol 1992, 37: 253-72.
5. Erzinclioglu Z. Entomological investigation of the scene. Chapter 6 pp. 89-101 In Vanezis, P. & Busutil, A. eds, Suspicious death scene investigation, Arnold, X: 1996: 193.
6. Smith KGV. A manual of forensic entomology. British Museum (Natural History). Ithaca: London & Cornell University Press, 1986: 205.
7. Catts EP, Haskell NH eds. Entomology and Death: a procedural guide. Clemson, South Carolina: Joyce's Print Shop, Inc., 1990: XII: 182.
8. Hall MJR, Wall R. Myiasis of humans and domestic animals. Adv Parasitol 1995, 35: 257-334.
9. Gill CO. Microbial interaction with meats. In Brown, M.H. eds. Meat Microbiology, London & New York: Applied Science Publishers, 1982: 529.
10. Hall MJR. Trapping the flies that cause myiasis: their responses to host-associated stimuli. Ann Trop Med Parasitol 1995, 89: 333-57.
11. Crosby TK, Watt JC, Kistemaker AC, Nelson PE. Entomological identification of the origin of imported cannabis. J Forensic Sci Soc, 1985.
12. Sperling FAH, Anderson GS, Hickey DA. A DNA-based approach to the identification of insect species used for postmortem interval estimation. Jf Forensic Sci 1994, 39: 418-27.
13. Tyndale-Biscoe M, Kitching RL. Cutical bands as age criteria in the sheep blowfly *Lucilia caprina* (Wied.) (Dipte-

- ra: Calliphoridae). Bull Entomol Res 1974, 64: 161-74.
14. Wall R, Langley PA, Stevens J, Clarke GM. Age-determination in the Old-World screw-worm fly *Chrysomya bezziana* by pteridine fluorescence. J Insect Physiol 1990, 36: 213-8.
 15. Tantawi TI, Greenberg B. The effect of killing and preserving solutions on estimates of maggot age in forensic cases. J Forensic Sci 1993, 38: 702-7.
 16. Davies L, Ratcliffe GG. Development rates of some pre-adult stages in blowflies with reference to low temperatures. Med & Veterin Entomol 1994, 8: 245-54.
 17. Turner BD, Howard T. Metabolic heat generation in dipteron larval aggregations: a consideration for forensic entomology. Med Veterin Entomol 1992, 6: 179-81.
 18. Pounder DJ. Forensic entomo-toxicology. J Forensic Sci Soc 1991, 31: 469-72.
 19. Goff ML, Omori AI, Goodbrod JR. Effect of cocaine in tissues on the development rate of *Boettcherisca peregrina* (Diptera: Sarcophagidae) and implications of this effect on estimation of postmorten intervals using arthropod development patterns. J Forensic Sci 1989, 36: 537-42.
 20. Goff ML, Brown WA, Hewardikaram KA, Omori AI. Effect of heroin in decomposing tissues on the development rate of *Boettcherisca peregrina* (Diptera: Sarcophagidae) and implications of this effect on estimation of postmorten intervals using arthropod development patterns. J Forensic Sci 1991, 36: 537-42.
 21. Rodriguez WC, Bass WM. Insect activity and its relationship to decay rates of human cadavers in East Tennessee. J Forensic Sci 1983, 30: 836-52.
 22. Anderson GS, Vanlaerhoven SL. Initial studies on insect succession on carrion in Southwestern Bristol Colom-
 - bia. J Forensic Sci 1996, 41: 617-25.
 23. Shean BS, Messinger L, Papworth M. Observations on differential decomposition on sun exposed v. shaded pig carrion in costal Washington State. J Forensic Sci 1993, 38: 938-49.
 24. Payne JA. A summer carrion study of the baby pig *Sus scrofa Linnaeus*. Ecology 1965, 46: 592-602.
 25. Payne JA, King EW, Beinhart G. Arthropod succession and decomposition of buried pigs. Nature 1968, 219: 1180-1.
 26. Nuortera P. Sarcosaprophagous insects as forensic indicators. Chapter 47, In Tedeschi, C.G., Eckert, W.G. & Tedeschi, L.G, eds, Forensic medicine: a study in trauma and environmental hazards. Volume II, Physical trauma, Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company, 1977: 1072-95.
 27. Lord WD, Burger JF. Collection and preservation of forensically important entomological materials. J Forensic Sci 1983, 28: 936-44.

Αλληλογραφία:

Σ. Σωτηράκη
Εργαστήριο Παρασιτολογίας &
Παρασιτικών Νοσημάτων,
Ινστιτούτο Κτηνιατρικών Ερευνών ΕΘ.Ι.ΑΓ.Ε
57008 Ιωνία Θεσσαλονίκης

Corresponding author:

S. Sotiraki
Laboratory of Parasitology and
Parasitic Diseases
Veterinary Research Institute, N.AG.RE.F.
57008, Ionia, Thessaloniki-Greece

Η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα ως αίτιο πυρετού αγνώστου αιτιολογίας - κλινική εμπειρία

Α. Ζιάκας, Α. Χατζητόλιος, Χ. Σαββόπουλος, Σ. Ζησέκας,
Μ. Μπαλτατζή

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

Περιληψη. Σε 16 ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύθηκαν στην κλινική για εμπύρετο νόσημα αγνώστου αιτιολογίας την περίοδο 1996-2002 η τελική διάγνωση ήταν λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα (Λ.Ε.). Από αυτούς 9 ήταν άνδρες και 7 γυναίκες μέσης ηλικίας 46,4 και 40 έτη αντίστοιχα. Υποκείμενη καρδιακή νόσος διαπιστώθηκε σε 12 ασθενείς από τους οποίους οι 6 είχαν ρευματική βαλβιδοπάθεια, σε έναν είχε τοποθετηθεί βηματοδότης, σε έναν υπήρχε βηματοδότης αλλά και προσθετική βαλβίδα, δύο είχαν μη διορθωθείσα συγγενή μεσοκοιλιακή και μεσοκολπική επικοινωνία, και δύο πρόπτωση μιτροειδούς, ένας γνωστή από την παιδική του ηλικία (χρήστης ναρκωτικών ουσιών) και ένας άγνωστη. Από τους υπόλοιπους 4 ασθενείς 3 ήταν χρήστες ναρκωτικών ουσιών ενδοφλεβίως χωρίς υποκείμενη καρδιοπάθεια, είχε ταχεία κατάληξη (πρώτο 24ωρο νοσηλείας). Ο πρασινίζων στρεπτόκοκκος ήταν συχνότερα (8/16) ο υπεύθυνος μικροοργανισμός και ακολουθούσε ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος (3/16). Η πύλη εισόδου για τη νόσο πιθανολογήθηκε στο 75% των ασθενών ανάλογα και με τον μικροοργανισμό που απομονώ-

θηκε στις θετικές αιμοκαλλιέργειες. Η κλινική εικόνα, τα αντικειμενικά και εργαστηριακά ευρήματα και η πορεία της νόσου ήταν η συνήθως περιγραφόμενη. Η διάγνωση στηρίχθηκε στα γνωστά κριτήρια ενώ σε 3 περιπτώσεις πιστοποιήθηκε και άμεσα (2 στη χειρουργική επέμβαση και 1 στη νεκροψία). Η έκβαση υπήρξε καλή σε όλους εξαιτίας της έγκαιρης διάγνωσης και αντιμετώπισης και της απουσίας σοβαρών επιπλοκών, εκτός από έναν ασθενή που παρουσίασε εμβολικό επεισόδιο του κεντρικού νευρικού συστήματος (με καλή έκβαση) και έναν που απεβίωσε στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας από οξύ πνευμονικό οϊδημα (Λ.Ε. από βρουκέλλα- νεκροτομικό εύρημα). Κύρια φαρμακευτική αγωγή ήταν η πενικιλίνη ή η βανκομυκίνη στις σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις, κατά κανόνα σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδη. Συζητείται η Λ.Ε. ως ένα πιθανό και σημαντικό αίτιο στη διαφορική διάγνωση πυρετού αγνώστου αιτιολογίας και τονίζεται η ανάγκη εγρήγορσης του κάθε κλινικού ιατρού, λόγω των σοβαρών επιπλοκών που μπορεί να προκαλέσει η νόσος εφόσον παραμείνει αδιάγνωστη.

Ελλην Ιατρ 2001, 67: 143 - 153.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με τον όρο λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα (Λ.Ε.) εννοούμε τη φλεγμονή του ενδοκαρδίου, συνήθως των βαλβίδων και σπανιότερα των καρδιακών κοιλοτήτων. Παλαιότερα, πριν από την ανακάλυψη των αντιβιοτικών η Λ.Ε. διακρινόταν σε οξεία και υποξεία - βραδεία, ανάλογα με την κλινική εικόνα και την εξέλιξή της. Σήμερα η ταξινόμηση που επι-

κρατεί βασίζεται στην ανατομική κατάσταση της προσβεβλημένης βαλβίδας που σχετίζεται και με τον υπεύθυνο λοιμογόνο παράγοντα. Έτσι διακρίνονται οι εξής κατηγορίες: α) Λ.Ε. σε φυσική βαλβίδα, φυσιολογική ή προηγουμένως αλλοιωθείσα, β) Λ.Ε. σε προσθετική βαλβίδα και γ) Λ.Ε. σε χρήστες ναρκωτικών ουσιών ενδοφλεβίως. Η σύγχρονη αυτή ταξινόμηση βοηθά στην καλύτερη εκτίμη-

ση της πρόγνωσης της νόσου, κυρίως όμως αποβλέπει στον καταλλήλοτερο σχεδιασμό της θεραπείας της. Τονίζεται ότι στη Λ.Ε. σε φυσική βαλβίδα υπάρχει υποκείμενη βλάβη σε ποσοστό 55-75% των ασθενών ενώ η Λ.Ε. επί προσθετικής βαλβίδας χαρακτηρίζεται από την συνεχώς αυξανόμενη συχνότητά της (7-25% διεθνώς σήμερα) και από την απαιτούμενη εξειδικευμένη αντιμετώπισή της (συντηρητική ή και χειρουργική). Εξάλλου ολοένα και μεγαλύτερο είναι το ποσοστό των χρηστών τοξικών ουσιών ενδοφλεβίως που νοσούν από Λ.Ε. παγκοσμίως. Έτσι η Λ.Ε. αποτελεί μία νοσολογική οντότητα με αυξανόμενη συχνότητα τόσο διεθνώς όσο και στον πληθυσμό της χώρας μας. Είναι δυνατόν να εμφανίζει βαρείες επιπλοκές ή και δυσχερή θεραπευτική αντιμετώπιση ιδιαίτερα σε επιπλεγμένες περιπτώσεις ασθενών με Λ.Ε. (προσθετικές βαλβίδες, χρήστες ναρκωτικών ουσιών ενδοφλεβίως), ενώ σημαντικό παραμένει και το ενδεχόμενο της θανατηφόρας κατάληξης. Παρουσιάζει συχνά δυσχέρειες στη διάγνωσή της και σε περιπτώσεις χωρίς τυπική κλινική εικόνα αποτελεί σοβαρό αίτιο πυρετού αγνώστου αιτιολογίας. Άλλωστε οι ασθενείς που νοσηλεύονται σε παθολογικές κλινικές και στους οποίους τίθεται η διάγνωση Λ.Ε. εισάγονται κατά κανόνα ως εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας και σπανιότερα λόγω ενδεχόμενης επιπλοκής της (εμβολικά επεισόδια, καρδιακή ανεπάρκεια). Είναι γνωστό ότι ως πυρετός αγνώστου αιτιολογίας ορίζεται εμπύρετο διάρκειας μεγαλύτερης των δύο ή τριών εβδομάδων με ύψος πυρετού άνω των $38,3^{\circ}\text{C}$ και αιτία πυρετού άγνωστη παρά την τριήμερη τουλάχιστον νοσηλεία-διερεύνηση των ασθενών πριν από την εισαγωγή τους σε νοσοκομείο ή την εξωνοσοκομειακή εξέτασή τους σε τρεις διαδοχικές επισκέψεις.

Η ολοένα εντονότερη συμμετοχή των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων ως αιτίας Λ.Ε. αλλά και ως μέσου θεραπείας αυτής και των επιπλοκών της, η αύξηση των χρηστών τοξικών ουσιών ενδοφλεβίως, η καθοριστική συμβολή του υπερηχογραφήματος καρδιάς (διαθωρακικού και διοισοφάγειου) στη σύγχρονη διαγνωστική προσέγγιση και η εφαρμογή νεότερων δραστικότερων φαρμάκων στη θεραπεία της αποτελούν τις παραμέτρους εκείνες που καθιστούν ενδιαφέρουσες και επίκαιοις τις μελέτες και ανασκοπήσεις γύρω από τη νόσο. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τη χώρα μας παρουσιάζει επίσης η από δεκαετίας συνεχής εισροή οικονομικών μεταναστών, στους οποίους παρατηρούνται μάλλον αυξημένα ποσοστά ρευματικής

καρδιοπάθειας σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό, καθώς και αυξημένα ποσοστά χρήσης ναρκωτικών ουσιών ενδοφλεβίων.

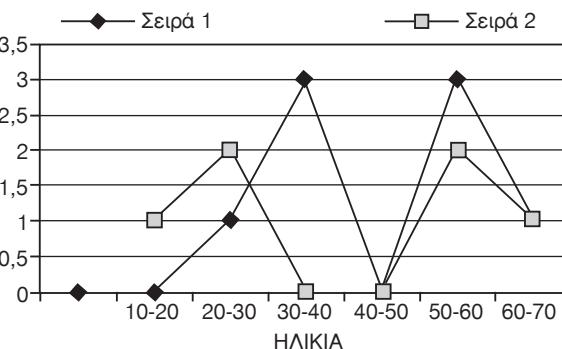
Για τους λόγους αυτούς στη μελέτη αυτή αναλύονται και συζητούνται τα ευρήματα 14 ασθενών με Λ.Ε. που νοσηλεύτηκαν στην Α' Προπαϊδευτική Παθολογική κλινική του ΠΓΝΘ «ΑΧΕΠΑ» ως εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην εργασία-ανασκόπηση αυτή μελετήθηκαν 16 ασθενείς – από την ανάλυση των φύλων νοσηλείας – που νοσηλεύτηκαν στην Α' ΠΡΠ Κλινική του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης κατά την τελευταία επταετία (1996-2000) με διάγνωση εισόδου εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας και με διάγνωση εξόδου Λ.Ε. Κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου και συνεπώς την επιλογή των ασθενών θεωρήθηκαν: α) η κλινική εικόνα των ασθενών, β) η ύπαρξη δύο τουλάχιστον θετικών καλλιέργειών αίματος με τον ίδιο μικροοργανισμό από 6 καλλιέργειες αίματος που ελήφθησαν υποχρεωτικά για κάθε ασθενή και γ) η υπερηχογραφική απεικόνιση των εκβλαστήσεων με διαθωρακικό, δύο και με διοισοφάγειο υπερηχογραφήματα στις περιπτώσεις που αυτό κατέστη δυνατό να πραγματοποιηθεί. Πάντως και μόνη η σαφής κλινική εικόνα έστω και με αργητικές καλλιέργειες αίματος σε συνδυασμό όμως με θετικά υπερηχογραφικά ευρήματα θεωρήθηκε επαρκές κριτήριο για τη νόσο ιδιαίτερα αν είχε προηγηθεί λήψη αντιβιοτικών πριν από την είσοδο των ασθενών αυτών στην κλινική και εφόσον στη συνέχεια η απάντηση στην ειδική φαρμακευτική αγωγή που εφαρμόσθηκε αποδείχθηκε αποτελεσματική.

ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΦΥΛΟ

Από τους 16 ασθενείς με Λ.Ε. οι 9 ήταν άνδρες (56,2%) και οι 7 γυναίκες (43,7%) με μέσο όρο ηλικίας 46,4 και 40 έτη αντίστοιχα. Στην εικόνα 1 γίνεται η κατανομή των ασθενών κατά ηλικία (δεκαετίες ζωής) και στους πίνακας 1 και 2 συσχετίζεται ο αιτιολογικός παράγοντας με την ηλικία, το φύλο και την υποκείμενη καρδιοπάθεια.



Εικ. 1. Κατανομή ασθενών ανάλογα με την ηλικία και το φύλο (σειρά 1 άνδρες, σειρά 2 γυναίκες).

Πίνακας 1. Κατανομή ηλικίας σε σχέση με τον αιτιολογικό παράγοντα

	Ασθενείς	%	Μέση ηλικία
staph aureous	3	21,4	24
strept viridans	6	42,8	42,5
brucella	1	7,14	30
staph epidermidis	1	7,14	60
staph μη αιμολ.	1	7,14	60
αρνητική	2	14,2	62

Πίνακας 2. Κατανομή των ασθενών και της υποκείμενης καρδιακής βλάβης σε σχέση με τόν αιτιολογικό παράγοντα

A. Κατανομή ασθενών σε σχέση με τον αιτιολογικό παράγοντα

	Αριθμός	Άνδρες	Γυναίκες			
Αιτιολ. παράγοντας	No	%	No	%	No	%
strept. Viridans	6	42,8	4	28,4	2	14,2
strept.μη αιμολυτικός	1	7,2	0	0	1	7,2
staph. Aureous	3	21,4	1	7,2	2	14,2
staph. Epidermidis	1	7,2	1	7,2	0	0
brucella	1	7,2	1	7,2	0	0
άγνωστος	2	14,2	1	7,2	1	7,2
Σύνολο	14	100	8	57,2	6	42,8

B. Κατανομή της υποκείμενης καρδιακής βλάβης σε σχέση με τόν αιτιολογικό παράγοντα

**Υποκείμενη καρδια-Χωρίς καρδιακή
κή βλάβη βλάβη**

	Συγγενής*	Επίκτητη**
Αιτιολ. παράγοντας	No	%
strept. Viridans	0	0
strept.μη αιμολυτικός	0	0
staph.aureous	1	7,2
staph.epidermidis	0	0
brucella	0	0
άγνωστος	0	0
Σύνολο	1	7,2
	9	64,3
	4	28,5

*Μεσοκοιλιακή επικοινωνία

**Μιτροειδής 5,Αορτική 2,Προσθετική βαλβίδα 1,Προσθετική+Βηματοδότης 1

Υποκείμενη καρδιοπάθεια

Από τους 16 ασθενείς δύο είχαν συγγενή καρδιοπάθεια που ήταν μεσοκοιλιακή και μεσοκοιλιακή επικοινωνία γνωστή ήδη από την παιδική τους ηλικία και δύο πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, ένας γνωστή και ένας άγνωστη. Έξι ασθενείς είχαν επίκτητη καρδιοπάθεια ρευματικής αιτιολογίας που αφορούσε (Πίν. 3) τη μιτροειδή σε τέσσερις ασθενείς (δύο με ανεπάρκεια και δύο με μεικτή βλάβη) και την αορτική σε δύο (ένας με ανεπάρκεια και ένας με μεικτή βλάβη). Ένας ασθενής είχε μόνιμο βηματοδότη και ένας μόνιμο βηματοδότη και

Πίνακας 3. Υποκείμενη νόσος στους ασθενείς με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα

A. Υποκείμενη καρδιοπάθεια	10
A1.Επίκτητη	7
μιτροειδής	5
ανεπάρκεια	2
μικτή	2
πρόπτωση	1
A2. Συγγενής	1
μεσοκοιλιακή επικοινωνία	1
A3. Προσθετικές βαλβίδες-βηματοδότης	2
αορτής-βηματοδότης	1
βηματοδότης	1
B. Χωρίς καρδιοπάθεια	4

προσθετική βαλβίδα (αορτική) που είχε τοποθετηθεί πέντε χρόνια πριν από την προσβολή της ενδοκαρδίτιδας. Η διάγνωση της καρδιοπάθειας συγγενούς και επίκτητης στηρίχητε στην κλινική εξέταση συνοδευόμενη και από τα σχετικά υπερηχογραφικά ευρήματα. Η εντόπιση της βλάβης στην καρδιά πιθανολογήθηκε ότι ήταν στις πάσχουσες βαλβίδες ή στη συγγενή βλάβη με βάση την κλινική εξέταση (μεταβολή των ακροαστικών ευρημάτων στις εστίες αυτές στη διάρκεια της νόσου) και τα υπερηχογραφικά ευρήματα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Είδος μικροοργανισμού και εστία (πύλη εισόδου)

Σε 124 από τους 16 ασθενείς (87,5%) οι καλλιέργειες αιμάτος¹⁻² ήταν θετικές στον ίδιο μικροοργανισμό σε κάθε ασθενή ενώ σε 2 απέβησαν κατ'επανάληψη αρνητικές (12,5%). Στον πίνακας 4 αναφέρονται τα είδη των μικροοργανισμών που απομονώθηκαν σε σχέση με την ύπαρξη ή μη και το είδος της υποκείμενης καρδιοπάθειας.

Πίνακας 4. Πύλη εισόδου μικροοργανισμών

Πύλη εισόδου	Μικροοργανισμός	Αριθμός ασθενών
παθήσεις δοντιών	str viridans	3
ουροποιητικό	staph aureous1, μη αιμολ str1	2
αναιτνευστικό (χρήστης)	Str viridans	1
θρομβοφλεβίτις (χρήστης)	staph aureous	1
χρήστης	staph aureous1 str viridans1	2
πεπτικό	brucella	1
άγνωστη		4
Σύνολο		14

Έτσι ειδικότερα 8 περιπτώσεις οφείλονταν σε πρασινίζοντα στρεπτόκοκκο (4 σε ασθενείς με καρδιοπάθεια ρευματικής αιτιολογίας, 2 σε ασθενή με πρόπτωση μιτροειδούς, 1 σε ασθενή χωρίς υποκείμενη καρδιοπάθεια-χρήστη ναρκωτικών ουσιών ενδοφλεβίως και 1 σε ασθενή με μεσοκολπική επικοινωνία. Μία περιπτώση οφείλοταν σε μη αιμολυτικό στρεπτόκοκκο σε ασθενή με μόνιμο βηματοδότη, 3 σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (1 σε ασθενή με συγγενή καρδιοπάθεια και 2 σε ασθενείς χωρίς υποκείμενη καρδιοπάθεια-χρήστες ναρκωτικών ουσιών ενδοφλεβίως). 1 περίπτωση οφείλοταν σε επιδερμικό σταφυλόκοκκο σε ασθενή με μόνιμο βηματοδότη και προσθετική βαλβίδα και τέλος 1 σε βρουκέλλα σε ασθενή χωρίς γνωστή καρδιοπάθεια και χωρίς ιστορικό χρήσης ναρκωτικών ουσιών ενδοφλεβίως.

Σε 12 από τους 16 ασθενείς (75%) υπήρχαν σαφείς ενδείξεις για την αρχική εστία (πύλη εισόδου) του αιτιολογικού μικροοργανισμού. Ειδικότερα: Λοίμωξη οδόντων πιθανολογήθηκε σε 5 (31,2%) περιπτώσεις ασθενών με ενδοκαρδίτιδα από πρασινίζοντα στρεπτόκοκκο, λοίμωξη ουροποιητικού σε 2 (12,5%) περιπτώσεις ασθενών από τους οποίους ο 1 είχε ενδοκαρδίτιδα από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο και ο άλλος από μη αιμολυτικό στρεπτόκοκκο, λοίμωξη αναπνευστικού πιθανολογήθηκε σε 1 (6,2%) ασθενή με ενδοκαρδίτιδα από πρασινίζοντα στρεπτόκοκκο (χρήστης ουσιών ενδοφλεβίως), θρομβοφλεβίτιδα άνω άκρου σε 1 (6,2%) ασθενή με ενδοκαρδίτιδα από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (χρήστης ουσιών ενδοφλεβίως) ενώ η ενδοφλέβια ένεση ουσιών φαίνεται πως ήταν υπεύθυνη και σε 2 (12,5%) ακόμα περιπτώσεις ασθενών εκ των οποίων ο 1 είχε ενδοκαρδίτιδα από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο και ο άλλος από πρασινίζοντα στρεπτόκοκκο. Τέλος σε δύο αφορά

Πίνακας 5. Κύρια συμπτώματα της νόσου και η συχνότητά τους

Συμπτώματα Αριθμός ασθενών	% Αναλογία
Πυρετός	14
Αδυναμία-Καταβολή	11
Εφιδρώσεις	8
Ρύγος	7
Απώλεια βάρους	4
Δύσπνοια	2
Θωρακικό άλγος	1
Αιμόπτυση	1
Μυαλγίες-Αρθραλγίες	3

στον ασθενή με ενδοκαρδίτιδα από βρουκέλλα (νεκροτομικό εύρημα) υποχρεωτικά θεωρήσαμε ως πύλη εισόδου το πεπτικό σύστημα (6,2%).

2. Κλινική εικόνα

Συμπτώματα

Στον πίνακα 5 αναφέρονται τα κύρια ενοχλήματα της νόσου και η συχνότητα τους. Το προεξάρχον σύμπτωμα ήταν ο πυρετός (100%) που κυμάνθηκε από 38°C ως 40°C και ήταν υφέσιμος σε 5 (31,2%) περιπτώσεις, διαλείπων σε 8 (50%) και συνεχής σε 3 (18,7%). Κατά σειρά συχνότητας ακολούθησαν το γενικό αύσθημα κακουχίας -αδυναμίας (78,5%) και οι εφιδρώσεις (57,1%). Η διάρκεια των παραπάνω ενοχλημάτων-συμπτωμάτων πριν από την είσοδο των ασθενών στην κλινική συμπεριλαμβανομένων και μεσοδιαστημάτων σχετικής βελτίωσης αυτόματης ή υπό συμπτωματική αγωγή, κυμάνθηκε από 12 ως 90 ημέρες (μέσος όρος 32 ημέρες).

Αντικειμενικά ευρήματα

Στον πίνακα 6 αναφέρονται τα κύρια ευρήματα με τη συχνότητά τους που διαπιστώθηκαν κατά τη φυσική εξέταση των ασθενών. Έτσι εκτός από τον πυρετό (100%) που ήδη αναφέρθηκε το κύριο εύρημα ήταν τα διάφορα καρδιακά φυσήματα (87,5%) ανάλογα και δηλωτικά της υποκείμενης καρδιοπάθειας. Κύριο χαρακτηριστικό των φυσημάτων ήταν η μεταβολή των ακροαστικών τους χαρακτήρων κατά τη διάρκεια της νόσου. Κατά σειρά συχνότητας ακολουθεί η ταχυκαρδία (75%) με διακύμανση 90 έως 130 σφ/λεπτό και μέση τιμή 114 σφ/λεπτό, το οργός (50%), η απώλεια βάρους (31,2%), η διόγκωση του σπληνός (25%), οι μυαλγίες-αρθραλγίες (18,7%), τα εμβολικά επεισόδια (18,7%), δύσπνοια (18,7%), οι δερματικές εκδηλώσεις-πετέχιες (12,5%), θωρακικό άλγος (12,5%), σημεία νεφρικής ανεπάρκειας (6,2%), αιμοπτύσεις (6,2%).

Πίνακας 6. Αντικειμενικά ευρήματα της νόσου και η συχνότητά τους

Αντικειμενικά ευρήματα Αριθμός ασθενών	% Αναλογία
Πυρετός	14
Καρδιακά φυσήματα	12
Ταχυκαρδία	11
Διόγκωση σπληνός	4
Εκδηλώσεις από το δέρμα	2
Εμβολικά επεισόδια	2
Σημεία νεφρικής βλάβης	1

3. Εργαστηριακά ευρήματα

Στον πίνακα 7 αναφέρονται τα πιο χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα της νόσου. Έτσι από τις βιοχημικές εξετάσεις τα σταθερά ευρήματα της νόσου ήταν: η λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρηνωση σε 14 (87,5%) ασθενείς, η αναιμία, (νορμόχρωμη-νορμοκυτταρική) του τύπου της χρόνιας νόσου σε 12 (75%), η αυξημένη ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών σε 11 (68,7%), ενώ η χαρακτηριστική μικροσκοπική αιματουργία (>2 ερυθρά ανά οπτικό πεδίο) διαπιστώθηκε σε 7 (43,7%). Χαμηλό συμπλήρωμα ορού διαπιστώθηκε σε 1 (6,2%) ασθενή και θετικός ρευματοειδής παράγοντας σε 2 (12,5%). Η τηλεακτινογραφία καρδιάς έδειξε σε 9 (56,2%) ασθενείς φυσιολογικό μέγεθος, σε 2 (12,5%) αυξηση ορίων αριστεράς κοιλίας και σε 5 (31,2%) καθολική αύξηση των ορίων της καρδιάς. Το ΗΚΓ ήταν φυσιολογικό σε 10 (62,5%) ασθενείς [2 από τους οποίους είχαν μόνιμο βηματοδότη με αποκλεισμό αριστερού σκέλους (LBBB)] και αλλοιώσεις σε 6 (27,5%). Αυτές από όποιη δυναμικού ήταν: υπερτροφία αριστεράς κοιλίας σε 2 και LBBB σε 1. Σε 2 που το δυναμικό ήταν φυσιολογικό το ΗΚΓ έδειχνε διαταραχές ωθημού (έκτακτες κοιλιακές συστολές) στο ένα και πνευμονικά P στο δεύτερο. Το διαθω-

ρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς έδειξε εκβλαστήσεις σε 12 ασθενείς (75%) ενώ το διοισοφάγειο, σε 9 ασθενείς όπου κατέστη δυνατό να πραγματοποιηθεί, απεικόνισε εκβλαστήσεις σε όλους (100%).

4. Διάγνωση

Αυτή στηρίχτηκε στην κλινική εικόνα, τα ευρήματα από την κλινική εξέταση και τα εργαστηριακά ευρήματα με κυρίαρχη θέση σ' αυτά τις θετικές καλλιέργειες αίματος αλλά και την υπερηχογραφική απεικόνιση των εκβλαστήσεων. Σε 3 (18,7%) περιπτώσεις υπήρχε επιπλέον και άμεση επιβεβαίωση της βλάβης (2 χειρουργικές επεμβάσεις και 1 νεκροτομή).

5. Πορεία νόσου – έκβαση

Η πορεία της ενδοκαρδίτιδας εξαρτήθηκε από τη βαρύτητα της λοιμώξης αλλά και από την εμφάνιση ή όχι σοβαρών επιπλοκών. Ειδικότερα από τους 16 ασθενείς οι 5 (31,2%) εμφάνισαν βαρεία κλινική εικόνα ενώ οι 11 (68,7%) ηπιότερη. Η κλινική εικόνα ήταν κατ' αρχήν συνάρτηση του αιτιολογικού παράγοντα (χρυσίων σταφυλόκοκκος βαρεία, βρουκέλλα βαρεία, πρασινίων στρεπτόκοκκος ηπιότερη, μη αιμολυτικός στρεπτόκοκκος και επιδεμικός σταφυλόκοκκος ηπιότερη). Στον πίνακα 8 αναφέρεται σε σχέση με τον αιτιολογικό παράγοντα η μέση διάρκεια νοσηλείας, η μέση διάρκεια νοσηλείας πριν από τήν έναρξη της θεραπείας (διάρκεια έρευνας), η μέση διάρκεια θεραπείας καθώς και ο χρόνος που μεσολάβησε από την έναρξη της θεραπείας έως την πτώση του πυρετού. Ακόμη στον ίδιο πίνακα αναφέρεται στο σύνολο των ασθενών ανεξαρτήτως αιτιολογικού παράγοντα η μέση συνολική διάρκεια νοσηλείας που ήταν 34,17 ημέρες, η μέση τιμή του χρόνου που μεσολάβησε ως τη διάγνωση (διάρκεια έρευνας) 5 ημέρες, η μέση διάρκεια θεραπείας 48 ημέρες

Πίνακας 7. Εργαστηριακά ευρήματα της νόσου

Εργαστηριακά ευρήματα	Μέση τιμή	% Αναλογία ασθενών
Λευκοκυττάρωση	14000	85,7
Αναιμία(ορθόχρωμη)		71,4
Αιμοσφαιρίνη	11%	
Αιματοκρίτης	34%	
Αύξηση ΤΚΕ	75mm 1η ώρα	71,4
Μικροσκοπική αιματουργία	>2 ερυθρά κ.ο.π.	42,8
Μείωση συμπληρώματος	1	7,1
Θετικός RF	1	7,1

Πίνακας 8. Μέση διάρκεια νοσηλείας και θεραπείας σε σχέση με τον αιτιολογικό παράγοντα

Αιτιολ. Παράγοντας	Αριθ.ασθεν.	Ημέρες νοσηλ.	Διάρκεια έρευνας	Διάρκεια θεραπείας	χρόνος επίτευξης απυρεξίας
strept viridans	6	32	3	30	7
staph aureous	3	50	4	40	10
staph μη αιμολυτ.	1	42	5	32	14
strept epidermidis	1	46	7	42	9
brucella	1	1	1	0*	0*
άγνωστος	2	34	10	48	14
Μέσος όρος		34,17	5	38,4	10,8

*Ο ασθενής απεβίωσε

και η μέση διάρκεια του χρόνου που μεσολάβησε από την έναρξη της θεραπείας έως την πτώση του πυρετού 10,8 ημέρες.

Σχετικά με την πορεία και την εμφάνιση ή όχι γνωστών σοβαρών επιπλοκών της νόσου όπως καρδιακή ανεπάρκεια, εμβολικά επεισόδια ή ανθιστάμενες λοιμώξεις διαπιστώθηκαν τα εξής: κατά την είσοδο των ασθενών στην κλινική, 6(37,5%) από τους 16 είχαν μικρού ώστε μετρίου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια (κατά NYHA στάδια I-II). Σε 3 (50%) από αυτούς η καρδιακή ανεπάρκεια επιβαρύνθηκε. Από την άλλη σε 2 (20%) από τους 10 ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας εμφανίστηκε καρδιακή ανεπάρκεια για πρώτη φορά, που στη μία περίπτωση ήταν ήπια ενώ στην άλλη επρόκειτο για βαρεία κατά την εισαγωγή καρδιακή ανεπάρκεια που οφειλόταν σε ρήξη γλωχίνας (λοίμωξη από βρουκέλλα) και ο ασθενής απεβίωσε. Ένας ασθενής (6,2%) εμφάνισε εγκεφαλική εμβολή (με καλή έκβαση). Κανένας δεν εμφάνισε ανθιστάμενη λοίμωξη, ενώ 1 (6,2%) ασθενής εμφάνισε πνευμονική εμβολή που αντιμετωπίστηκε συντηρητικά με καλή έκβαση και 1 (6,2%) ασθενής μετά την έξοδο του υποτροπή της λοίμωξης και εμβολή του άνω άκρου που αντιμετωπίσθηκε χειρουργικά όπως άλλωστε έγινε και με την πάσχουσα βαλβίδα της καρδιάς του. Γενικά η έκβαση ήταν καλή σε 15 από τις 16 περιπτώσεις (93,7%) κατά τη νοσηλεία τους στην κλινική ενώ ο ασθενής με τη βαρεία καρδιακή ανεπάρκεια (λοίμωξη από βρουκέλλα-νεκροτομικό εύρημα), διακομίστηκε ευθύς μετά την εισαγωγή του σε μονάδα εντατικής νοσηλείας όπου και κατέληξε.

6. Θεραπεία

Πριν από την είσοδο τους στην κλινική υποβλήθηκαν σε αντιβιοτική αγωγή 8 από τους 16 (50%) α-

σθενείς με τις εξής κατηγορίες φαρμάκων (πολλές φορές εικαζομένων μόνο από τη λήψη του ιστορικού): πενικιλίνη από το στόμα, ημισυνθετικές πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες αλλά για βραχύ χρονικό διάστημα και συχνά χωρίς τακτική λήψη. Η χορήγηση αυτών των αντιβιοτικών έγινε για την αντιμετώπιση οποιασδήποτε λοίμωξης και όχι συγκεκριμένα της ενδοκαρδίτιδας που δεν είχε πιθανολογηθεί σε κανέναν ασθενή. Μετά την είσοδο των ασθενών στην κλινική η έναρξη της θεραπείας έγινε μετά τη διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας (κλινική ή εργαστηριακή). Στους ασθενείς με θετικές καλλιέργειες αίματος η θεραπεία στηρίχτηκε ή τροποποιήθηκε ανάλογα με το αντιβιογραφία ενώ στους άλλους ήταν εμπειρική. Στον πίνακα 9 αναφέρονται σε σχέση με τον αιτιολογικό παράγοντα τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν ενδοφλεβίως, οι συνδυασμοί τους καθώς και η αλλαγή θεραπευτικού σχήματος όπου ιρίθηκε απαραίτητο. Έτοι με 8 (50%) ασθενείς με λοίμωξη από πρασινίζοντα στρεπτόκοκκο ετέθη συνδυασμός πενικιλίνης G και αμινογλυκοσίδης με επιτυχία. Σε 3 (18,7%) ασθενείς με λοίμωξη από χρυσιζόντα σταφυλόκοκκο ετέθη συνδυασμός βανκομυκίνης και αμινογλυκοσίδης με επιτυχία. Σε 1 (6,2%) ασθενή με αρνητικές καλλιέργειες αίματος ετέθη πενικιλίνη G με επιτυχία ενώ σε 3 (18,7%) ασθενείς η αποτυχία του συνδυασμού πενικιλίνης G με αμινογλυκοσίδη (1 με αρνητικές καλλιέργειες, 1 με λοίμωξη από επιδερμικό σταφυλόκοκκο, 1 με μη αιμολυτικό στρεπτόκοκκο) οδήγησε σε διακοπή της πενικιλίνης και αντικατάστασή της με βανκομυκίνη σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδη και επιπρόσθετα και κινολόνη στον ασθενή με λοίμωξη από επιδερμικό σταφυλόκοκκο με επιτυχία. Τέλος στον ασθενή με τη βαρεία εξαρχής καρδιακή ανεπάρκεια ετέθη τριπλή αγωγή με βανκομυκίνη, πε-

Πίνακας 9. Θεραπευτική αγωγή σε σχέση με τον αιτιολογικό παράγοντα

Αιτιολογικός παράγοντας	Αριθμ. Περιπτ.	Μονή ¹ Αρχ	Θεραπεία		Τριπλή ³ Αλλ	Αρχ	Αλλ
			Διπλή ή Αλλ	Αρχ			
strept viridans	6			6 ²			
strept μη αιμολυτικός	1			1 ²	1 ⁴		
staph aureous	3			3 ⁴			
staph epidermidis	1			1 ²	1 ⁵		
brucella	1						
άγνωστος	2	1		1 ²	1 ⁴		
Σύνολο	14	1		12	3		1

¹ ΠενικιλίνηG, ² ΠενικιλίνηG+Αμινογλυκοσίδη, ³ ΠενικιλίνηG+Αμινογλυκοσίδη+Βανκομυκίνη

⁴ Βανκομυκίνη+Αμινογλυκοσίδη, ⁵ Βανκομυκίνη+Αμινογλυκοσίδη+Κινολόνη

νικιλίνη G και αμινογλυκοσίδη χωρίς να είναι δυνατό να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της αγωγής, λόγω της ταχύτατης κατάληξης του ασθενούς (εντός ωρών, χωρίς να καταστεί δυνατή η επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση, με τελικό νεκροτομικό εύρημα βρουκέλλα).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη αυτή παρουσιάζεται η εμπειρία μας από τους ασθενείς, που νοσηλεύθηκαν στην κλινική μας κατά την τελευταία επταετία (1996-2002), ως εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας ενώ η τελική διάγνωση ήταν Λ.Ε. Όπως αναφέρθηκε η Λ.Ε. αποτελεί ένα από τα σημαντικά αίτια πυρετού αγνώστου αιτιολογίας. Τα συνηθέστερα αίτια πυρετού αγνώστου αιτιολογίας αφορούν σε λοιμώξεις (30-40%), νεοπλάσματα (20-30%) και κολλαγονώσεις, αγγειίτιδες (10-15%) (Πίν. 10). Συγκεκριμένα από τις λοιμώξεις συνηθέστερα ανευδίσκονται διάφορες μικροβιακές (αποστήματα, φυματίωση, λοιμώξεις χοληφόρου συστήματος, λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος, οστεομυελίτιδα, ενδοκαρδίτιδα και άλλες βακτηριακές λοιμώξεις), ιογενείς, λοιμώξεις από χλαμύδια, ρικέτσιες, μύκητες, παράσιτα και σπειροχαίτες. Από τα νεοπλάσματα συνήθως ενοχοποιούνται τα λεμφώματα, οι λευχαμίες, το υπερονέφρωμα, το ηπάτωμα, η κακοίθηης ιστιοκυττάρωση, το μύξωμα και άλλα. Επίσης αίτια πυρετού αγνώστου αιτιολογίας είναι οι αγγειίτιδες και οι κολλαγονώσεις (ρευματοειδής αρθρίτιδα, νόσος του Still, συστηματικός ερυ-

Πίνακας 10. Σημαντικά αίτια πυρετού αγνώστου αιτιολογίας

Κακοήθη νοσήματα

Παθήσεις δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, λεμφώματα, v. Hodgkin

Υπερένφρωμα

Παθήσεις του συνδετικού ιστού

Οζώδης πολυαρτηρίτιδα

Νόσος Still

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

Λοιμώξεις

Φυματίωση

Ενδοκαρδίτιδα, πυρετός Q

Αποστήματα (ηπατικά, παρασπονδυλικά, πυελικά)

Ελονοσία

Σπλαγχνική λεισμανίαση

Άλλα αίτια

Φαρμακευτικός πυρετός (ιδίως από β-λακταμικά αντιβιοτικά)

Τεχνητός πυρετός

Θρομβοφλεβίτιδα

Οικογενής μεσογειακός πυρετός

Κοκκιωματώδη νοσήματα

θηματώδης λύκος, οζώδης πολυαρτηρίτιδα, μεικτή νόσος του συνδετικού ιστού), η υποξεία θυρεοειδίτιδα, οι κοκκιωματώδεις νόσοι (κοκκιωματώδης ηπατίτιδα, σαρκοειδωση, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, κροταφική αρτηρίτιδα) και διάφορα άλλα (φαρμακευτικός πυρετός, αληθρονομικά νοσήματα, τεχνητός πυρετός, κεντρικός πυρετός, μετεγχειρητικός πυρετός, πολλαπλές πνευμονικές εμβολές³.

Η συχνότητα της Λ.Ε. στο γενικό πληθυσμό κατ' άλλους παραμένει σταθερή^{4,5} ενώ κατ' άλλους αυξάνει¹. Ο Brownwald αναφέρει για το διάστημα 1970-1987 επίπτωση 4,2 ασθενείς/100000 πληθυσμό ετησίως. Στη δεκαετία του 1980 οι Young, van der Meer και συν. αναφέρουν επίπτωση 2/100000 πληθυσμό ετησίως στην Αγγλία, 1,9 στη Νορβηγία, 1,7 στη Λουξεμβούργο των ΗΠΑ⁵. Ο Horstkotte πρόσφατα αναφέρει επίπτωση 7/100000 το 2000, η οποία μάλιστα παρουσιάζει τάση αύξησης¹, ενώ αντίθετα άλλες εργασίες αναφέρουν μικρότερη επίπτωση 1,4-1,9/100000 πληθυσμό ετησίως⁶. Η νόσος εμφανίζεται συχνότερα στους άνδρες με λόγο ανδρών/γυναικών 1,6-2,5^{7,8} ενώ υπάρχουν μελέτες που υπερτερούν οι γυναίκες⁹. Στη δική μας μελέτη ο λόγος είναι 1,3 υπέρ των ανδρών.

Ο αριθμός των νοσηλευομένων ασθενών κυμαίνεται από 3 έως 20 ασθενείς ανά έτος^{2,9} σε μεγάλα κέντρα αναφοράς². Εξάλλου ασθενείς με ήδη διαγνωσμένη Λ.Ε. νοσηλεύονται σε καρδιολογικές κλινικές ενώ η διάγνωση της Λ.Ε. σε παθολογικές κλινικές γίνεται σε ασθενείς που εισάγονται κατά κύριο λόγο για εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας. Στην δική μας κλινική νοσηλεύθηκαν κατά μέσο όρο 3 ασθενείς ανά έτος με Λ.Ε., ποσοστό που συμφωνεί με τα διεθνή δεδομένα. Ο μέσος όρος ηλικίας αναφέρεται 47 έτη σε ορισμένες εργασίες^{3,5}, ενώ σε άλλες $37,6 \pm 2,3$ έτη¹⁰, $30,7 \pm 16$ ⁷. Ειδικότερα ο μέσος όρος είναι 48 έτη σε φυσικές βαλβίδες, 61 σε προσθετικές⁹. Ο μέσος όρος ηλικίας στην δική μας μελέτη είναι 46,4 έτη στους άνδρες και 40 έτη στις γυναίκες.

Τα τελευταία χρόνια αυξάνεται το ποσοστό των νοσούντων στις μεγαλύτερες ηλικίες, κυρίως 60-80 ετών, λόγω της μακρότερης επιβίωσης, της τοποθέτησης τεχνητών βαλβίδων σε σκληρυντικές βαλβίδοπλάθειες, της αύξησης των υπολοίπων καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, της τοποθέτησης βηματοδοτών και της ελάττωσης του ποσοστού της ρευματικής βαλβίδοπλάθειας ενώ από την άλλη αυξάνονται και οι ασθενείς νεαρότερων ηλικιών λόγω χοήσης ναρκωτικών ουσιών ενδοφλεβίως^{2,5,6,8-12}.

Αναφέρεται ότι 55-57% των ασθενών διεθνώς εμφανίζουν προδιαθεσικούς παράγοντες για Λ.Ε., όπως φυσική βαλβιδοπάθεια, συγγενείς καιδιοπάθειες, πρόπτωση μιτροειδούς και χρήση τοξικών ουσιών ενδοφλεβίως. 7-25% των ασθενών έχουν προσθετικές βαλβίδες-βηματοδότες ενώ 25-45% δεν εμφανίζουν προϋπάρχουσα βλάβη^{2,4,5, 9,12,13}. Τα αντίστοιχα ποσοστά στην παρούσα μελέτη λαμβανομένου βέβαια υπόψη του μικρού αριθμού των ασθενών είναι: ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες (φυσική νόσος-πρόπτωση μιτροειδούς - συγγενείς καιδιοπάθειες - χρήση ναρκωτικών ουσιών ενδοφλεβίως) 81,2%, ασθενείς με βηματοδότες - προσθετικές βαλβίδες 12,5% και χωρίς προϋπάρχουσα βλάβη 6,2%.

Οι βαλβίδες που εμφανίζουν βλάβη είναι 27% μιτροειδής, 24% αιρτική, 12% προσθετικές, ενώ 1-18% των ασθενών φέρουν βηματοδότη (ανάλογα και με τον πληθυσμό της κάθε μελέτης) και 10% πάσχουν από συγγενή καιδιοπάθεια^{2,14-16}. Τα αντίστοιχα ποσοστά των ασθενών που νοσηλεύθηκαν στην κλινική μας είναι 37,5% βλάβη μιτροειδούς, 12,5% αιρτικής, 12,5% προσθετικές βαλβίδες-βηματοδότης, 12,5% συγγενής καιδιοπάθεια.

Σε χρήστες τοξικών ουσιών ενδοφλεβίως εμφανίζονται αυξημένα ποσοστά βλάβης στις δεξιές καιδιακές κοιλότητες (62%), συνδυασμός βλαβών σε δεξιές και αριστερές 12,5%, ενώ μόνο στις αριστερές 12,5%^{7,8,32}. Από τους ασθενείς χρήστες της δικής μας κλινικής εμφανίζουν βλάβη δεξιών κοιλοτήτων 75%, μεικτή 25% και κανένας μόνο αριστερών κοιλοτητών.

Κύριοι μικροοργανισμοί υπεύθυνοι για τη λοιμωξη σε φυσικές βαλβίδες είναι ο πρασινίζων στρεπτόκοκκος 30-45%, ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος 25-30%, οι εντερόκοκκοι 10%, σταφυλόκοκκος epidermidis 3%, Gram (-) μικροοργανισμοί 2-13%, μύκητες 2-4%, άλλοι (βρουκέλλα, σπειροχετιακά, coxiella burnetii, χλαμύδια, βακτηριοειδή, listeria monocytogenes κ.α.) <5%, ενώ αρνητικές αιμοκαλλιέργειες εμφανίζονται σε ποσοστό 17%^{2,5,8,9,13}. Σε προσθετικές βαλβίδες και βηματοδότες έχουμε στην πρώτη φάση πρασινίζοντα στρεπτόκοκκο 4%, εντερόκοκκους 4%, χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο 20%, σταφυλόκοκκο epidermidis 35%, Gram (-) βακτηρίδια 20%, μύκητες 10%, αρνητικές καλλιέργειες 1%. Σε όψιμη φάση εμφανίζεται στρεπτόκοκκος πρασινίζων 25%, εντερόκοκκοι 10%, σταφυλόκοκκος χρυσίζων 11,5%, σταφυλόκοκκος epidermidis 26%, Gram (-) βακτηρίδια 14%, μύκητες 5%, αρνητικές αιμοκαλλιέργειες

4%^{2,5,6-9,12,13,17-19}. Στους χρήστες τοξικών ουσιών ενδοφλεβίως εμφανίζονται σταφυλόκοκκος χρυσίζων 50%, σταφυλόκοκκος epidermidis 9%, αιμολυτικός στρεπτόκοκκος 11%, E. Coli 8%, pseudomonas aeruginosa 2%, candida 2%, μεικτή λοιμωξη 7%^{7,8,10,11}.

Τα αντίστοιχα δικά μας ποσοστά λαμβανομένου βέβαια υπόψη του μικρού αριθμού των ασθενών μας είναι: σε ασθενείς με φυσικές βαλβίδες πρασινίζων στρεπτόκοκκος 50%, χρυσίζων σταφυλόκοκκος 12,5%, αρνητικές αιμοκαλλιέργειες 25% ενώ ένα περιστατικό αφορούσε προσβολή από brucella melitensis, που αποτελεί γενικότερα ένα μη συχνό αίτιο Λ.Ε. Η αναφορά στον ασθενή με τη Λ.Ε. από βρουκέλλα αποκτά ιδιαίτερη σημασία αφενός λόγω της συχνής εμφάνισης βρουκέλλωσης στην Ελλάδα και μάλιστα και ως αιτίου πυρετού αγνώστου αιτιολογίας και αφετέρου λόγω της βαρειάς πρόγνωσης που εμφανίζει και της ειδικότερης αντιμετώπισης που απαιτεί^{15,20-22}. Σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες-βηματοδότη(οι οποίοι στην παρούσα μελέτη είναι 2 και είναι σε όψιμη φάση) έχουμε στον ένα σταφυλόκοκκο epidermidis και στον άλλο μη αιμολυτικό στρεπτόκοκκο. Τέλος στους χρήστες τοξικών ουσιών ενδοφλεβίως έχουμε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο 50%, πρασινίζοντα στρεπτόκοκκο 50%.

Όσον αφορά στην πύλη εισόδου αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία με ευρεία διακύμανση των ποσοστών: δόντια 18-80%, αναπνευστικό σύστημα 28-38%, γαστρεντερικό σύστημα 8-12%, ουροποιητικό 18-33%, γυναικολογικές παθήσεις 0-11%^{2,8,9,12}. Τα αντίστοιχα ποσοστά της δικής μας μελέτης είναι: δόντια 31,2%, ουροποιητικό 12,5%, αναπνευστικό 6,2%, θρομβοφλεβίτις 6,2%, γαστρεντερικό 6,2%, δέρμα (χρήστες ενδοφλεβίως τοξικών ουσιών) 12,5%, όγκωση 25%.

Η διαφορική διάγνωση της Λ.Ε. στους ασθενείς μας αφορούσε ουσιαστικά στη διαφορική διάγνωση των αιτίων πυρετού αγνώστου αιτιολογίας αφού αυτή ήταν η προσωρινή διάγνωση εισόδου των ασθενών στην κλινική μας. Έτσι οι ασθενείς μας ελέγχθηκαν για όλα τα προαναφερόμενα αίτια πυρετού αγνώστου.

Η διάγνωση της Λ.Ε. γίνεται σύμφωνα με τη διεθνή τακτική αρχικά από την κλινική εικόνα, τα συμπτώματα και τα αντικειμενικά ευρήματα. Λαμβάνονται 6 αιμοκαλλιέργειες με διαφορετικές φλεβοκεντήσεις, 2 από τις οποίες πρέπει να είναι θετικές στον ίδιο μικροοργανισμό και ακολουθεί το υπερηχοκαρδιογράφημα, διαθωρακικό και δι-

οισοφάγειο, ταχτική που ακολουθήσαμε και στους δικούς μας ασθενείς. Η κλινική εικόνα, τα ευρήματα από την φυσική εξέταση και τα εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών μας είναι παρόμοια με εκείνα άλλων μελετών^{2,3,5,8,11,13}.

Οι καλλιέργειες αίματος των ασθενών στην παρούσα μελέτη απέβησαν αρνητικές στο 12,5%, ποσοστό παρόμοιο με εκείνο άλλων μελετών^{2,5,8,13}. Αίτια αρνητικών αιμοκαλλιεργειών σε ασθενείς με Λ.Ε. είναι η προηγηθείσα λήψη αντιβιοτικών, αλλά και η παραμελημένη Λ.Ε. με διάρκεια νόσου άνω των 3 μηνών ως συνέπεια του υψηλού τίτλου αντισωμάτων, η ουραιμία, μικροοργανισμοί απαιτούντες ειδικές συνθήκες καλλιέργειας ή βραδέως αναπτυσσόμενοι, η μυκητιασική Λ.Ε., καθώς και η οφειλόμενη σε ενδοκυττάριους οργανισμούς (ρικέτσιες, χλαμύδια)^{5,8}. Σε περίπτωση αρνητικών αιμοκαλλιεργειών και εμμονής των συμπτωμάτων υπό την εμπειρική αντιβιοτική αγωγή, συνιστάται η διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής για 48 ώρες και η λήψη νέων καλλιέργειών^{1,5,8}.

Η εισαγωγή του υπεροχηκοαρδιογραφήματος ήταν επαναστατική και συνέβαλε στην έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση της Λ.Ε., στην ταχύτερη έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής και στην ελάττωση των επιπλοκών της. Το διαθωρακικό υπεροχηγοράφημα έχει ευαισθησία 58-63%, ενώ το διοισοφάγειο 90-100%. Στην περίπτωση των μεταλλικών βαλβίδων ή βηματοδοτών η ευαισθησία είναι 16-36% και 82-96% αντίστοιχα, λόγω των παρεμβολών από το μέταλλο^{1,4,5,6,8,13,14,23,24}. Μελέτη σε Νοσοκομείο της Καλιφόρνια των ΗΠΑ έδειξε ότι η έγκαιρη χρήση διοισοφάγειου υπεροχηγοράφηματος σε σχέση με το διαθωρακικό σε άτομα με υποψία Λ.Ε., μείωσε το χρόνο νοσηλείας κατά 9 ημέρες και το κόστος θεραπείας κατά 18\$ κατ' άτομο την ημέρα²⁵. Στην παρούσα μελέτη, θετικά ευρήματα στο διαθωρακικό υπεροχηγοράφημα εμφανίζουν το 68,7% ενώ διοισοφάγειο έγινε σε 9 άτομα (56,2%) των ασθενών λόγω αδυναμίας διενέργειάς του στο Νοσοκομείο μας και θετικά ευρήματα έχουν 100%. Σε 2 από αυτούς τους ασθενείς το διαθωρακικό υπεροχηγοράφημα είναι αρνητικό για παρουσία εκβλαστήσεων (1 ασθενής με βηματοδότη και 1 με ρευματικής αιτιολογίας ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας).

Η θεραπεία βασίζεται κυρίως στο αντιβιογραφία και στην αντίστοιχη εμπειρία ενώ παρατηρούνται διάφορες παραλλαγές στα διάφορα Νοσηλευτικά κέντρα. Γενικά χρησιμοποιείται ενδοφλέβια η πενικιλλίνη μόνη ή σε συνδυασμό με

στρεπτομυκίνη, γενταμυκίνη ή άλλη αμινογλυκοσίδη στους στρεπτόκοκκους, ενώ στους σταφυλόκοκκους αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη με αμινογλυκοσίδη ή βανκομυκίνη στους ανθεκτικούς στη μεθικιλλίνη σταφυλόκοκκους. Επί αποτυχίας της θεραπείας γίνεται τροποποίηση της χορηγούμενης αγωγής βάση και του αντιβιογράμματος. Σύγχρονο θεραπευτικό πρόβλημα αποτελούν οι εντερόκοκκοι οι οποίοι είναι ανθεκτικοί στην πενικιλλίνη και των οποίων νέα στελέχη έχουν απομονωθεί. Εδώ ο συνδυασμός πενικιλλίνης ή βανκομυκίνης με αμινογλυκοσίδη είναι επιβεβλημένος αν και τελευταία έχει αποδειχθεί αναποτελεσματικός για ορισμένα στελέχη^{5,16,17,19,25}. Ενίστε η χειρουργική επέμβαση (αντικατάσταση βαλβίδας) είναι επιβεβλημένη. Απόλυτες ενδείξεις της είναι: καρδιακή ανεπάρκεια μη ανταποκρινόμενη στη φαρμακευτική αγωγή, περισσότερα από ένα εμβολικά επεισόδια σε ζωτικά όργανα, μη ελεγχόμενη λοιμωξη ή λοιμωξη από μύκητες, χλαμύδια, coxiella burnetti, βρουκέλλα. Σχετικές ενδείξεις αποτελούν η Λ.Ε. προσθετικών βαλβίδων, αποστημάτια στις βαλβίδες και η δυσλειτουργία της προσβληθείσης βαλβίδας^{1,5,7,15,18,20-22,26}.

Στους ασθενείς της παρούσας μελέτης έγινε αλλαγή της αντιβιοτικής αγωγής σε 3. Σε 2 από αυτούς ο συνδιασμός πενικιλλίνης με αμινογλυκοσίδη τροποποιήθηκε σε βανκομυκίνη με αμινογλυκοσίδη, ενώ 1 ασθενής με βρουκέλλα απεβίωσε λόγω οξείας πνευμονικού οιδήματος μετά από οργή γλωχίνας εντός ωρών στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Η αρριβής διάγνωση του αιτίου τέθηκε κατά τη νεκροτομή, χωρίς επομένως ο ασθενής να λάβει την ειδική αγωγή με ωφαμπικίνη αλλά τριπλή εμπειρική αγωγή όπως προαναφέρθηκε. Εξάλλου σε έναν ασθενή με αρνητικές καλλιέργειες και αποτυχία του συνδυασμού πενικιλλίνης G με αμινογλυκοσίδη χορηγήθηκε συνδυασμός βανκομυκίνης με κινολόνη με καλή τελικά ανταπόκριση.

Παρά την εξέλιξη της ιατρικής Λ.Ε. παραμένει νόσος με πολλές επιπλοκές, συχνά θανατηφόρες. Η θνητότητα κυμαίνεται διεθνώς από 13-21%^{2,4,6,7,9-11,17}. Κακά προγνωστικά σημεία για την έκβαση της νόσου είναι η μεγάλη ηλικία, ή τυχόν συνυπάρχοντα νοσήματα, το είδος του μικροοργανισμού και η χαμηλή ευαισθησία του στα αντιβιοτικά. Οι μεγάλες εκβλαστήσεις (>10 mm) σχετίζονται με αυξημένο ποσοστό εμβολικών επεισοδίων ενώ έχει αποδειχθεί σημαντική σχέση της θνητότητας με την αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων και της CRP^{1,5-7}. Στους χρήστες τοξικών ουσιών εν-

διοφλεβίως αναφέρεται θνητότητα 75-100% σε λοίμωξη αριστερών κοιλοτήτων, ενώ η πρόγνωση είναι καλύτερη σε λοίμωξη αριστερών και δεξιών κοιλοτήτων μαζί και ακόμα καλύτερη σε λοίμωξη δεξιών κοιλοτήτων μόνο¹⁰.

Χειρουργική επέμβαση απαιτείται στο 25%, καρδιακή ανεπάρκεια αναπτύσσει το 27%, ενώ εμβολικά επεισόδια εμφανίζονται στο 22-50% συχνότερα από τα οποία είναι τα αγγειακά εγκεφαλικά^{2,4,12,26-28}. Στους ασθενείς της δικής μας μελέτης 1 μόνο απεβίωσε (6,2%), λόγω ρήξης γλωχίνας, 1 (6,2%) εμφάνισε πνευμονική εμβολή με καλή έκβαση, 1 (6,2%) εμβολή Κ.Ν.Σ. με επίσης καλή έκβαση, ενώ 1 (6,2%) ένα μήνα μετά την έξοδό του εμφάνισε υποτροπή της λοίμωξης και εμβολή του άνω άκρου για την οποία και χειρουργήθηκε.

Από τη μελέτη μας όπως και τις πολλές βιβλιογραφικές αναφορές προκύπτει ότι αν και ο αριθμός των ασθενών με Λ.Ε. δεν είναι μεγάλος στα διάφορα κέντρα, ωστόσο η Λ.Ε. παραμένει μία σοβαρή νοσολογική οντότητα, ιδιαίτερα λόγω των ανθεκτικών μικροβίων, της μακρόχρονης θεραπείας που απαιτεί και των δυνητικά βαρειών επιπλοκών της. Εξάλλου αν και κατ' αρχήν καρδιολογικό νόσημα, η συχνή εμφάνιση της Λ.Ε. ως πυρετού αγγώστου αιτιολογίας αποτελεί συχνά διαγνωστικό και θεραπευτικό πρόβλημα στις παθολογικές κλινικές και ως εκ τούτου απαιτεί αυξημένη ετοιμότητα και γνώση της πορείας και των εκδηλώσεών της για την έγκαιρη αντιμετώπιση και αποφυγή των σοβαρών επιπλοκών που μπορεί να παρουσιάσει εφόσον παραμένει αδιάγνωστη.

ABSTRACT

Ziakas A, Chatzitolios A, Savopoulos Ch, Zisekas S, Baltatzis M. Infectious endocarditis as a cause of fever of unknown origin-clinical experience. Hell Iatr 2001; 67: 143-153.

Sixteen patients who were admitted as fever of unknown origin and final diagnosis infective endocarditis, to the First Medical Propedeutic Clinic of the University of Thessaloniki between 1996 and 2002, were reviewed. There were 9 males and 7 females. Their mean age was 46.4 years for the males, 40 years for the females. Twelve of the patients had an underlying heart disease which was rheumatic valvular disease (mitral and aortic) in 6, uncorrected congenital defect in 2, pacemaker in one, pacemaker and prosthetic valve in one and mitral valve prolapse in one. From the remaining 4 patients without heart

disease, 3 were intravenous drug users and one died within 24 hours. *Streptococcus viridans* was the predominant organism (8/16), followed by *staphylococcus aureous* (3/16). The portal of entry was possibly identified in 75% of the patients according to the organism that was found in the blood cultures. The clinical presentation, physical and laboratory findings as well as the clinical course were similar to previously reported series, while the diagnosis in 3 cases was established (2 surgical and 1 necropsy). The outcome was good in all of them due to lack of major complications apart from one patient who had cerebral embolism and one who died in the Intensive Care from acute pulmonary edema. The therapy consisted of penicillin or vancomycin in staphylococcal infections, mainly in combination with an aminoglycoside. The importance of infective endocarditis being a significant cause of fever of unknown origin and is having major complications or even becoming lethal if it timely recognized and properly treated, is discussed.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Horskotte D. Endocarditis: epidemiology, diagnosis and treatment..Z Kardiol 2000, 89 (Supp 4): IV2-11.
2. Hisamatsu Y, Endo K, Hisara K, Kyushima M, Kishaba M, Asato H. A clinical investigation of infective endocarditis at a community hospital in Japan. Kansenshogaku Zasshi 2000, 74 (1): 51-6.
3. Γκελερής Π, Γιαννόγλου Γ. Λοιμώδης ενδοκαρδίτις. Στο: ΑΠΘ Τομέας Παθολογίας. Εσωτερική Παθολογία. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 2000: 386-90.
4. Delahaye F, Antchouey AM, de Gevigney G. Infectious endocarditis. Rev Prat 2000 Oct 1, 5 (15): 1665-71.
5. Karchemr AW. Infective endocarditis. In Braunwald E. Heart Disease. Philadelphia: Saunders, 1998: 1979-96.
6. Flachskampf FA, Daniel WG. Role of transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. Heart 2000 Jul, 84(1): 3-4.
7. Mansur AJ, Grinberg M, Cardoso RH, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis. Thorac Cardiovasc Surg 1996 Feb, 44(1): 2-10.
8. Γιαμαρέλλου Ε. Μικροβιακή ενδοκαρδίτις. Στο: Γιαμαρέλλου Ε, Σφράκης Π. Λοιμώξεις και αντιμικροβιακή ημιεισθεραπεία. Αθήνα: Παρισιάνος 1991: 536-46.
9. Allen KD, Vardhan MS J. Epidemiology of infective endocarditis Infect 2000 Jan, 40(1): 99-100.
10. Aguilar JA, Summerson C. Infective endocarditis in intravenous drug addicts. Arch Inst Cardiol Mex 2000 Jul-Aug, 70(4): 384-90.
11. Demin AA, Drobysheva VP, Velter OI. Infective endocarditis in intravenous drug abusers. Klin Med (Mosk)

- 2000, 78(8): 47-51.
12. Arvanitaki M., Zahir S. Infectious endocarditis presenting with neurological manifestations. Hell Iatr 2000, 66: 281-5.
 13. Banos R, Gomez J, Sanchez B, de la Moreva G, Simarro E, Garcia del Real F. Pacemaker lead endocarditis: analysis of 11 cases. Enferm Infect Microbiol Clin 2000 Jun-Jul, 18(6): 267-70.
 14. Shivery BK, Gurule FT, Roldan CA, Leggett JH, Schiller NB. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 1989, 14: 631-8.
 15. Arslan H, Korkmaz ME, Kart H, Gul C. Management of brucella endocarditis of a prosthetic valve. J Infect 1998 Jul, 37(1): 70-1.
 16. Levison ME, Mallela S. Increasing antimicrobial resistance: therapeutic implications for enterococcal infections. Curr Infect Dis Rep 2000 Oct, 2(5): 417-23.
 17. Segreto J, Trenholme GM. Infective endocarditis.. Curr Treat Options Cardiovascular Med 1999 Oct, 1(3): 283-90.
 18. Heimberger TS, Duma RJ. Infections of prosthetic heart valves and cardiac pacemakers. Infect Dis Clin North Am 1989 Jun, 3(2): 221-45.
 19. Kubak BM, Nimmagadda AP, Holt CD. Advances in medical and antibiotic management of infective endocarditis. Cardiol Clin 1996 Aug, 14(3): 405-36.
 20. Castillo Dominguez JC, Anguita Sanchez M, Ramirez Moreno A et al. Abscess of the mitral-aortic confluence and perforation of the mitral valve in a patient with Brucella endocarditis. Rev Esp Cardiol 1998 Dec, 51(12): 1002-5.
 21. Keles C, Bozbuga N, Sismanoglou M et al. Surgical treatment of Brucella endocarditis. Ann Thorac Surg 2001 Apr, 71(4): 1160-3.
 22. Hadjinikolaou L, Triposkiadis F, Zairis M, Chlapoutakis E, Spyrou P. Succesful management of Brucella mellitensis endocarditis with combined medical and surgical approach. Eur J Cardiothorac Surg 2001 Jun, 19(6): 806-10.
 23. Rohmann S, Seifert T, Erbel R et al. Identification of abscess formation in native-valve infective endocarditis using transesophageal echocardiography: implications for surgical treatment. Thorac Cardiovasc Surg 1991, 39: 273-280.
 24. Danie W G, Mugge A, Martin RP et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. N Engl J Med 1991, 324: 795-800.
 25. Heidenreich PA, Masoudi FA, Maini B, et al. Echocardiography in patients with suspected endocarditis:a cost-effectiveness analysis., Am J Med 1999 Sep, 107(3): 281-2.
 26. Mills J, Utley J, Abbott J. Heart failure in infective endocarditis: predisposing factors, course and treatment. Chest 1974, 66: 151-7.
 27. Pelletier LL Jr, Petersdorf RG. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-1972. Medicine 1977, 56: 287-313.
 28. DeCastro S, Magni G, Beni S et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. Am J Cardiol 1997, 80: 1030-4.
 29. Giessel BE, Koenig CJ, Blake RL Jr. Management of bacterial endocarditis. Am Fam Physician 2000 Mar 15, 61(6): 1725-32,1739.

Αλληλογραφία:

- A. Ζιάκας
Λ. Νίκης 5
546 24 Θεσσαλονίκη
Corresponding author:
A. Ziakas
45, Nikis Ave
546 24 Thessaloniki
Greece

Ποιος είναι ο απαραίτητος διαγνωστικός έλεγχος σε ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία;

Κ. Χατζημουρατίδης, Μ. Μπέκας, Β. Τζώρτζης, Α. Αποστολίδης,
Δ. Χατζηχρήστου

Κέντρο Σεξουαλικής και Αναπαραγωγικής Υγείας
Ουρολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς», Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η διαθεσιμότητα θεραπευτικών μεθόδων για την από του στόματος αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας (ΣΔ), σε συνδυασμό με το κοινό ενδιαφέρον για την πάθηση, οδήγησαν ένα μεγάλο αριθμό ασθενών να αναζητήσει θεραπευτική αγωγή και ένα μεγάλο αριθμό ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων να ενδιαφερθεί για να την παρέχει. Ως συνέπεια των αλλαγών αυτών, πολλοί ασθενείς με ΣΔ υποβάλλονται σε ελάχιστο ή και καθόλου διαγνωστικό έλεγχο πριν από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής. Σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση των διαφόρων διαγνωστικών μεθόδων και η δημιουργία ενός ελάχιστου διαγνωστικού αλγόριθμου στον οποίο πρέπει να υποβάλλεται κάθε ασθενής με ΣΔ. Το υλικό της μελέτης αποτελεσαν οι ασθενείς που προσήλθαν σε ένα εξωτερικό Ανδρολογικό Ιατρείο κατά τη διάρκεια της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν στον βασικό διαγνωστικό έλεγχο που περιλάμβανε τη λήψη του ιατρικού και σεξουαλικού ιστορικού, την κλινική εξέταση (ουρολογική και νευρολογική), βιοχημικό (σάκχαρο αίματος, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, LDL, HDL) και ορμονικό (τεστοστερόνη, προλακτίνη) εργαστηριακό έλεγχο και τέλος τη δοκιμασία ενδοσηραγγώδους χορήγησης αγγειοδραστικών ουσιών. Σε πλήρη έλεγχο υποβλήθηκαν οι ασθενείς με αρνητικό το βασικό διαγνωστικό έλεγχο. Ο πλήρης έλεγχος περιλάμβανε, επιπλέον του βασικού έλέγχου, όλες τις απαραίτητες ειδικές εξετάσεις που κρίθηκαν απαραίτητες για τη διάγνωση της αιτιοπαθογένειας του προβλήματος. Τα δεδομένα όλων των διαγνωστικών εξετάσεων καταχωρίθηκαν σε μια βάση δεδομένων με σκοπό την αξιολόγηση καθεμιάς ξεχωριστά. Συνολικά, 1644 ασθενείς προσήλθαν στο εξωτερικό Ανδρολογικό Ιατρείο κατά τη διάρκεια 3 ετών. Οι 368 (22,4%) από αυτούς εξαιρέθηκαν της

μελέτης λόγω ιστορικού ΣΔ < 3μηνών (14,5%), σοβαρού ψυχιατρικού νοσήματος (5,2%) και σοβαρού καρδιακού ή ανατρευστικού νοσήματος (2,7%). Οι υπόλοιποι 1276 ασθενείς, είχαν ηλικία 56 ± 14 έτη, και διάρκεια στυτικής δυσλειτουργίας $4,9 \pm 3,4$ έτη. Το ιατρικό και σεξουαλικό ιστορικό αποκάλυψε παθήσεις που σχετίζονται με τη στυτική δυσλειτουργία στο 57% των ασθενών, ενώ ο εργαστηριακός έλεγχος απεκάλυψε παράγοντες κινδύνου ή νοσήματα που σχετίζονται με ΣΔ στο 6,2% των ασθενών. Η φυσική εξέταση σε συνδυασμό με τη δοκιμασία ενδοσηραγγώδους χορήγησης αγγειοδραστικών ουσιών έθεσε τη διάγνωση στο 16,5% των ασθενών. Ο βασικός διαγνωστικός έλεγχος ήταν αρνητικός στο 20,3% των ασθενών. Η ενδελεχής διαγνωστική προσέγγιση έδειξε ότι 165 (12,9%) από τους ασθενείς αυτούς είχαν αγγειακής αιτιολογίας ΣΔ, σε 16 (1,3%) η δυσλειτουργία οφείλεται σε γεωμετρικά αίτια και σε 78 (6,1%) ασθενείς δεν εντοπίστηκε οργανικό αίτιο και θεωρήθηκε ψυχογενούς αιτιολογίας. Ο ελάχιστος διαγνωστικός έλεγχος σε κάθε ασθενή με ΣΔ πρέπει να περιλαμβάνει τη λήψη του ιατρικού και σεξουαλικού ιστορικού, την κλινική εξέταση (ουρολογική και νευρολογική), βιοχημικό (σάκχαρο αίματος, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, LDL, HDL) και ορμονικό (τεστοστερόνη, προλακτίνη) εργαστηριακό έλεγχο και τέλος τη δοκιμασία ενδοσηραγγώδους χορήγησης αγγειοδραστικών ουσιών. Αυτός ο έλεγχος είναι σε θέση να αποκαλύψει πιθανώς αναστρέψιμα αίτια της ΣΔ αλλά και γενικότερες παθολογικές καταστάσεις που εκδηλώνονται με πρώτο σύμπτωμα τη ΣΔ. Οι παρατηρήσεις αυτές έχουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη οδηγιών για τη διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΣΔ.

Ελλην Ιατρ 2001, 67: 159 - 162.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών, η καλύτερη γνώση της φυσιολογίας του μηχανισμού της στύπης και της παθοφυσιολογίας της στυτικής δυσλειτουργίας οδήγησαν στην ανάπτυξη νέων ειδικών διαγνωστικών εξετάσεων με σκοπό τον ακριβή καθορισμό του αιτίου που ευθύνεται για την πρόκληση της στυτικής δυσλειτουργίας στο συγκεκριμένο ασθενή^{1,2}. Οι μέθοδοι αυτοί πολλές φορές ήταν αρκετά σύνθετοι, επεμβατικοί και υψηλού κόστους ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν δύσκολη η ερμηνεία των αποτελεσμάτων³⁻⁶.

Ουτόσο, παρά την πολύπλοκη διαγνωστική προσέγγιση της στυτικής δυσλειτουργίας, οι πληροφορίες που παρέχονται δεν επηρεάζουν στην πλειονότητα των περιπτώσεων τη θεραπευτική στρατηγική. Με άλλα λόγια, η ακριβής γνώση του αιτίου ελάχιστα σχετίζεται με την επιλογή της θεραπευτικής μεθόδου. Η διαθεσιμότητα κατά τη διάρκεια των τελευταίων 2 ετών της σιλδεναφίλης, της πρώτης από του στόματος αποτελεσματικής θεραπευτικής μεθόδου αντιμετώπισης της στυτικής δυσλειτουργίας, οδήγησε πολλούς ασθενείς και αιτούς στην εφαρμογή της συγκεκριμένης θεραπείας χωρίς να προηγείται ουσιαστικά κάποιος διαγνωστικός έλεγχος⁷. Έτσι σήμερα, περισσότερο από ποτέ, είναι επιτακτική η ανάγκη για τον προσδιορισμό του απαραίτητου ελάχιστου διαγνωστικού ελέγχου, στον οποίο πρέπει να υποβάλλεται κάθε ασθενής με στυτική δυσλειτουργία.

Σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση των διαφόρων διαγνωστικών μεθόδων με σκοπό τη δημιουργία ενός ελάχιστου διαγνωστικού αλγόριθμου που να χαρακτηρίζεται, αφενός από απλότητα στην εφαρμογή του, μειωμένο κόστος και απουσία επεμβατικότητας και αφετέρου να παρέχει τις περισσότερες δυνατές πληροφορίες για την αιτιοπαθογένεια της στυτικής δυσλειτουργίας, την ανακάλυψη υποκείμενων παθολογικών καταστάσεων

Πίνακας 1. Βασικός έλεγχος στυτικής λειτουργίας

Ιστορικό

ιατρικό
σεξουαλικό

Κλινική εξέταση
ουρολογική
νευρολογική

Εργαστηριακός έλεγχος

Βιοχημικός (σάκχαρο αίματος, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, LDL, HDL)

Ορμονικός (τεστοστερόνη, προλακτίνη)

Ενδοσηραγγώδης χορήγηση αγγειοδραστικών ουσιών

που αφορούν τη γενικότερη υγεία του ασθενή και τη βοήθεια στην επιλογή της καταλληλότερης θεραπευτικής μεθόδου.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν οι ασθενείς του εξωτερικού Ανδρολογικού Ιατρείου της Ουρολογικής Κλινικής Α.Π.Θ. για χρονικό διάστημα 3 ετών. Τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν: (1) ιστορικό στυτικής δυσλειτουργίας τουλάχιστον 3 μηνών, (2) απουσία σοβαρού ψυχιατρικού νοσήματος και (3) απουσία σοβαρού καρδιακού ή αναπνευστικού νοσήματος (ασταθής στημάχη, συμφορητική καρδιοπάθεια, πρόσφατο έμφραγμα μυσκαριδίου, σοβαρή αποφρακτική πνευμονοπάθεια).

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν στον βασικό διαγνωστικό έλεγχο (Πίν. 1) που περιλάμβανε τη λήψη του ιατρικού και σεξουαλικού ιστορικού, την κλινική εξέταση (ουρολογική και νευρολογική), βιοχημικό (σάκχαρο αίματος, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, LDL, HDL) και ορμονικό (τεστοστερόνη, προλακτίνη) εργαστηριακό έλεγχο και τέλος τη δοκιμασία ενδοσηραγγώδους χορήγησης αγγειοδραστικών ουσιών με αλπροσταδίλη (10-20μg) ή tri-mix (0,1- 0,3 ml).

Σε πλήρη έλεγχο (Πίν. 2) υποβλήθηκαν οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 50 ετών, με ελεύθερο ιατρικό ιστορικό, φυσιολογικά ευρήματα από την κλινική εξέταση και φυσιολογικό βιοχημικό και ορμονικό έλεγχο. Σε πλήρη έλεγχο, κατ' εξαίρεση, υποβλήθηκαν ασθενείς που ζητούσαν επίμονα να μάθουν την ακριβή αιτιολογία της δυσλειτουργίας τους, ή ασθενείς οι οποίοι απέδιδαν την δυσλειτουργία σε προηγούμενη ιατρική θεραπεία (πχ. εγχείρηση στο πέος). Ο πλήρης έλεγχος περιλάμβανε (επιπλέον του βασικού), τις ακόλουθες εξετάσεις κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού: την καταγραφή των νυχτερινών στύσεων, την έγχωρη Doppler υπερηχοτομογραφία του πέους, τη φαρμακοσηραγγογραφία και την εκλεκτική αγγειογραφία των έσω αιδοικών αρτηριών.

Στη συνέχεια έγινε καταχώριση των αποτελεσμάτων σε μια βάση δεδομένων με σκοπό την αξιολόγηση των επιμέρους εξετάσεων τόσο του βασικού όσο και του πλήρους διαγνωστικού ελέγχου. Η αξιολόγηση βασίστηκε στη δυνατότητα κάθε διαγνωστικής μεθόδου να αποκαλύψει την υποκείμενη αιτιοπαθογένεια της στυτικής δυσλειτουργίας, αλλά και στην απλότητα στην εφαρμογή της, το κόστος της και την επεμβατικότητά της.

Πίνακας 2. Πλήρης έλεγχος στυτικής λειτουργίας

Βασικός έλεγχος

Καταγραφή νυκτερινών στύσεων

Δοκιμασία ανταπόκρισης σε ενδοσηραγγώδη χορήγηση αγγειοδραστικών ουσιών

Triplex Υπερηχοτομογραφία

Δυναμική σηραγγογραφία

Δυναμική σηραγγογραφία*

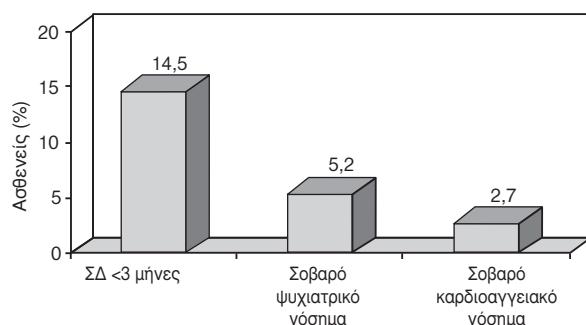
Εκλεκτική αγγειογραφία των έσω αιδοικών αρτηριών*

* μόνο στους ασθενείς που είχαν ένδειξη χειρουργικής επέμβασης

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά, 1644 ασθενείς προσήλθαν στο Ανδρολογικό Ιατρείο αιτιώμενοι δυσλειτουργία του στυτικού μηχανισμού. Από τους 1644 ασθενείς, οι 368 (22,4%) ασθενείς δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και εξαιρέθηκαν της μελέτης (Εικ. 1). Από τους ασθενείς αυτούς, οι 238 (14,5%) ανέφεραν διάρκεια στυτικής δυσλειτουργίας μικρότερη των 3 μηνών, με σαφές ιστορικό ψυχογενούς αιτιολογίας. Οι 86 (5,2%) ασθενείς είχαν ιστορικό ψυχικής νόσου και δεν προσκόμισαν την έγκριση του θεραποντος ψυχιάτρου για να ακολουθήσουν θεραπεία για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας. Τέλος, οι 44 (2,7%) ασθενείς ανέφεραν στο ιατρικό ιστορικό τους σημαντικό καρδιακό ή αναπνευστικό πρόβλημα. Σε αυτούς τους ασθενείς δεν προσφέρθηκε θεραπεία, αναλύθηκαν οι κίνδυνοι που διατρέχουν από τη σεξουαλική επαφή και συστήθηκε επανεξέταση μετά την καλύτερη αντιμετώπιση της παθήσεως τους.

Επομένως το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν συνολικά 1276 ασθενείς. Η μέση ηλικία των ασθενών αυτών ήταν 56 ± 14 έτη (εύρος: 18-68), η μέση χρονική διάρκεια της στυτικής δυσλειτουργίας ήταν $4,9 \pm 3,4$ έτη (εύρος: 0,5-68). Από το βασικό εργαστηριακό έλεγχο αποκαλύφθηκε η υποκείμενη αιτιοπαθογένεια της στυτικής δυσλειτουργίας σε 1017 (79,7%) ασθενείς. Στους υπόλοιπους 259 (20,3%) ασθενείς δε διαπιστώθηκε η ύπαρξη κάποιου παράγοντα ή πάθησης που να σχετίζεται με την εμφάνιση στυτικής δυσλειτουργίας. Η αιτιοπαθογένεια της στυτικής δυσλειτουργίας αναλύεται περαιτέρω στη συνέχεια (Πίν. 3, Εικ. 2).



Εικ. 1. Ποσοστό ασθενών που εξαιρέθηκαν της μελέτης ανάλογα με το λόγο εξαίρεσης.

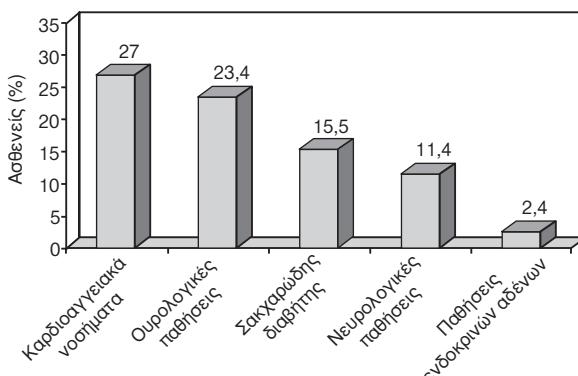
Πίνακας 3. Αιτιοπαθογένεια της στυτικής δυσλειτουργίας

Διάγνωση	Ασθενείς (%)
Καρδιοαγγειακά νοσήματα	345 (27%)
Υπέρταση*	158 (12,4%)*
Καρδιακό νόσημα	118 (9,2%)*
Υπερχοληστεριναιμία	88 (6,9%)*
Υπερλιπιδαιμία	64 (5%)*
Ουρολογικές παθήσεις	299 (23,4%)
Νόσος Peyronie	210 (16,5%)
Φίμωση	29 (2,3%)
Βαλανοποσθίτιδα	24 (1,9%)
Συγγενής κάμψη πέους	15 (1,2%)
Βραχύς χαλινός	11 (0,8%)
Εξεργασίες βαλάνου	10 (0,8%)
Σακχαρώδης διαβήτης	198 (15,5%)
Νευρολογικές παθήσεις	145 (11,4%)
Χειρουργικές επεμβάσεις στην πύελο	54 (4,2%)
Πολλαπλή σκλήρυνση	34 (2,7%)
Παραπληγία	33 (2,6%)
Κακώσεις ή επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης	12 (0,9%)
Νόσος Parkinson	5 (0,4%)
Λοιπά νευρολογικά αίτια	7 (0,6%)
Παθήσεις ενδοκρινών αδένων	30 (2,4%)
Υπογοναδισμός	22 (1,7%)
Υπερπρολακτιναιμία	8 (0,7%)

* Σε ορισμένους ασθενείς διαπιστώθηκαν συγχρόνως περισσότερες από μια από τις προαναφερθείσες παθήσεις

Ουρολογικές παθήσεις

Από ουρολογικές παθήσεις έπασχαν 299 (23,5%) ασθενείς. Από αυτούς, οι 225 (17,7%) έπασχαν από κάμψη του πέους και 74 (5,8%) από άλλες ουρολογικές παθήσεις. Συγκεκριμένα από τους ασθενείς με κάμψη του πέους, στο 93,4% των ασθενών διαγνώσθηκε νόσος του Peyronie και στο 6,6% συγγενής κάμψη του πέους. Στο 13,3% των ασθενών, η φυσική εξέταση στάθηκε αφορμή για να διαγνωσθεί η νόσος του Peyronie, αφού δεν υπήρχε ανα-



Εικ. 2. Αιτιοπαθογένεια της στυτικής δυσλειτουργίας.

φορά κάμψης ή σκληρίας από τον ασθενή.

Από τους 74 ασθενείς που διαγνώσθηκαν άλλες ουρολογικές παθήσεις, οι 29 (2,3%) είχαν φύμωση ή δακτύλιο της ακροποσθίας, 24 (1,9%) είχαν φλεγμονές του γεννητικού συστήματος (8 βαλανοποσθίτιδα, 4 ουρηθρίτιδα, 4 επιδιδυμίτιδα και 8 προστατίτιδα), 11 (0,8%) παρουσίαζαν βραχύ χαλινό, και σε 10 (0,8%) διαγνώσθηκαν εξεργασίες της βαλάνου (σε 4 ασθενείς οξυτενή κονδυλώματα και σε 6 ασθενείς νεοπλασματικές εξεργασίες). Οι κοινές αυτές ουρολογικές παθήσεις ήταν το αίτιο που καθιστούσε προβληματική την σεξουαλική επαφή. Σε 33 (2,6%) ασθενείς, η διάγνωση τέθηκε με τη φυσική εξέταση.

Παθήσεις των ενδοκρινών αδένων

Παθολογικά επίπεδα ορμονών διαγνώσθηκαν σε 30 (2,4%) ασθενείς. Μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης (υπογοναδισμός) διαπιστώθηκαν σε 22 (1,7%) και αυξημένη προλακτίνη (υπερπρολακτιναιμία) σε 8 (0,7%) ασθενείς. Η διάγνωση τέθηκε από τον εργαστηριακό έλεγχο προσδιορισμού των δύο ορμονών.

Νευρολογικές παθήσεις

Νευρολογική πάθηση διαπιστώθηκε σε 145 (11,4%) ασθενείς: 54 (4,2%) μετά χειρουργικές επεμβάσεις στην ελάσσονα πύελο (20 μετά από οιζική προστατεκτομή, 27 μετά από οιζική κυστεκτομή και 7 μετά από κοιλιοπερινεϊκή εκτομή του εντέρου), 34 (2,7%) με πολλαπλή σκλήρυνση, 33 (2,6%) ήταν παραπληγικοί, 12 (0,9%) μετά από κακώσεις ή εγχειρήσεις της σπονδυλικής στήλης, 5 (0,4%) με νόσο του Parkinson και 7 (0,5%) με διάφορα άλλα νευρολογικά αίτια.

Η νευρολογική κλινική εξέταση οδήγησε στην ανακάλυψη νευρολογικής σημειολογίας σε 8 (0,6%) ασθενείς και παραπέμφθηκαν σε Νευρολογική Κλινική για περαιτέρω έλεγχο ενώ στους υπόλοιπους η διάγνωση τέθηκε από το ιστορικό. Από τους 8 αυτούς ασθενείς, σε 5 τέθηκε η διάγνωση πολλαπλής σκλήρυνσης, γεγονός που δείχνει ότι η στυτική δυσλειτουργία μπορεί να είναι το σύμπτωμα που οδηγεί στο ιατρό.

Σακχαρώδης διαβήτης

Σακχαρώδης διαβήτης καταγράφηκε σε 198 (15,5%) ασθενείς. Ο βιοχημικός έλεγχος προσδιορισμού του σακχάρου έθεσε τη διάγνωση σε 11

(0,9%) ασθενείς που δεν γνώριζαν την ύπαρξη της πάθησης, ενώ οι υπόλοιποι είχαν γνωστό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη.

Καρδιοαγγειακά νοσήματα

Υπέρταση διαπιστώθηκε σε 158 (12,4%) ασθενείς, καρδιακό νόσημα σε 118 (9,2%), υπερχοληστεραιναιμία σε 88 (6,9%) και υπερλιπιδαιμία σε 64 (5%) ασθενείς. Σε ορισμένους ασθενείς διαπιστώθηκαν συγχρόνως περισσότερες από μια από τις προαναφερθείσες παθήσεις. Σε 37 (2,9%) ασθενείς η διάγνωση της υπερχοληστεριναιμίας και υπερλιπιδαιμίας τέθηκε από τον εργαστηριακό έλεγχο, ενώ στους υπόλοιπους η διάγνωση τέθηκε από το ιστορικό.

Ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία και αρνητικό βασικό έλεγχο

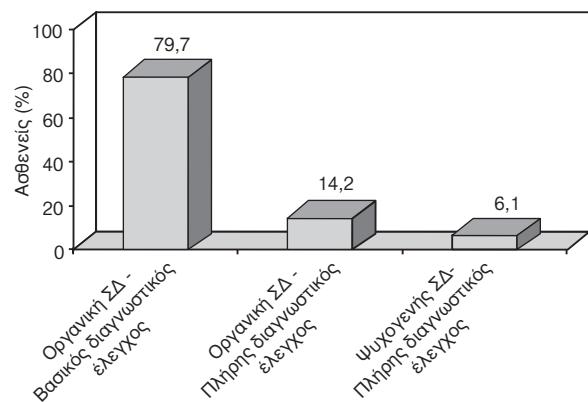
Οι 259 ασθενείς χωρίς παράγοντες ή νοσήματα που συνδέονται με την εμφάνιση στυτικής δυσλειτουργίας υποβλήθηκαν στον πλήρη διαγνωστικό έλεγχο με σκοπό τον προσδιορισμό της αιτιοπαθογένειας της διαταραχής (Πίν. 4, Εικ. 3). Η διαγνωστική προσέγγιση έδειξε ότι 165 (12,9%) είχαν αγγειακής αιτιολογίας στυτική δυσλειτουργία, σε 16 (1,3%) η δυσλειτουργία οφείλεται σε γεωμετρικά αίτια και σε 78 (6,1%) ασθενείς δεν εντοπίστηκε οργανικό αίτιο και συστήθηκε να επισκεφθούν ειδικού κέντρο ψυχικής υγείας ή κάποιο ειδικευμένο ψυχίατρο.

Αξιολόγηση των επιμέρους διαγνωστικών εξετάσεων

Η διαγνωστική προσέγγιση που βασίζεται στη λήψη του ιατρικού και σεξουαλικού ιστορικού οδήγησε στην αναγνώριση του υποκείμενου αιτίου της στυτικής δυσλειτουργίας στο 57% των ασθενών (Πίν. 5, Εικ. 4). Ο εργαστηριακός έλεγχος (βιοχη-

πάνακας 4. Διάγνωση με βάση τα αποτελέσματα των ειδικών διαγνωστικών εξετάσεων

Διάγνωση	Ασθενείς (%)
Αρτηριακή απόφραξη	29 (2,3%)
Δυσλειτουργία μηχανισμού φλεβικής σύγκλεισης	39 (3%)
Μικτή αγγειακή βλάβη	97 (7,6%)
Γεωμετρικά αίτια	16 (1,3%)
Απουσία οργανικού αιτίου (ψυχογενή αίτια)	78 (6,1%)

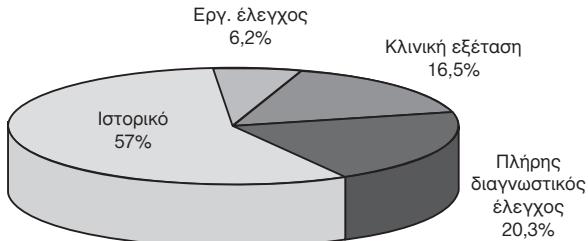


Εικ. 3. Διάγνωση με βάση τα αποτελέσματα του βασικού και του πλήρους διαγνωστικού ελέγχου.

μικός και νευρολογικός) οδήγησε στην ακριβή διάγνωση του αιτίου στο 6,2% των ασθενών, ενώ η φυσική εξέταση και η ενδοσηραγγώδης χορήγηση αγγειοδραστικών ουσιών στο 16,5% των ασθενών. Έτσι η εφαρμογή του βασικού διαγνωστικού ελέγχου οδήγησε συνολικά στην ακριβή διάγνωση του αιτίου της πάθησης στο 79,7% των ασθενών. Στη συνέχεια η εφαρμογή του πλήρους διαγνωστικού ελέγχου οδήγησε στην ακριβή διάγνωση του αιτίου στο υπόλοιπο 20,3% των ασθενών (οργανικά αίτια στο 14,2% και ψυχογενή αίτια στο 6,1%).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο τομέας της σεξουαλικής υγείας του άντρα και πιο συγκενρωμένα η στυτική δυσλειτουργία παρουσιάζει μια δυναμική εξέλιξη κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών, τόσο όσον αφορά τη διάγνωση όσο και τις θεραπευτικές δυνατότητες. Πολλές εξειδικευμένες διαγνωστικές εξετάσεις προστέθηκαν με σκοπό τον ακριβή προσδιορισμό του αιτίου της στυτικής δυσλειτουργίας. Η καταγραφή των νυχτερινών στύσεων χρησιμοποιήθηκε κυρίως για τη διαφοροδιάγνωση της οργανικής από την ψυχογενή στυτική δυσλειτουργία⁸. Ο αιμοδυναμικός έλεγχος (έγχρωμη Doppler υπερηχοτομογραφία, φαρμακοσηραγγομετρία) μπορεί να βοηθήσει στην ανακάλυψη των υποκείμενων αγγειακών αι-



Εικ. 4. Αξιολόγηση των επιμέρους διαγνωστικών εξετάσεων.

τίων (φλεβική διαφυγή και/ή αρτηριακή ανεπάρκεια) που είναι και τα συχνότερα αίτια στυτικής δυσλειτουργίας⁹. Η αρτηριογραφία των έσω αιδοιϊκών αρτηριών (κλασική, ψηφιακή ή MRI αρτηριογραφία) είναι απαραίτητη όταν σχεδιάζεται χειρουργική επέμβαση επαναγγείωσης του πέους¹⁰. Αντίθετα διαγνωστικές μέθοδοι, όπως οι νευροφυσιολογικές δοκιμασίες και οι ζαδιοϊσοτοπικές μελέτες, λόγω των αμφισβητούμενων αποτελεσμάτων τους δεν χρησιμοποιούνται σήμερα, ενώ άλλες μέθοδοι όπως η εκτίμηση των γεωμετρικών χαρακτηριστικών του πέους προτάθηκαν πολύ πρόσφατα και βρίσκονται υπό αξιολόγηση^{11,12}. Οι διαγνωστικές αυτές μέθοδοι συνήθως είναι σε θέση να αποκαλύψουν την υποκείμενη αιτιοπαθογένεια της στυτικής δυσλειτουργίας. Είναι όμως γενικά μέθοδοι σύνθετοι, απαιτούν ειδικές γνώσεις και ειδικό εξοπλισμό που αντιστοιχεί και σε υψηλό κόστος. Επιπλέον είναι και μέθοδοι λιγότερο ή περισσότερο επεμβατικοί. Κατά συνέπεια, δεν μπορούν να αποτελούν εξετάσεις ρουτίνας σε κάθε άντρα με στυτική δυσλειτουργία.

Οι θεραπευτικές δυνατότητες της στυτικής δυσλειτουργίας έχουν επίσης αναπτυχθεί ιδιαίτερα. Σήμερα για πρώτη φορά είναι διαθέσιμο ένα φάρμακο που μπορεί να λαμβάνεται από το στόμα και λίγο πριν από τη σεξουαλική επαφή, ενώ πολλά άλλα ανάλογα φάρμακα αναμένονται σύντομα. Άλλα και οι παλαιότερες θεραπευτικές μέθοδοι έχουν εμπλουτιστεί περισσότερο, έγιναν περισσότερο αξιόπιστες και αποτελεσματικές. Εκείνο που δυστυ-

Πίνακας 5. Αξιολόγηση των επιμέρους διαγνωστικών εξετάσεων

Βασικός διαγνωστικός έλεγχος	Διάγνωση (επιμέρους)	Διάγνωση (σύνολο)
Ιατρικό και σεξουαλικό ιστορικό	57%	57%
Εργαστηριακός έλεγχος	6,2%	63,2%
Φυσική εξέταση και ενδοσηραγγώδης χορήγηση αγγειοδραστικών ουσιών	16,5%	79,7%

χώς δεν έγινε δυνατό μέχρι σήμερα είναι η ανάπτυξη ειδικών θεραπευτικών μεθόδων, που να απευθύνονται δηλαδή σε συγκεκριμένα αίτια στυτικής δυσλειτουργίας. Έτσι η στυτική δυσλειτουργία θα αντιμετωπιστεί με τον ίδιο τρόπο ανεξάρτητα από το αίτιο που την προκαλεί, με λίγες εξαιρέσεις. Η αντιμετώπιση ουσιαστικά καθορίζεται από άλλους παράγοντες, όπως η βαρύτητα της πάθησης, η ηλικία του ασθενή και οι προσωπικές προτιμήσεις του. Στις περιπτώσεις αυτές μπορούμε να μιλήσουμε για αντιμετώπιση αλλά όχι για ίαση. Ουσιαστικά μόνο 3 αίτια στυτικής δυσλειτουργίας μπορούν δυνητικά να ιαθούν: (1) ψυχογενή αίτια, (2) ενδοκρινή αίτια και (3) αγγειακά αίτια σε επιλεγμένους νέους ασθενείς με αρτηριακή απόφραξη συνεπεία κάκωσης που θα υποβληθούν σε επαναγγείωση. Η αντιμετώπιση της ψυχογενούς στυτικής δυσλειτουργίας αφορά ειδική ψυχοσεξουαλική αντιμετώπιση. Η αντιμετώπιση των ενδοκρινών αιτίων (χυρίως υπογοναδισμό και υπερπρολακτιναιμία) προϋποθέτει περαιτέρω διαγνωστικό έλεγχο και πρέπει να γίνεται από ενδοκρινολόγο. Η επαναγγείωση του πέους έχει σήμερα σαφείς και περιορισμένες ενδείξεις σε νέους ασθενείς χωρίς προδιαθετικούς παράγοντες αθηρωμάτωσης με εστιακή αρτηριακή απόφραξη συνεπεία κάκωσης¹³.

Στην παραδοχή αυτή στηρίχθηκε η νέα στρατηγική αντιμετώπισης της στυτικής δυσλειτουργίας. Με βάση τις αρχές της στρατηγικής αυτής, η επιλογή της θεραπευτικής αγωγής είναι ανεξάρτητη της αιτιολογίας της. Είναι επομένως λογικό, η εράρχηση των θεραπευτικών δυνατοτήτων να γίνεται από τις λιγότερο επεμβατικές προς τις περισσότερο επεμβατικές μεθόδους. Η νέα στρατηγική διακρίνει τρεις γραμμές θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η πρώτη γραμμή περιλαμβάνει την ψυχοσεξουαλική αντιμετώπιση, τις φαρμακευτικές ουσίες που χρηγούνται από το στόμα και τις συσκευές δημιουργίας αρνητικής πίεσης. Η δεύτερη γραμμή περιλαμβάνει την ενδοουρηθρική ή τοπική χορήγηση φαρμάκων και τις ενδοσηραγγώδεις ενέσεις και η τρίτη γραμμή την τοποθέτηση πεικών προθέσεων¹⁴.

Με βάση λοιπόν τα δεδομένα αυτά, τίθενται εύλογα τα ακόλουθα ερωτήματα: γιατί να υποβάλλουμε σε πλήρη διαγνωστικό έλεγχο κάθε ασθενή αφού η αντιμετώπιση του θα είναι η ίδια ανεξάρτητα από το αίτιο; Είναι όμως μια τέτοια στρατηγική αντιμετώπισης κατάλληλη για όλους τους ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία; Η αντιμετώπιση ενός ασθενούς με ψυχογενή αιτιανότητα πρέπει να είναι ίδια μ' αυτή ενός ασθενή με οργανικής αι-

τιολογίας αιτιανότητα; Θα πρέπει να είναι παρόμοια η προτεινόμενη θεραπεία σ' ένα νεαρό ασθενή με πρωτοπαθή αιτιανότητα, μ' αυτή ενός ηλικιωμένου διαβητικού ασθενή;

Από την άλλη πλευρά, πολλοί αιτιενείς επιθυμούν να λάβουν σιλδεναφίλη για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας χωρίς να υποβληθούν προηγουμένως σε έναν εκτεταμένο διαγνωστικό έλεγχο. Η κυκλοφορία της σιλδεναφίλης οδήγησε περισσότερους αιτιενείς να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας, αλλά άλλαξε συγχρόνως και τον τρόπο που παρέχεται η ιατρική φροντίδα. Ο πρώτος ρόλος στην αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας περνά σταδιακά στους γενικούς γιατρούς αλλά και σε γιατρούς πολλών άλλων ειδικοτήτων, περιορίζοντας τον ουρολόγο/ανδρολόγο σε δεύτερο ρόλο. Οι αλλαγές αυτές οδηγούν περαιτέρω σε μείωση του εφαρμοζόμενου διαγνωστικού ελέγχου^{15,16}.

Είναι λοιπόν απαραίτητη η δημιουργία ενός διαγνωστικού αλγόριθμου. Ο αλγόριθμος αυτός θα πρέπει να περιλαμβάνει αφενός τις λιγότερες δυνατές εξετάσεις, τις απλούστερες και με το μικρότερο κόστος και αφετέρου να μπορεί να διαφοροδιαγνώσει τα 3 αίτια στυτικής δυσλειτουργίας για τα οποία μπορούμε δυνητικά να προσφέρουμε ίαση και γενικότερα να παρέχει τις περισσότερες δυνατές πληροφορίες για την αξιολόγηση των αιτιενών που πρέπει να υποβληθούν σε περαιτέρω έλεγχο. Η δημιουργία ενός τέτοιου αλγόριθμου δεν είναι βέβαια μια απλή πράξη.

Η παρούσα μελέτη προσπάθησε να δώσει απάντηση στο δύσκολο αυτό ερώτημα. Για το σκοπό αυτό αποφασίστηκε η εφαρμογή και αξιολόγηση ενός ελάχιστου διαγνωστικού ελέγχου σε όλους τους αιτιενείς που προσέρχονται αιτιώμενοι στυτική δυσλειτουργία. Ο διαγνωστικός αυτός έλεγχος ονομάστηκε βασικός και περιλαμβάνει τη λήψη του ιατρικού και σεξουαλικού ιστορικού, την κλινική εξέταση (ουρολογική και νευρολογική), βιοχημικό (σάκχαρο αίματος, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, LDL, HDL) και ορμονικό (τεστοστερόνη, προολακτίνη) εργαστηριακό έλεγχο και τέλος τη δοκιμασία ενδοσηραγγώδους χορήγησης αγγειοδραστικών ουσιών με αλπροσταδίλη (έως 20 μg) ή tri-mix (έως 0,3 ml).

Όπως και σε κάθε ιατρική πάθηση, η διαγνωστική προσέγγιση του αιτιενή πρέπει να ξεκινά με τη λήψη του ιατρικού ιστορικού που στη συγκεκριμένη περίπτωση πρέπει να συμπληρώνεται και από το σεξουαλικό ιστορικό^{17,18}. Η σωστή λήψη του

ιστορικού πρέπει να ολοκληρώνεται με τη συμπλήρωση των ειδικών ερωτηματολογίων, όπως είναι ο Διεθνής Δείκτης Στυτικής Λειτουργίας (ΔΔΣΛ)¹⁹. Από το ιστορικό θα διαπιστωθεί ο ακριβής χρόνος έναρξης του προβλήματος, θα προσδιοριστεί αν πρόκειται για πρόβλημα στύσης ή έλλειψης επιθυμίας, οργασμού ή πρόωρης εκσπερμάτισης καθώς και θα γίνει μια πρότη προσπάθεια διαφοροδιάγνωσης οργανικών και ψυχογενών αιτίων στυτικής δυσλειτουργίας. Στη συνέχεια, θα ληφθούν πληροφορίες για παθήσεις, φάρμακα και θεραπευτικές μεθόδους που μπορεί να σχετίζονται με τις διαταραχές του στυτικού μηχανισμού. Παθήσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η στεφανιαία νόσος, περιφερικές αγγειοπάθειες, υπερλιπιδαιμίες, υπέρταση, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, ψυχιατρικά νοσήματα, νευρολογικές παθήσεις, ενδοκρινοπάθειες αλλά και συνήθειες όπως κάπνισμα, αλκοολισμός και λήψη ναρκωτικών ουσιών, συνοδεύονται πολλές φορές από στυτική δυσλειτουργία²⁰⁻²². Χειρουργικές επεμβάσεις ή κακώσεις στην ελάσσονα πύελο (ριζική κυστεκτομή και προστατεκτομή, κολεκτομή), στα αγγεία (αορτή, λαγόνιες αρτηρίες) ή στο πέος καθώς και ακτινοθεραπεία είναι επίσης συνήθη αίτια στυτικής δυσλειτουργίας²³. Η διαγνωστική σημασία της λήψης του ιστορικού είναι τόσο μεγάλη, ώστε πολλοί θεωρούν ότι αρκεί για την πρώτη προσέγγιση των ασθενών με στυτική δυσλειτουργία και πριν λάβουν σιλδεναφιλη, με βάση το σκεπτικό που αναλύθηκε προηγουμένως.

Η κλινική εξέταση περιλαμβάνει μια γενική εκτίμηση του ασθενή με σκοπό τη διαπίστωση κλινικών σημείων υπογοναδισμού, όπως μικροί και ατροφικοί όρχεις, γυναικομαστία και γενικότερα τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του φύλου. Κλινικά σημεία υπερθυρεοειδισμού, όπως βρογχοκήλη και εξώφθαλμος και κλινικά σημεία υπεροιτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων (συνδρόμου Cushing), όπως σεληνοειδές προσωπείο, ραβδώσεις και υπερτρίχωση, πρέπει επίσης να αναζητηθούν. Ακολουθεί η κλινική εξέταση των έξω γεννητικών οργάνων για τη διαπίστωση συγγενών ή επίκτητων παθήσεων του πέους, όπως υποσπάδια, επισπαδία, μικρού πέους, συγγενούς κάμψης, φύμωσης, νόσου του Peyronie, βαλανοποσθίτιδας, επιδιδυμίτιδας και προστατίδας. Η δακτυλική εξέταση του προστάτη για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη είναι απαραίτητη όταν πρόκειται να χορηγηθεί θεραπευτικά τεστοστερόνη. Σε κάθε ασθενή πρέπει να γίνεται μέτρηση της αρτηριακής πίεσης σε όρθια και καθιστή θέση, κα-

θώς και ψηλάφηση των αρτηριακών σφυγμών των κάτω άκρων. Τέλος στη φυσική εξέταση περιλαμβάνεται ο νευρολογικός έλεγχος των δερματικών αντανακλαστικών του κρεμαστήρα και των κοιλιακών μυών, καθώς και του βολβοσηραγγώδους και των τενόντιων αντανακλαστικών (επιγονάτια και αχίλλεια αντανακλαστικά, σημείο Babinski). Όταν αυτός ο αδρός νευρολογικός έλεγχος είναι παθολογικός απαιτείται πλήρης νευρολογική διερεύνηση από ειδικό.

Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλέλαβε μόνο τις απαραίτητες εξετάσεις για τη διαπίστωση πιθανών αιτίων που σχετίζονται με τη στυτική δυσλειτουργία. Οι εξετάσεις αυτές ήταν το σάκχαρο, η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η LDL και η HDL καθώς και ο προσδιορισμός της τεστοστερόνης και της προολακτίνης. Ο εργαστηριακός αυτός έλεγχος μπορεί να αποκαλύψει παθήσεις άγνωστες στον ασθενή και να βοηθήσει στην εξειδικευμένη αντιμετώπισή του (παθήσεις ενδοκρινών αδένων).

Τέλος, η δοκιμασία ενδοσηραγγώδους χορήγησης αγγειοδραστικών ουσιών έχει σκοπό την παροχή πληροφοριών για την αιμοδυναμική επάρκεια των αισθενών και την εκτίμηση της βαρύτητας του προβλήματος²⁴.

Η αξιολόγηση του προτεινόμενου βασικού διαγνωστικού ελέγχου οδήγησε σε πολύ ενδιαφέροντα συμπεράσματα. Πράγματι, η λήψη του ιατρικού και σεξουαλικού ιστορικού αποτελεί το κύριο διαγνωστικό βήμα, αφού ήταν σε θέση να αποκαλύψει την υποκείμενη αιτιοπαθογένεια σε ποσοστό 57% των ασθενών. Ο εργαστηριακός έλεγχος έθεσε τη διάγνωση στο 6,2% των ασθενών. Το 2,3% ήταν ασθενείς με υπογοναδισμό και υπερορολακτιναμία ενώ οι υπόλοιποι έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη ή υπερλιπιδαιμίες και η διάγνωση γινόταν για πρώτη φορά. Τέλος η κλινική εξέταση σε συνδυασμό με την ενδοσηραγγώδη χορήγηση αγγειοδραστικών ουσιών έθεσε τη διάγνωση στο 16,5% των ασθενών αποκαλύπτοντας παθήσεις όπως υπέρταση, νόσο του Peyronie ή συγγενή κάμψη του πέους αλλά ακόμα και φύμωση, βαλανοποσθίτιδα ή και όγκο του πέους που αποτελούσαν το αίτιο της στυτικής δυσλειτουργίας. Έτσι με τον συνδυασμό όλων των εξετάσεων του βασικού διαγνωστικού ελέγχου ήταν δυνατόν να τεθεί η αιτιολογική διάγνωση της στυτικής δυσλειτουργία στο 79,7% των ασθενών.

Στους υπόλοιπους ασθενείς (με αρνητικό το βασικό διαγνωστικό έλεγχο) ακολούθησε ο πλήρης διαγνωστικός έλεγχος που περιλάμβανε ειδι-

κές εξετάσεις. Η διαγνωστική προσέγγιση έδειξε ότι 165 (12,9%) είχαν αγγειακής αιτιολογίας στυτική δυσλειτουργία, σε 16 (1,3%) η δυσλειτουργία οφείλεται σε γεωμετρικά αίτια και σε 78 (6,1%) ασθενείς δεν εντοπίστηκε οργανικό αίτιο. Δηλαδή συνολικά τέθηκε η διάγνωση οργανικών αιτίων στο 14,2% των ασθενών και η διάγνωση ψυχογενών αιτίων στο 6,1%.

Από την παρουσίαση των αποτελεσμάτων αυτών είναι σαφές ότι ο υπεραπλουστευμένος διαγνωστικός έλεγχος που στηρίζεται στο ιστορικό των ασθενών δεν επαρκεί καθώς θα παραμείνει αδιάγνωστο το 43% των ασθενών. Ο προτεινόμενος εργαστηριακός έλεγχος σε συνδυασμό με την κλινική εξέταση και την ενδοσηραγγώδη χορήγηση αγγειοδραστικών ουσιών, όχι μόνο θα θέσει τη διάγνωση σε ποσοστό 22,7% επιπλέον του προηγουμένου, αλλά και πιθανώς θα αποκαλύψει ιατρικές καταστάσεις που σχετίζονται με τη γενικότερη κατάσταση υγείας του ασθενή και απαιτούν αντιμετώπιση. Από την άλλη πλευρά, το πλεονεκτήματα αυτού του διαγνωστικού ελέγχου είναι η απλότητα καθώς μπορεί να ολοκληρωθεί στο εξωτερικό ιατρείο και σε όχι περισσότερες από δύο επισκέψεις του ασθενή, δεν περιλαμβάνει επειμβατικές διαγνωστικές μεθόδους και είναι χαμηλού κόστους. Μπορεί επίσης να βοηθήσει στην επιλογή των ασθενών εκείνων που πρέπει να υποβληθούν σε πλήρη διαγνωστικό έλεγχο. Οι ασθενείς αυτοί είναι σχετικά νέοι με αρνητικό το βασικό διαγνωστικό έλεγχο, καθώς είναι πιθανόν η διάγνωση να οδηγήσει στην εφαρμογή ειδικής αντιμετώπισης (πλαστική του πέους, ειδική ψυχοσεξουαλική αντιμετώπιση).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο ελάχιστος διαγνωστικός έλεγχος σε κάθε ασθενή με στυτική δυσλειτουργία πρέπει να περιλαμβάνει τη λήψη του ιατρικού και σεξουαλικού ιστορικού, την κλινική εξέταση (ουρολογική και νευρολογική), βιοχημικό (σάκχαρο αίματος, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, LDL, HDL) και ορμονικό (τεστοστερόνη, προλακτίνη) εργαστηριακό έλεγχο και τέλος τη δοκιμασία ενδοσηραγγώδους χορήγησης αγγειοδραστικών ουσιών. Αυτός ο έλεγχος είναι σε θέση να αποκαλύψει πιθανώς αναστρέψιμα αίτια της στυτικής δυσλειτουργίας αλλά και γενικότερες παθολογικές καταστάσεις που εκδηλώνονται με πρώτο σύμπτωμα τη στυτική δυσλειτουργία. Οι παρατηρήσεις αυτές μπορούν να παίξουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη οδηγών για τη διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας.

ABSTRACT

Hatzimouratidis K, Bekas M, Tzortzis V, Apostolidis A, Kalinderis A, Hatzichristou DG. Which is the necessary diagnostic work-up in patients with erectile dysfunction? Hell Iatr 2001; 67: 159-162.

The availability of oral therapy for erectile dysfunction (ED), in conjunction with the media interest for the condition, had as result an increasing number of patients and physicians express interest for ED treatments. As a consequence, men with ED undergo little or no evaluation before treatment is initiated. The objective of the present study was to identify the value of work-up for ED patients and the identification of the minimum required steps for it. The study included all patients who presented at a sexual and reproductive healthy urology outpatient clinic. Initial evaluation included medical and sexual history, blood tests, physical examination and intracavernosal injection test (ICI). Patients with negative initial screening were evaluated with specific diagnostic procedures. All data were introduced in a data base, in order to identify the importance of each one of the screening steps. A total of 1644 patients were visited at the ED clinic during a 3 years period. 368 (22.4%) were excluded from the study, due to severe psychiatric (5.2%) or cardiovascular (2.7%) disease, or history of ED for < 3 months (14.5%). The remaining 1276 patients, aged 56 ± 14 years, had a duration of ED 4.9 ± 3.4 years. Medical history revealed medical conditions associated with ED in 57% of the patients, while blood tests revealed undiagnosed medical conditions in 6.2%. Physical examination in association with ICI revealed the aetiology of ED in 16.5% of the patients. The initial screening was negative in 259 (20.3%). In 165 (12.9%) of them, specific diagnostic procedures revealed vasculogenic ED, in 16 (1.3%) organic ED due to unfavorable penile geometry, while the rest 78 (6.1%) of them had normal findings and ED was considered as purely psychogenic in origin. ED screening should include medical and sexual history, minimal blood testing, physical examination and ICI. Such screening may diagnose reversible causes of ED, unmasking also medical conditions having ED as first symptom. Such observations are of fundamental significance in the development of guidelines for the diagnosis and treatment of ED.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lue TF, Tanagho EA. Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *J Urol* 1987, 137: 829-36.
2. Moncada Iribarren I, Saenz de Tejada I. Vascular physiology of penile erection. In: Carson C, Kirby R, Goldstein I, eds. *Textbook of erectile dysfunction*. Oxford: Isis Medical Media, 1999:51-57.
3. Bradley WE, Timm GW, Gallagher JM, Johnson BK. New method for continuous measurement of nocturnal penile tumescence and rigidity. *Urology* 1985, 26: 4-9.
4. Goldstein I, Krane RJ. Diagnosis and therapy of erectile dysfunction. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, eds. *Campbell's Urology*. Philadelphia: Saunders, 1992: 3033-70.
5. McMahon CG. Correlation of penile duplex ultrasonography, PBI, DICC and angiography in the diagnosis of impotence. *Int J Impot Res* 1998, 10: 153-8.
6. Ney C, Miller HL, Friedenberg RM. Various applications of corpus cavernosography. *Radiology* 1976, 119: 69-73.
7. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group [see comments] [published erratum appears in N Engl J Med 1998 Jul 2; 339(1):59]. *N Engl J Med* 1998, 338: 1397-404.
8. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Ioannides E, Yannakoyorgos K, Dimitriadis G, Kalinderis A. Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: reproducibility, evaluation criteria and the effect of sexual intercourse. *J Urol* 1998, 159: 1921-6.
9. Lewis RW, King BF. Dynamic color doppler sonography in the evaluation of penile erectile disorders. *Int J Impot Res* 1994, 6: A30.
10. Michal V, Pospichal J. Phalloarteriography in the diagnosis of erectile impotence. *World J Surg* 1978, 2: 239-48.
11. Nseyo UO, Wilbur HJ, Kang SA, Flesh L, Bennett AH. Penile xenon (133Xe) washout: a rapid method of screening for vasculogenic impotence. *Urology* 1984, 23: 31-4.
12. Padma-Nathan H. Neurophysiological studies of sexual dysfunction. In: Singer C, Weiner WJ, eds. *Sexual dysfunction: a neuromedical approach*. New York: Futura Publishing Company, 1994: 101-5.
13. Heaton JP, Adams MA, Morales A. A therapeutic taxonomy of treatments for erectile dysfunction: an evolutionary imperative. *Int J Impot Res* 1997, 9: 115-21.
14. The Process of Care Consensus Panel. The process of care model for evaluation and treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999, 11: 59-70; discussion 70-54.
15. Langtry HD, Markham A. Sildenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* 1999, 57: 967-89.
16. Padma-Nathan H. A new era in the treatment of erectile dysfunction. *Am J Cardiol* 1999, 84: 18N-23N.
17. Lewis RW, Mayda J, 2nd. Diagnosis and treatment of vasculogenic impotence. *Acta Chir Hung* 1994, 34: 231-41.
18. Kirby RS. Basic assessment of the patient with erectile dysfunction. In: Carson C, Kirby R, Goldstein I, eds. *Textbook of erectile dysfunction*. Oxford: Isis Medical Media, 1999: 195-205.
19. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997, 49: 822-30.
20. McCulloch DK, Young RJ, Prescott RJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of impotence in diabetic men. *Diabetologia* 1984, 26: 437-40.
21. Virag R, Bouilly P, Frydman D. Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet* 1985, 1: 181-4.
22. McClure RD. Endocrine evaluation and therapy of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1988, 15: 53-64.
23. Goldstein I, Feldman MI, Deckers PJ, Babayan RK, Krane RJ. Radiation-associated impotence. A clinical study of its mechanism. *JAMA* 1984, 251: 903-10.
24. McMahon CG. A comparison of the response to the intracavernosal injection of papaverine and phentolamine, prostaglandin E1 and a combination of all three agents in the management of impotence. *Int J Impot Res* 1991, 3: 113-21.

Αλληλογραφία:

Δ. Χατζηχρήστου
Μητροπόλεως 77
546 22 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:
D. Chatzixristou
77, Mitropoleos St.
546 22 Thessaloniki
Greece

Η αντιμετώπιση των εσωτερικών συρίγγιων στη νόσο Crohn

B. Νάτσικας, I. Μικρού, K. Τρυγόνης, N. Νάτσικας, B. Δαλαιίνας

A' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Τα εσωτερικά συρίγγια στη νόσο του Crohn θεωρούνται ως περίπλοκη οντότητα που συνιστά από μόνη της ένδειξη χειρουργικής παρέμβασης, η άποψη όμως αυτή διαμφισθετείται. Στην παρούσα εργασία παρατίθεται η εμπειρία από 9 σε σύνολο 52 ασθενών (17,3%) που χειρουργήθηκαν μεταξύ 1975-1995 λόγω μη αναστρέψιμης επιπλοκής της νόσου και παρακολουθήθηκαν επί 7-20 χρόνια. Οι ασθενείς αυτοί είχαν 13 συρίγγια, τα οποία εξορμώνταν από τον πάσχοντα ειλεό και επικοινωνούσαν με το δωδεκαδάκτυλο (2 ασθενείς με υποτροπή της νόσου μετά από ειλεοδεξιοκλεκτομή για ειλεοκολική νόσο), με το εγκάρσιο κόλον (1 ασθενής), με το σιγμοειδές (6 ασθενείς) και με την ουροδόχο κύστη (1 ασθενής). Εκτός από τους ασθενείς με το ειλεοδωδεκαδάκτυλο και το ειλεοκυστικό συρίγγιο οι υπόλοιποι 7 δεν είχαν συμπτώματα παθογνωμονικά του συριγγίου και η διάγνω-

ση τέθηκε ακτινολογικά, διεγχειρητικά και παθολογιανατομικά. Έξι ασθενείς χειρουργήθηκαν λόγω άλλης, μη αναστρέψιμης επιπλοκής της νόσου, και μόνο στους ασθενείς με το ειλεοκυστικό και το ειλεοδωδεκαδάκτυλο συρίγγιο η ένδειξη τέθηκε και λόγω αυτών. Δεν υπήρξε σοβαρή μετεγχειρητική νοσηρότητα και όλοι οι ασθενείς επέζησαν και είναι καλά. Από την εμπειρία της μικρής αυτής σειράς και την αναδίφροτη της προστής βιβλιογραφίας μπορεί να συναχθεί ότι τα εσωτερικά συρίγγια στη νόσο Crohn, εκτός από τα ειλεοκυστικά και, εν μέρει, από τα ειλεοδωδεκαδάκτυλά, δεν αποτελούν απόλυτη χειρουργική ένδειξη. Εμφανίζονται κυρίως στην ειλεοκολική μορφή της νόσου, εξορμώνται από τον πάσχοντα τελικό ειλεό και το δεύτερο σπλάγχνο που μετέχει στην επικοινωνία είναι συνήθως υγιεινές. *Ελλην Ιατρ* 2001, 67: 163 - 166.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χειρουργική στη νόσο Crohn διαφύλασσεται για τους ασθενείς με μη αναστρέψιμες συντηρητικά ή με απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές, όπως η διάτροψη, η αποστηματοποίηση και η εντερική απόφραξη¹⁻³. Από αιτιολογική άποψη η χαρακτηριστική διατοιχωματική φλεγμονώδης εξεργασία της νόσου απολήγει σε σύμφυση του νοσούντος εντερικού τμήματος με παρακείμενο κοίλο σπλάγχνο, στο οποίο επεκτείνεται η φλεγμονή και προκαλεί διάτροψη με επακόλουθη την συριγγοποίηση^{3,4}. Σε μερικές περιπτώσεις η διάτροψη επισυμβαίνει πριν από τη δημιουργία σύμφυσης πάσχοντος και παρακειμένου υγιούς σπλάγχνου, ιδίως εάν υπάρχει στένωση, οπότε αναπτύσσεται από-

στημα, το οποίο ρήγνυται στο παρακείμενο σπλάγχνο και δημιουργεί το συριγγιο⁴. Η συχνότητα των εσωτερικών συριγγίων εξαρτάται από την εντόπιση (μορφή) της νόσου: επισυμβαίνουν στο τρίτο των περιπτώσεων ειλεοκολικής (δεξιόθεσης) νόσου και μόνο στο 15% περίπου των αιμιγώς ειλεακών ή κολικών μορφών αυτής^{1,2}. Εκτός από τα ειλεοδωδεκαδάκτυλά και τα ειλεοκυστικά συρίγγια, όλα τα άλλα, που είναι και τα συχνότερα, δεν παρέχουν παθογνωμονικά ή και απλώς ύποπτα συμπτώματα¹⁻⁴ και η προεγχειρητική διάγνωσή τους γίνεται τυχαία κατά την ακτινολογική μελέτη ή τεκμηριώνεται διεγχειρητικά και παθολογοανατομικά^{2,3,5}. Η αποκάλυψη τους αποτελεί για πολλούς χειρουργική ένδειξη⁶, υπάρχει όμως σκεπτικισμός για τα ασυμπτωματικά συριγγία και ιδίως

εκείνα, των οποίων η χειρουργική αντιμετώπιση θα απέληγε σε στομά^{1,3,7}. Στην αναδρομική αυτή μελέτη παρατίθενται τα στοιχεία 9 ασθενών με 13 εσωτερικά συρίγγια, αναφέρεται η αντιμετώπισή τους και επισημαίνεται ο ρόλος των στη χειρουργική ένδειξη για τη γενεσιούργο νόσο.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μεταξύ 1975-1995, 52 ασθενείς με νόσο Crohn αντιμετωπίσθηκαν χειρουργικά στην Α' Χειρουργική Κλινική του ΑΠΘ για μη αναστρέψιμη συντηρητικά επιπλοκή. Από αυτούς 49 είχαν δεξιόθεση νόσο, δηλαδή αιμιγώς ειλεακή (11 ασθενείς) και ειλεοδεξιοκολική (38 ασθενείς) και 3 αιμιγώς κολική μορφή της νόσου. Εννέα από τους 49 ασθενείς (18,4%) με την δεξιόθεση νόσο, των οποίων τα δημιογραφικά στοιχεία παρατίθενται στον πίνακα 1, είχαν, εκτός της κύριας επιπλοκής και 13 εσωτερικά συρίγγια. Η μορφή της νόσου και ο τύπος των συριγγίων παρατίθενται στον πίνακα 2. Επισημαίνεται ότι όλα τα συρίγγια εξοριασμένα από τον πρωτοπαθώς (7 ασθενείς) ή δευτεροπαθώς, λόγω χειρουργικής υποτροπής μετά από εκτομή και ειλεοκολική αναστόμωση (2 ασθενείς) πάσχοντα τελικό ειλεό. Πέντε ασθενείς είχαν 2 συρίγγια και δύο ασθενείς είχαν και ειλεοδερματικό (εξωτερικό) συρίγγιο.

Η κλινική εκδήλωση, εκτός από την ύποπτη διάρροια και τον έμετο με εντερικό περιεχόμενο των 2 ειλεοδωδεκαδακτυλικών συριγγίων και τη χαρακτηριστική πνευματουργία

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με εσωτερικά συρίγγια σε νόσο Crohn

Ασθενείς		Διάρκεια νόσου		
Ηλικία	Φύλο	Σύνολο	Χρόνια	Ασθενείς
20-30	A 1	2	≤2 2-3	1 1
31-40	1 3	4	3-4	3
41-50	1 2	3	≥5	2
Σύνολο	3 6	9	άγνωστη	2

Πίνακας 2. Μορφή της νόσου Crohn και τύπος συριγγίου

1. Ειλεακή (μετά από ειλεοδεξιοκολεκτομή) 2:	1: Ειλεοδωδεκαδακτυλικό*, Ειλεοειλεακό 1: Ειλεοδωδεκαδακτυλικό*, ειλεοεγκάρσιο
2. Ειλεοκολική (πρωτοπαθής) 7:	2: Ειλεοσιγμοειδικό*, Ειλεοειλεακό 1: Ειλεοσιγμοειδικό*, Ειλεοτυφλικό 3: Ειλεοσιγμοειδικό, 1: Ειλεοκυστικό
Σύνολο	9 9

*: 5 ασθενείς είχαν 2 συρίγγια

του ειλεοκυστικού συριγγίου, δεν ήταν παθογνωμονική. Η διάγνωση τέθηκε προεγχειρητικά κλινικά μόνο στο ειλεοκυστικό συρίγγιο (πνευματουργία – ουρολοίμωξη) και κατέστη πιθανή στα δύο ειλεοδωδεκαδακτυλικά συρίγγια από τους εμέτους με ειλεακό περιεχόμενο και τεκμηριώθηκε ακτινολογικά στους ανωτέρω 3 ασθενείς και σε άλλους 2 ασθενείς με ειλεοσιγμοειδικό και ελεοειλεακό συρίγγιο (Εικ. 1). Σε 6 ασθενείς τα συρίγγια αναγνωρίσθηκαν διεγχειρητικά, σε 5 ασθενείς κατά την προσεκτική επισκόπηση και τη διάνοιξη του αυλού του χειρουργικού παρασκευάσματος. Σε 6 ασθενείς η διάγνωση τεκμηριώθηκε και από την ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος.

Η προεγχειρητική αναγνώριση του συριγγίου δεν αποτέλεσε από μόνη της απόλυτη χειρουργική ένδειξη σε 6 ασθενείς με ειλεοειλεακά και ειλεοσιγμοειδικά συρίγγια, ενώ επέβαλε την εγχείρηση στο ειλεοκυστικό συρίγγιο και στα ειλεοδωδεκαδακτυλικά συρίγγια. Στα τελευταία συνιτήρια και υψηλή εντερική απόφραξη λόγω στένωσης του πάσχοντος ειλεού, η οποία και συνετέλεσε στη δημιουργία των συριγγίων.

Η χειρουργική αντιμετώπιση παρέχεται στον πίνακα 3. Στους 2 ασθενείς με τη χειρουργική υποτροπή της νόσου στο ειλεακό τμήμα της ειλεοδεξιοκολικής αναστόμωσης έγινε κατάργηση του συριγγίου και απλή συρραφή του υγιούς δωδεκαδακτυλικού στομίου, μετά από ενδοαυλική προώθηση του ρινογαστρικού καθετήρα περιφερικά αυτής, εκτομή περιοριζόμενη στο μακροσκοπικά νοσούν τμήμα του ειλεού μαζί με την αναστόμωση και νέα ειλεογκάρσια αναστόμωση. Στους υπόλοιπους 7 ασθενείς με την πρωτοπαθή ειλεοκολική μορφή της νόσου έγινε εκτομή του μακροσκοπικά πάσχοντος ειλεού και δεξιού κόλου με συνεκτομή 10 cm εκατέρωθεν πάσχοντος εντέρου και ειλεογκάρσια αναστόμωση. Κατά την παρασκευή του εντέρου και την κατάργηση του συριγγίου κατεβλήθη προσπάθεια συνεκτομής κολικού και κυστικού δακτυλίου περί το συριγγώδες στόμιο, όπως συνιστούν πολλοί^{3,5,8-10} για ιστολογική εξέταση, η οποία έδειξε ότι δεν έπα-



Εικ. 1. Ακτινολογική εικόνα με βαριούχο γεύμα. Φαίνεται το ειλεοδωδεκαδακτυλικό (λεπτό βέλος) και το ειλεοσιγμοειδικό (παχύ βέλος) συρίγγιο (ασθενής με υποτροπή της νόσου μετά από ειλεοτυφλεκτομή ένεκα μη αναστρέψιμης απόφραξης σε δεξιόθεση νόσο Crohn).

Πίνακας 3. Χειρουργική τακτική σε 9 ασθενείς με νόσο Crohn και εσωτερικά συρίγγια

Εγχειρητικό σχήμα	Ασθενείς	Έκβαση
1. Εκτομή ειλεού* & σύγκλειση δωδεκαδακτύου	1	Καλή
2. Εκτομή ειλεού* & σύγκλειση δωδεκαδακτύου & εγκαρπίου κόλου	1	Καλή
3. Άτυπη ειλεοδεξιοκολεκτομή** και σύγκλειση σιγμοειδούς	6	Καλή
4. Άτυπη ειλεοδεξιοκολεκτομή** & σύγκλειση ουροδόχου κύστης	1	Καλή

*: υποτροπή νόσου μετά από ειλεοτυφλεκτομή. **: Εκτομή δεξιού κόλου και εκτομή ποικίλου μήκους πάσχοντος ειλεού

σχε το δεύτερο σπλάχνο της συρριγώδους επικοινωνίας. Τα συρριγώδη στόμια στο δωδεκαδάκτυλο, στο σιγμοειδές και στην ουροδόχο κύστη αντιμετωπίσθηκαν με απλή συρραφή. Όλοι οι ασθενείς επέζησαν και η μετεγχειρητική πορεία, εκτός από διαπτύηση του τραυμάτου σε 2 ασθενείς, υπήρξε σχετικά ομαλή και οι ασθενείς είναι σχετικά καλά επί 7-20 χρόνια μετά την εγχείρηση. Δύο ασθενείς εμφανίζουν ήπια απορραδική διάρροια και άλλοι δύο ασθενείς ορθική νόσο Crohn που ελέγχεται συντηρητικά.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μολονότι η συχνότητα των εσωτερικών συρριγών στη νόσο Crohn διακυμαίνεται και φθάνει σε ποσοστό μέχρι και 60% των πασχόντων^{2,3,7}, στην παρούσα σειρά ήταν 18,37%, ποσοστό που αναφέρεται και σε άλλες σειρές^{1,6,8}. Πρέπει να σημειωθεί ότι η παρούσα σειρά περιλαμβάνει αποκλειστικά μόνο τους ασθενείς που παραπέμφθηκαν από παθολογικές κλινικές λόγω μη συνητηρητικά αναστρέψιμης επιπλοκής και χειρουργήθηκαν για αυτή. Τα εσωτερικά συρριγγια αναγνωρίζονται κλινικά σπάνια^{2,3,5,6} όταν η επικοινωνία προκαλεί παθογνωμονικά συμπτώματα, όπως εμέτους ειλεακού υλικού χωρίς απόφραξη, που διαπιστώθηκαν και στους 2 ασθενείς μας με το ειλεοδωδεκαδακτυλικό συρριγγιο και η πνευματουργία στον ασθενή με το ειλεοκυστικό συρριγγιο. Η διάγνωσή τους μπορεί να τεθεί ακτινολογικά σε ποσοστό 50%-60%^{8,9} με διάβαση του εντέρου, όπως έγινε σε 5 από τους ασθενείς μας, ή με βαριούχο υποκλυσμό.

Διεγχειρητικά, παρά τη δυσχέρεια των χειρισμών στις περιπτώσεις φλεγμονώδους μάζας, είναι δυνατή η αναγνώριση των συρριγών, σε περιπτώσεις ιδίως επικοινωνίας σπλάγχνων που απέχουν μεταξύ τους, όπως ο ειλεός με το σιγμοειδές ή ο ειλεός με την ουροδόχο κύστη, όπως έγινε σε 6 ασθενείς της παρούσας σειράς. Από όλους τονίζεται ότι σε όλες τις περιπτώσεις πρέπει να διερευνάται

διεγχειρητικά η ύπαρξη εσωτερικού συρριγγίου για την ασφαλή σύγκλειση του στομίου επικοινωνίας του δεύτερου μετέχοντος κοίλου, σπλάγχνου^{1,6,7,9}, το οποίο είναι συνήθως υγιές, όπως αποδείχθηκε σε όλους τους ασθενείς μας.

Τα ασυμπτωματικά εντεροεντερικά συρριγγια δεν αποτελούν από μόνα τους απόλυτη χειρουργική ένδειξη, εκτός βέβαια εάν συντηρούν ενδοκοιλιακό απόστημα^{1,2}. Τα εντεροκυστικά πρέπει να χειρουργούνται ευθύς ως διαγνωσθούν ένεκα του κινδύνου των ουροδοιλιμάχεων^{1,3,7-9}.

Στην παρούσα σειρά περιλαμβάνονται 2 εντεροδωδεκαδακτυλικά συρριγγια, τα οποία αναπτύχθηκαν σε 2 ασθενείς με υποτροπή της νόσου στο ειλεακό τμήμα ειλεοδεξιοκολικής αναστόμωσης 2 και 4 χρόνια μετά από άτυπη δεξιά ειλεοκολεκτομή για ειλεοκολική μορφή της νόσου. Αντιμετωπίσθηκαν, όπως προαναφέρθηκε με νέα εκτομή που περιορίσθηκε στην αναστόμωση και στο εγγύς πάσχον τμήμα του ειλεού από τον οποίο εξοδιμώνταν τα συρριγγια. Η αντιμετώπιση του δωδεκαδακτυλικού στομίου έγινε με απλή συρραφή, όπως συνιστούν οι περισσότεροι^{1,10,11} ενώ μερικοί συνιστούν και δωδεκαδακτυλονηστιδική αναστόμωση, παρακάμπτουσα το συγκλεισθέν στόμιο^{12,13}. Η ενδοσυλική διαπεραίωση του ρινογαστρικού σωλήνα περιφερικά της σύγκλεισης του δωδεκαδακτυλικού στομίου, που έγινε και στους 2 ασθενείς μας, ασφαλώς προστατεύει τη σύγκλειση^{3,10,11}.

Στα εντεροκυστικά συρριγγια, η συχνότητα των οποίων είναι 2%-5%^{3,13} ή σύγκλειση του κυστικού στομίου γίνεται με απλή συρραφή με απορροφήσιμα ράμματα^{3,13,14}, τεχνική που ακολουθήθηκε και στην παρούσα σειρά. Τα ειλεοσιγμοειδικά συρριγγια ήσαν τα συχνότερα στην παρούσα σειρά (67%) γεγονός που διαπιστώνται και σε άλλες σειρές^{1-3,5, 9,15}. Δεν εμφανίζουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά συμπτώματα και η διάγνωση τέθηκε ακτινολογικά και διεγχειρητικά. Η ύπαρξη τους δεν αποτέλεσε από μόνη της χειρουργική ένδειξη στην παρούσα σειρά, γεγονός που αναφέρεται και σε άλλες σειρές^{2,3,5,9,15}, αποτελεί όμως δύλημα για τον χειρουργό η απόφαση για απλή συρραφή του σιγμοειδού στομίου ή η εκτομή του σιγμοειδούς, να διαγνωσθεί δηλαδή διεγχειρητικά, εάν συμπετέχει στη νόσο και το σιγμοειδές και να συνεκταμεί. Μερικοί συνιστούν συνεκτομή, μαζί με την ειλεοδεξιοκολεκτομή, και του σιγμοειδούς που φέρει το συρριγγιο¹⁵, οι περισσότεροι όμως αναγνωρίζουν ότι η μεγάλη συχνότητα των ειλεοσιγμοειδικών συρριγγών δεν οφείλεται σε πρωτοπαθή νόσο του σιγμοειδούς και ότι η απλή σύγκλειση του

σιγμοειδικού στομίου είναι αρκετή και ασφαλής^{1,5,9}, τακτική που ακολουθήθηκε και στην παρούσα σειρά. Από την εμπειρία της μικρής αυτής σειράς και την αναδίφρωση της προσιτής βιβλιογραφίας μπορεί να συναχθεί ότι τα εσωτερικά συρίγγια στη νόσο Crohn είναι συχνά χωρίς όμως να δημιουργούν σοβαρά προβλήματα. Εξοδώνται συνήθως από τον πάσχοντα τελικό ειλεό στην ειλεοκολική (δεξιόθεση) μορφή της νόσου και επικοινωνούν κυρίως με το σιγμοειδές και με άλλες μοίρες του εντερικού σωλήνα αλλά και του ουρογεννητικού συστήματος. Η διάγνωσή του δεν αποτελεί απόλυτη χειρουργική ένδειξη, ούτε μπορούν να χαραχθούν αυστηροί κανόνες για την επιλογή του χρόνου της εγχείρησης, εκτός εάν τα συμπτώματα είναι ενοχλητικά και οι συνέπειες σοβαρές, όπως στα ειλεοδωδεκαδακτυλικά και ειλεοκυστικά συρίγγια. Η χειρουργική αντιμετώπιση, επιβαλλόμενη συνήθης για άλλη μη αναστρέψιμη επιπλοκή της νόσου, γίνεται με εκτομή του πρωτοπαθώς μακροσκοπικά νοσούντος ειλεοδεξιοκολικού τμήματος και με απλή σύγκλειση του συριγγώδους στομίου του ετέρου μετέχοντος στην επικοινωνία σπλάγχνου, το οποίο είναι συνήθως υγιές.

ABSTRACT

Natsikas B, Mikrou J, Trigonis K, Natsikas N, Dailinas B. Management of internal fistulas in Crohn's disease. Hell Iatr, 2001, 67: 163-166.

Internal fistulas complicating Crohn's disease have been considered a perplexing entity requiring by itself surgical intervention but recently this aspect has been debated. In this study in 9 out of 52 patients (17.3%), who were operated on between 1975-1995 for irreversible complications of Crohn's disease, 13 internal fistulas were identified. All fistulas arose from the diseased ileum of the ileocolic form of the disease, communicating to the: duodenum (2 patients), sigmoid colon (6 patients) and urinary bladder (1 patient). Only the ileoduodenal and ileovesical fistulas gave preoperatively symptoms i.e. enteric material in vomiting and pneumaturia respectively. The ileoenteric and ileosigmoid fistulas were recognised by radiology, intraoperative inspection and pathology. In all patients the primarily diseased segment was excised and the fistulous opening in the second viscera, which was not involved by the disease, was managed by simple closure without problems. Conclusively the internal fistulas in Crohn's disease are frequent but do not pose a serious problem. They commonly arise from the diseased ileum, they are usually asymptomatic and, except from the ileoduodenal and

ileovesical fistulas, their presence is not an absolute indication for surgery. If surgery is required, the resection of the primarily diseased enteric segment with simple closure of the secondary communicated viscera is the treatment of choice.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Glass RE, Ritchie JK, Lennard - Jones JE, et al. Internal fistulas in Crohn's disease: Dis Colon Rectum 1985, 28: 557-61.
- Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr. Indications for surgery in Crohn's disease: analysis of 500 cases. Gastroenterology 1976, 71: 245-50.
- Block GE, Mickelasi F, Tanaka M, Riddel RH, Hanquer SB. Crohn's disease. Current Problems in Surgery 1993, 30: 232-6.
- Operhuber G, Strand PC, Vogelsang H, et al. Significant association of strictures and internal fistula formation in Crohn's disease. Virchow's Arch 2000, 437: 293-7.
- Block GE, Schraut WH. The Operative treatment of Crohn's enteritis complicated by ileosigmoid fistula. Ann Surg 1983, 196: 356-60.
- Broe PJ, Bayless TM, Cameron JL. Crohn's disease: Are enteroenteral fistulas an indication for surgery? Surgery 1982; 91: 249-53.
- Schraut WH, Abraham VS. A comparison of complications following ileocolonic resection for Crohn's disease and for non-inflammatory bowel disease. Colo-rectal 1987, 9: 289-95.
- Glass RE. The management of internal fistulae in Crohn's disease. Br J Surg 1985, 72: 593-94.
- Pettit SH, Irving MH. The operative management of fistulas Crohn's disease. Surg Gynecol Obstet 1988, 167: 223-8.
- Goldwasser B, Mazor A, Wiznitzer T. Enteroduodenal fistulas in Crohn's disease. Dis Colon Rectum 1981, 24: 485-6.
- Lee KK, Schraut WH. Diagnosis and treatment of duodenooenteric fistulas complicating Crohn's disease. Arch Surg 1989, 124: 712-5.
- Wilk PJ, Fazio V, Turnbull RB Jr. The dilemma of Crohn's disease: ileoduodenal fistula complicating Crohn's disease. Dis Colon Rectum 1977, 20: 387-92.
- Kyle J, Murray CM. Ileovesical fistulas in Crohn's disease. Surgery 1969; 66: 497-501.
- Greenstein AJ, Sachar DB, Tzakis A, et al. Course of enterovesical fistulas in Crohn's disease. Am J Surg 1989, 147: 788-92.
- Fazio VW, Wilk P, Turnbull RB Jr, Jagelman DG. The dilemma of Crohn's disease: ileosigmoid fistula complicating Crohn's disease. Dis Colon Rectum 1977, 20: 381-6.

Αλληλογραφία:

Β. Νάτσικας
Αλεξ. Μιχαηλίδη 1B
546 40 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:
V. Natsikas
Alex. Mixailidi 1B
546 40 Thessaloniki
Greece

Βιολογικοί μεταβολικοί δείκτες της δραστηριότητας του μεταφυσιακού χόνδρου κατά την πώρωση κατάγματος σε πειραματόζωα

Ε. Μιόγλου, Ζ. Ιακωβίδου, Α. Παπαβασιλείου, Κ. Γκούρτσας,
Ο. Αντώνογλου, Α. Κώτσης

Εργαστήριο Γενικής Βιολογίας, Ιατρικό Τμήμα ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η πειραματική αυτή προσπάθεια εντάσσεται στη διερεύνηση των μοριακών μηχανισμών που κινητοποιούνται κατά την επούλωση κατάγματος και για τους οποίους η γνώση είναι περιορισμένη. Προκλήθηκε κάταγμα στην περιοχή της διαφύσεως του οπίσθιου δεξιού μηριαίου οστού επιμύων (Wistar, 35 ημερών). Οι περιοχές του μεταφυσιακού χόνδρου και του δευτερογενούς πώρου αποτέλεσαν το πειραματικό υλικό (εξεταστέο), ενώ ως μάρτυρες χρησιμεύσαν αντίστοιχες περιοχές του αριστερού υγιούς οπίσθιου σκέλους κάθε πειραματοζώου. Οι επίμυες θυσιάζονταν καθημερινά επί 8 ημέρες. Κριτήρια μεταβολικής δραστηριότητας στο μοριακό επίπεδο επιλέγησαν: 1. Η περιεκτικότητα των ιστών σε πρωτεΐνη και DNA (υπερτροφία-υπερπλασία κατά την οστεογένεση).

2. Η ενζυμική δραστικότητα: α) της όξινης φωσφατάσης (λυσοσωματική δράση), β) της RNAάσης (δείκτης οστεοβλαστικής δραστηριότητας). Παρατηρήθηκαν σαφείς διαφορές σε όλες τις παραμέτρους που αποδεικνύουν την ενεργό συμμετοχή του μεταφυσιακού χόνδρου στην επούλωση του κατάγματος. Οι διαφορές αυτές φαίνεται ότι επηρεάζονται από το ορμονικό υπόστρωμα (διαφορά φύλου). Αξιοσημείωτη δραστηριότητα στις ίδιες παραμέτρους παρατηρείται και στους μάρτυρες, γεγονός που συνηγορεί για την ύπαρξη και άλλων παραγόντων (οστεογενετικές πρωτεΐνες, προσταγλανδίνες, κ.ά.) που επάγουν τους μηχανισμούς οστεογένεσης, κυκλοφορούν στο αίμα και επηρεάζουν και τους μάρτυρες.

Ελλην Ιατρ 2001, 67: 167 - 172.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εντόπιση βιολογικών παραγόντων και η διερεύνηση του μοριακού μηχανισμού της οστεογένεσης κατά την πώρωση κατάγματος προσήλκυσε το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών που εδώ και μία δεκαετία είναι ιδιαίτερα αυξημένο¹.

Κατά την πώρωση κατάγματος της διαφύσεως μοριαίου οστού η αποκατάσταση της οστικής συνέχειας και της λειτουργικότητας του πάσχοντος μέλους είναι αποτέλεσμα επουλωτικής διαδικασίας εξελιγμένης μορφής, δηλαδή ο νεοσυντιθέμενος οστίτης ιστός παρουσιάζει υψηλού βαθμού ομοιότητα προς το φυσιολογικό². Είναι γνωστό ότι

κατά την περίοδο της σκελετικής ανάπτυξης εντοπίσθηκαν παραγόντες οστεοποιήσης στο συζευκτικό χόνδρο και στο περιόστεο. Ο συζευκτικός χόνδρος πιστεύεται ότι παίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στην κατά μήκος αύξηση, ενώ η κατά πάχος αύξηση συνδέθηκε με τη δραστηριοποίηση του περιοστέου³.

Στο εργαστήριο μας πραγματοποιήθηκε μελέτη της δραστηριοποίησης της επιφυσιακής περιοχής του συζευκτικού χόνδρου μετά από τη δημιουργία κατάγματος στο οπίσθιο μηριαίο οστούν επίμυως σε σύγκριση με την ομόλογη άθικτη περιοχή του άλλου σκέλους. Παρατηρήθηκε αύξηση

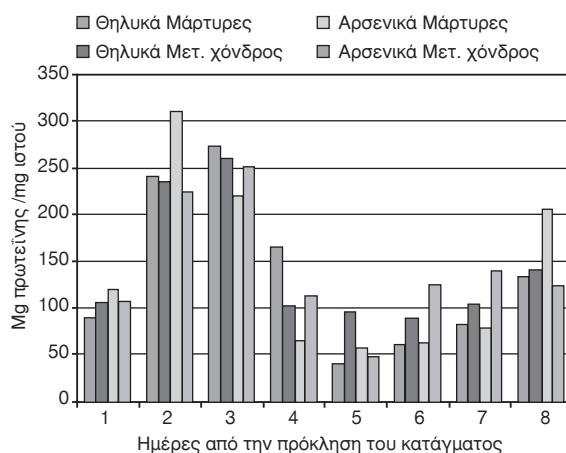
της δραστηριότητας των χονδροκυττάρων, της περιεκτικότητάς τους σε DNA και του ρυθμού πολλαπλασιασμού τους στην αυξητική ζώνη, καθώς και αυξημένη οστεοποίηση που αποδεικνύεται από το μέγεθος της ζώνης τιτανώσεως και της συντόμευσης του χρόνου απόπτωσης των χονδροκυττάρων⁴.

Τα ευρήματα αυτά μας οδήγησαν στη διερεύνηση ενδεικτικών βιολογικών μεταβολικών δεικτών που πιθανώς δραστηριοποιούνται και προς τη μεταφυσιακή πλευρά του συζευκτικού χόνδρου κατά την πώρωση κατάγματος. Η μελέτη επεκτάθηκε και στην εκτίμηση των ίδιων παραμέτρων στην περιοχή του κατάγματος εφόσον η οστεογενετική λειτουργία του συζευκτικού χόνδρου και η διαδικασία πώρωσης του κατάγματος εμφανίζουν στοιχεία αλληλεπίδρασης^{5,6}.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Λευκοί επίμυες τύπου Wistar, που εκτρέφοντο στο εργαστήριο μας κάτω από σταθερές πειραματικές συνθήκες, ήλικίας 35 ημερών, υποβλήθηκαν σε εγχειριστική δημιουργία ανοικτού κατάγματος στο κάτω τριτημόριο του μηριαίου οστού του δεξιού οπίσθιου σκέλους μετά από γενική νάρκωση⁴. Το αντιστοιχο υγιές αριστερό σκέλος αποτέλεσε το μάρτυρα. Μετά την ανάντηψη τα πειραματόζωα (αρσενικά και θηλυκά) παρέμεναν κάτω από τις ίδιες σταθερές συνθήκες (διαβίωσης και διατροφής), δύος και προεγχειρητικά, μέχρι το χρόνο θανάτωσή τους (από την 1η έως και την 8η μετεγχειρητική ημέρα).

Αφαριζούνταν τα μαλακά μόρια των σκελών και λαμβάνονταν: α) η περιοχή της πώρωσης του κατάγματος και β) η μεταφυσιακή πλευρά του συζευκτικού χόνδρου μετά από πλήρη επιφυσιόλυση⁴. Οι ιστοί ομογενοποιούνταν με 2% Triton X-100 (1:20)⁷ και προσδιορίζονταν η περιεκτικότητα σε



Εικ. 1. Επίπεδα πρωτεΐνης στη μεταφυσιακή πλευρά του συζευκτικού χόνδρου κατά την επούλωση του κατάγματος.

πρωτεΐνη⁸ και σε DNA, καθώς και η ενζυμική δραστικότητα της αλκαλικής φωσφατάσης, της οξινής φωσφατάσης και της RNAάσης. Μετά την εκχύλιση⁷ η ποσότητα του DNA προσδιορίζοταν με τη μέθοδο Labarca & Paigen⁹ τροποποιημένη. Βασίζεται στη μέτρηση φθορισμού από τη χωροτική Hoechst 33258 που δεσμεύεται σε περιοχές του DNA εμπλουτισμένες σε Αδενίνη (A) και Θυμίνη (T).

Η μέθοδος μέτρησης της δραστικότητας της αλκαλικής¹⁰ και της οξινής (II) φωσφατάσης απαιτεί ως υπόστωμα το π-νιτροφαινυλοφωσφορικό οξύ. Μετά την ενζυμική υδρόλυση η παραγόμενη ποσότητα της π-νιτροφαινόλης υπολογίζεται χρωματομετρικά. Η ενζυμική μονάδα δραστικότητας αντιστοιχεί σε 1 μμολ εκλινόμενης π-νιτροφαινόλης ανά ώρα κάτω από τις συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες¹⁰. Για τον προσδιορισμό της οινονυχλεούτικής δραστικότητας 5 μι. ομογενοποιημένον ιστού επωάστηκαν για 20 min στους 37°C με σεσημασμένο (τριτιωμένο) πολυκυτιδυλικό οξύ (~12.000 cpm) σε pH 8.0. Το προϊόν απλώθηκε σε φιλτρα χαροπιόν τα οποία εμβαπτίσθηκαν σε 5% TCA, ακολούθησε πλύση και μέτρηση κατά Bollum¹². Ως μονάδα ενζύμου ορίζεται το ποσοστό της κατάλυσης που αντιστοιχεί στη διάσπαση του 1% υποστρώματος σε χρόνο επώασης μιας ώρας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η πρόκληση του κατάγματος επηρεάζει τις τιμές των παραμέτρων που μελετήσαμε τόσο στον πώρο, όσο και στη μεταφυσιακή πλευρά του συζευκτικού χόνδρου Διευκρινίζεται ότι σ' όλα τα ιστογράμματα, σε κάθε χρονική στιγμή μετά την πρόκληση του κατάγματος: α) οι δύο πρώτες στήλες αναφέρονται στα θηλεα πειραματόζωα, β) η τρίτη και η τέταρτη στήλη στα άρρενα, και γ) η πρώτη και η τρίτη στήλη αντιστοιχούν στους μάρτυρες. Τις μεταβολές της περιεκτικότητας των ιστών σε πρωτεΐνη (υπεροργία, Εικ. 1 και 2) διαδέχονται μεταβολές σε DNA (υπεροπλασία, Εικ. 3 και 4), γεγονός αναμενόμενο κατά την αναγέννηση ιστών. Οι διαδοχικές αυξομοιώσεις των τιμών εμφανίζονται και στις αντίστοιχες περιοχές του άθικτου σκέλους του ιδίου πειρα-



Εικ. 2. Επίπεδα πρωτεΐνης στον πώρο κατά την επούλωση του κατάγματος.

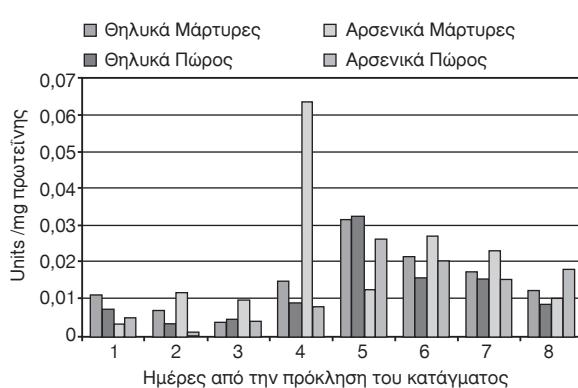


Εικ. 3. Επίπεδα DNA του πώρου κατά την επούλωση του κατάγματος.



Εικ. 4. Επίπεδα DNA στη μεταφυσιακή πλευρά του συζευκτικού χόνδρου κατά την επούλωση του κατάγματος.

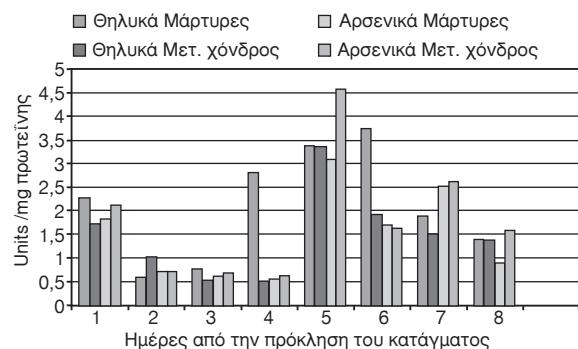
ματοζώου. Φαίνεται επίσης ότι οι τιμές της περιεκτικότητας των ιστών σε DNA και σε πρωτεΐνη καθώς και η δραστικότητα των ενζύμων της όξινης φωσφατάσης και της αλκαλικής φωσφατάσης που προσδιορίσαμε διαφοροποιούνται ανάλογα με το ορμονικό υπόστρωμα των επιψιών (διαφορές αρχένων-θηλέων). Η επέμβαση στα πειραματόζωα επηρεάζει τις τιμές της δραστικότητας και των τριών ενζύμων στους δύο διαφοροποιημένους ιστούς δηλ. τόσο του πώρου, όσο και του μεταφυσιακού χόνδρου (εξεταστέα), καθώς και των αντίστοιχων περιοχών του υγιούς σκέλους (μάρτυρες), που μάλιστα ορισμένες φορές εμφανίζονται εντυπωσιακότερες. Όπως διαπιστώνεται σε γενικές γραμμές από τη μελέτη των γραφικών παραστάσεων οι δραστικότητες της όξινης φωσφατάσης (Εικ. 5 και 6), της αλκαλικής φωσφατάσης (Εικ. 7 και 8), και της RNAάσης (Εικ. 9 και 10), ακολουθούν χαρακτηριστική πορεία. Την πτώση της δεύτερης και τρίτης ημέρας διαδέχεται εντυπωσιακή αύξηση, από την τέταρτη έως την έκτη ημέρα και στη συνέχεια πτώση στις αρχικές περίπου τιμές την έβδομη και κυρίως την όγδοη ημέρα. Η δραστικότητα της όξι-



Εικ. 5. Δραστικότητα όξινης φωσφατάσης του πώρου κατά την επούλωση του κατάγματος.



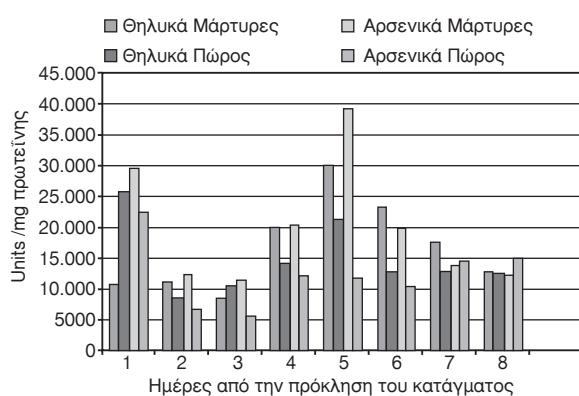
Εικ. 6. Δραστικότητα όξινης φωσφατάσης της μεταφυσιακής πλευράς του συζευκτικού χόνδρου κατά την επούλωση του κατάγματος.



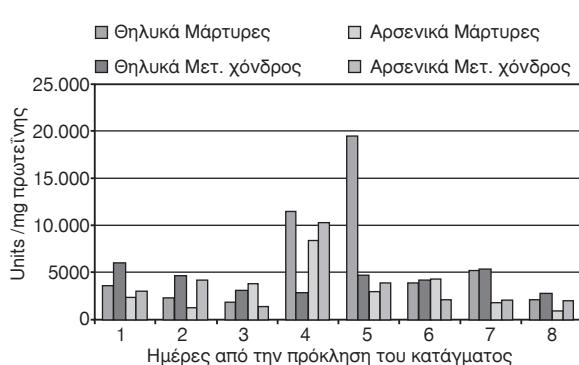
Εικ. 7. Δραστικότητα αλκαλικής φωσφατάσης στην μεταφυσιακή πλευρά του συζευκτικού χόνδρου κατά την επούλωση του κατάγματος.



Εικ. 8. Δραστικότητα αλκαλικής φωσφατάσης στον πώρο κατά την επούλωση του κατάγματος.



Εικ. 9. Ριβονουκλεολυτική δραστικότητα του πώρου κατά την επούλωση του κατάγματος.



Εικ. 10. Ριβονουκλεολυτική δραστικότητα στη μεταφυσιακή πλευρά του συζευκτικού χόνδρου κατά την επούλωση του κατάγματος.

νης φωσφατάσης στην περιοχή του κατάγματος υπολείπεται εκείνης του μεταφυσιακού χόνδρου και οι αυξομειώσεις της είναι ανεξάρτητες του φύλου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η επιλογή της ηλικίας των επιμύων βασίσθηκε αφενός σε βιβλιογραφικά δεδομένα, αφετέρου σε προκαταρκτικά πειράματα κάτω από τις δικές μας πειραματικές συνθήκες. Κριτήρια αποτέλεσαν: α) η αύξηση της δραστικότητας του συζευκτικού χόνδρου που συμβάλλει στη σκελετική ανάπτυξη^{1,4}, κατά συνέπεια τα ευρήματά μας είναι σαφέστερα από εκείνα που παρατηρούνται σε ενήλικα ζώα και β) ο επιτυχής μηχανικός διαχωρισμός της επιφυσιακής πλευράς του συζευκτικού χόνδρου από τη μεταφυσιακή (πλήρης επιφυσιόλυση)^{4,13}.

Η ακριβής και σταθερή θέση δημιουργίας του κατάγματος διασφαλίζει όμοιες προϋποθέσεις πώρωσης. Η εντόπισή του στο κάτω τριτημόριο του μηριαίου αποτελεί την πιο προσιτή και εγχειρητικά εύκολα προσπελάσιμη περιοχή, εξαιτίας της κατασκευής του οπίσθιου σκέλους του πειραματιζόντος, επειδή η πρόσφυση των μυϊκών ομάδων τους αρχίζει προοδευτικά από τη μεσότητα περίπου του μηρού¹⁴.

Κατά την περίοδο της σκελετικής ανάπτυξης τα κατάγματα των μακρών οστών ακολουθούν ταχύτατες διαδοχικές διαφοροποιήσεις: στάδιο αιμάτωσης, επιδιορθωτικό, του μαλακού πώρου, του σταθερού και της ανακατασκευής του οστού. Στα πειραματόζωά μας η δημιουργία σταθερού πώρου στην εστία του κατάγματος επιτυγχάνεται στις πρώτες δύο εβδομάδες⁴. Στην παρούσα μελέτη ο προσδιορισμός των βιολογικών μεταβολικών δεικτών αφορά στα αρχικά στάδια πώρωσης (θανάτωση από την 1η έως και την 8η μετεγχειρητική ημέρα) στην εστία του κατάγματος συγκριτικά με τη μεταφυσιακή πλευρά του συζευκτικού χόνδρου. Οι μεταβολές βιολογικών παραμέτρων της επιφυσιακής πλευράς του συζευκτικού χόνδρου που συσχετίσθηκαν με τη συμβολή τους στην πώρωση κατάγματος αποτέλεσαν το έναντιμα για τη διερεύνηση του πιθανού ρόλου και της μεταφυσιακής πλευράς σε μοριακό επίπεδο. Η δημιουργία του κατάγματος με τη μέθοδο που ακολουθήσαμε προκαλεί ελάττωση της αιματώσεως του συζευκτικού χόνδρου που οφείλεται στην καταστροφή αφενός της τροφοδοτικής αρτηρίας, αφετέρου των αγγείων του περιοστέου. Υποστηρίζεται ότι πιθανώς η ισχαιμία αυτή διεγείρει τη δραστηριοποίηση στο συζευκτικό χόνδρο που με τη σειρά του συμβάλλει

στην αποκατάσταση του οστικού μήκους αυξάνονταις το ρυθμό οστεοποίησης¹⁵.

Η δημιουργία του κατάγματος εκτός του ότι κινητοποιεί τους οστεογενετικούς παράγοντες του περιοστέου και του συζευκτικού χόνδρου πιθανώς αποτελεί έναυσμα και για τοπική παραγωγή και απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων (οστικές μιρφογενετικές πρωτεΐνες, PDGF κ.ά.) ορμονών, καθώς και μιτοσιγόνων ουσιών^{16,17}, που με τη σειρά τους διεγέρουν βιοχημικούς διαμεσολαβητές, όπως οι προσταγλανδίνες. Αναφέρεται ότι οι προσταγλανδίνες (κυρίως η E₂) επάγουν μέσω των ενδοκυττάριων διαβιβάσεων βιοσυνθετικούς μηχανισμούς που επηρεάζουν θετικά τη σύνθεση του DNA των χονδροκυττάρων τους και της μεσοκυτταρίου ουσίας της αυξητικής ζώνης. Πιθανώς παίζουν ουσιαστικό ρόλο και στο μεταβολισμό των χονδροκυττάρων που εντοπίζονται στην αυξητική ζώνη, στον πώρο και σε άλλες περιοχές της ενδοχόνδριας οστεοποίησης, ενώ αναστέλλουν τη δραστικότητα της αλκαλικής φωσφατάσης^{1,18,19}.

Στη μεταφυσιακή πλευρά του συζευκτικού χόνδρου και στον πώρο οι διαδοχικές αυξημειώσεις σε πρωτεΐνη, DNA, της δραστικότητας της αλκαλικής και όξινης φωσφατάσης, καθώς και της RNAάσης στα αρχικά στάδια επούλωσης του κατάγματος συνηγορούν υπέρ της εντονότερης μεταβολικής δραστηριότητας αυτών των περιοχών. Οι παραμετροί αυτές αποτελούν αντίστοιχα δείκτες υπερτροφίας, υπερπλασίας, οστεοβιλαστικής δραστηριότητας και προγραμματισμένου θανάτου (απόπτωση). Διευκρινίζεται ότι η RNAάση αντιπροσωπεύει κυρίως την εξωνουκλεολυτική δραστικότητα, γεγονός που της προσδίδει ένα τυπικό καταβολικό χαρακτήρα και όχι κάποια μεταβολική εξειδίκευση, σε αντίθεση με την όξινη φωσφατάση που αποτελεί δείκτη λυσοσωματιακής δραστηριότητας. Σημαντικό είναι και το εύρημα ότι και στο άθικτο σκέλος στις αντίστοιχες περιοχές παρουσιάζονται σαφείς αυξημειώσεις για όλες τις παραμέτρους που μελετήσαμε και μάλιστα ορισμένες φορές είναι εντονότερες. Δεδομένου ότι τα πειραματόζωα βρίσκονται σε σκελετική ανάπτυξη, δηλαδή ο συζευκτικός χόνδρος και το περιόστεο είναι πλήρως δραστηριοποιημένα, φαίνεται ότι οι εκλυόμενες ουσίες επηρεάζουν ακόμη περισσότερο τους ήδη διεγερμένους πυρήνες οστέωσης και του άθικτου σκέλους. Εκτιμάται λοιπόν ότι οι παρατηρούμενες αυξημειώσεις των τιμών που παρατηρούνται στις αντίστοιχες περιοχές του υγιούς σκέλους δεν πρέπει να αποδοθούν μόνο στις απο-

μικές διαφορές.

Οι παραμετροί που μελετήσαμε επηρεάζονται πιθανώς και από το ορμονικό υπόστρωμα (διαφορά φύλου). Αναφέρεται ότι σε ωθηκεκτομηθέντες επίμυες μειώνεται η οστεογενετική δραστικότητα¹⁷. Ενώ δηλαδή υπάρχει σαφής ρύθμιση του μεταβολισμού των ιστών από τα οιστρογόνα αμφισβητείται ο ρόλος τους στην επούλωση κατάγματος αν και ανιχνεύθηκαν οιστρογονικοί υποδοχείς¹⁶.

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να υποστηρίξουμε ότι στην πώρωση του κατάγματος εκτός από την επιφυσιακή πλευρά, συμβάλλει και η μεταφυσιακή.

ABSTRACT

Mioglou E, Iakovidou Z, Papavasiliou A, Gourtas K, Antonoglou O, Kotsis A. Biological metabolic indices of metaphyseal cartilage activity during fracture healing. Hell Iatr, 2001, 67: 167-172.

This study is an attempt to investigate the molecular mechanisms, which are activated during the healing of a fracture, since knowledge about these mechanisms is limited. A fracture was caused in the diaphyseal area on the right thighbone of rats (Wistar, 35 days old). The sectors of the metaphyseal cartilage and secondary pore (wound) were the experimental material, whereas similar sectors of the left healthy limb of every experimental animal were used as controls. The animals were sacrificed every day for 8 days. As criteria of the metabolic activation at molecular level were chosen: 1) The content of the tissue in protein and DNA (hypertrophy-hyperplasia during the osteogenesis) 2) The enzymic activity of: a) the acid phosphatase (index of lysosomal activity) and b) the RNAase (index of osteoblastic activity). Considerable differences were observed in every parameter, which shows the active participation of the metaphyseal cartilage in the healing process of the fracture. The observed differences are considered to be affected from the hormonal status (sex differences). Considerable activity in the same parameters is observed also in the controls. Presumably there are more circulating factors, prostaglandines etc., that are influencing the osteogenic mechanisms.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Asahina I, Sampath TK, Hauschka PV. Human osteogenic protein-1 induces chondroblastic, osteoblastic, and/or adipocytic differentiation of clonal murine tar-

- get cells. *Exp Cell Res* 1996, 222(1): 38-47.
2. Συμεωνίδης Π. Ορθοπαδική. Κακώσεις και παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος, Θεσσαλονίκη: University Studio Press. 1996.
 3. Sampath TK, Reddi RH. Dissociative extraction and reconstitution of bone matrix components involved in local bone differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981, 78: 7599-603.
 4. Παπαβασιλείου Α. Μεταβολές βιολογικών παραμέτρων του συζευκτικού χόνδρου επίμων κατά την πώρωση του κατάγματος. Θεσ/νίκη: ΑΠΘ, 1999. Διδακτορική διατριβή.
 5. Blount, W.P. Fractures in children. 2nd Ed, Baltimore Williams and Wilkins Co. USA, 1964: 62.
 6. Νενόπουλος Σ. Η κατά μήκος ανάπτυξη του μηριαίου οστού μετά από κάταγμα διαφύσεως κατά την παιδική ηλικία. Θεσσαλονίκη: Α.Π.Θ., 1981, Διδακτορική διατριβή.
 7. Teixeira CC, Hatori M, Leboy PS, Pacifici M, Shapiro IM. A rapid and ultrasensitive method for measurement of DNA, calcium and protein content, and alkaline phosphatase activity of chondrocyte cultures. *Calcif Tissue Int* 1995, 56: 252-6.
 8. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976, 72: 248-54.
 9. Labarca C, Paigen K. Ultrasensitive method for measurement of DNA. *Analyt Biochem* 1980, 102: 344-52.
 10. Bessey OA, Lowry OH, Brock MJ. A method for the rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic millimeters of serum. *J Biol Chem* 1964, 164: 321.
 11. Jacobsson K. The determination of tartrate-inhibited phosphatase in serum. *Scand J Clin Lab Invest* 1960, 12: 367.
 12. Bollum FJ. Filter disk techniques for assaying radioactive macromolecules. In: Contoni GL and Davies DR eds. *Procedures in Nucleic Acid Research*. New York, Harper and Row, 1966: 296-300.
 13. Nakagawa M., Urist MR. Chodrogenesis in tissue cultures of muscle under the influence of a diffusible component of bone matrix. *Proc Soc Exper Biol and Med* 1977, 154: 568-72.
 14. Μιχαήλ Σ. Συγκριτική Ανατομική των κατοικιδίων θηλαστικών. Θεσσαλονίκη 1975:71.
 15. Trueta J. The role of the vessels in osteogenesis. *J Bone and Joint Surg* 1963, 54-B: 402-12.
 16. Monaghan BA, Kaplan FS, Lytle CR, Fallon MD, Boden SD, Haddad JG. Estrogen receptors in fracture healing. *Clin Orthop* 1992, 280: 277-80.
 17. Kaya Alpar E. Growth plate stimulation by diaphyseal fracture. Autoradiography of DNA synthesis in rats. *Acta Orthop Scand* 1986, 57(2): 135-7.
 18. Cook SD, Rueger DC. Osteogenic protein-1: biology and applications *Clin Orthop* 1996, 324: 29-348.
 19. O'Keefe RJ, Grabb ID, Puzas JE, Rosier RN. Influence of prostaglandins on DNA and matrix synthesis in growth plate chondrocytes. *J Bone Miner Res* 1992, 7(4): 397-404.

Αλληλογραφία:

Α. Κότσης
Εργαστήριο Γενικής Βιολογίας
Ιατρικό Τμήμα ΑΠΘ
54006 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:
A. Kotsis
Laboratory of General Biology
School of Medicine
Aristotle University
54006 Thessaloniki
Greece

Μελέτη της επίδρασης της θειοκολχικοσίδης, ορφεναδρίνης και φαινυραμιδόλης σε απομονωμένο γαστροκνήμιο μυ βατράχου*

B. Ασημακόπουλος, N. Νικολέπτος, E. Κοντολέων-Βακαλοπούλου

Εργαστήριο Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής Δ.Π.Θ., Αλεξανδρούπολη

Περιληψη. Σκοπός της εργασίας είναι η διερεύνηση της περιφερικής μυοχαλαρωτικής δράσης της θειοκολχικοσίδης, ορφεναδρίνης και φαινυραμιδόλης, των οποίων είναι γνωστή μόνον η κεντρική δράση. Χρησιμοποιήθηκαν τριαντακτώ βάτραχοι οι οποίοι χωρίσθηκαν σε τέσσερις ομάδες. Τα ζώα της ομάδας Α χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες, της ομάδας Β έλαβαν θειοκολχικοσίδη, της ομάδας Γ έλαβαν ορφεναδρίνη και της ομάδας Δ έλαβαν φαινυραμιδόλη. Τα φάρμακα χορηγήθηκαν μια ώρα πριν από τη θανάτωση των ζώων. Οι γαστροκνήμιοι απομονώθηκαν και διεγέρθηκαν με τάση 10Vt και τρεις διαφορετικές συχνότητες: 100, 200 και 400 ώσεις/min. Σε κάθε περίπτωση, κατεγράφη ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση τετανικής συστολής. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μας, καμία ομάδα

δεν εμφάνισε τετανική συστολή, με συχνότητα 100 ώσεων/min. Με συχνότητα 200 ώσεων/min, τετανική συστολή εμφάνισε η ομάδα Α σε $70,91 \pm 26,27$ sec, η ομάδα Β σε $91,14 \pm 16,43$ sec, η ομάδα Γ σε $74,42 \pm 15,76$ sec και η ομάδα Δ σε $119,9 \pm 39,86$ sec. Ο χρόνος έως την εμφάνιση τετανικής συστολής, ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος για τις ομάδες Β και Δ, συγκριτικά με τους μάρτυρες. Η ομάδα Γ δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά. Με συχνότητα 400 ώσεων/min όλες οι ομάδες εμφάνισαν τετανική συστολή στον ίδιο περίπτων χρόνο. Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι η θειοκολχικοσίδη και η φαινυραμιδόλη διαθέτουν και περιφερική μυοχαλαρωτική δράση. Αντίθετα η ορφεναδρίνη δε φαίνεται να έχει περιφερική μυοχαλαρωτική δράση. Ελλην Ιατρ 2001, 67: 173 - 178.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από μακρού χρόνου, στην αντιμετώπιση μυοσκελετικών συνδρομών γίνεται χορήση μυοχαλαρωτικών φαρμάκων, εκ των οποίων, η θειοκολχικοσίδη, η ορφεναδρίνη και η φαινυραμιδόλη, είναι από τα πλέον συνταγογραφούμενα παγκοσμίως. Τα φάρμακα αυτά έχουν καθιερωθεί στην κλινική πράξη, γιατί παρέχουν ικανοποιητική μυοχαλαρωτική δράση, εύκολα δοσολογικά σχήματα, και ποικιλία φαρμακοτεχνικών μορφών^{1,2}. Όσον αφορά τη χημική δομή, οι τρεις αυτοί μυοχαλαρωτικοί παράγοντες παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές.

Συγκεκριμένα, η θειοκολχικοσίδη, είναι ένα ημι-συνθετικό παράγωγο της κολχικοσίδης, ενός γλυκοκοιδίου της κολχικίνης^{3,4}. Η ορφεναδρίνη είναι μεθυλικό ανάλογο της διφενδραμίνης^{2,4}, ενώ η φαινυραμιδόλη είναι παράγωγο της πυριδίνης⁴. Όσον αφορά τον μηχανισμό δράσης τους, λίγα είναι γνωστά. Σύμφωνα με τις κατασκευάστριες εταιρείες, αλλά και τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, η μυοχαλαρωτική δράση των παραπάνω ουσιών ασκείται μέσω διαφορετικών μηχανισμών, για την κάθε ουσία, αλλά σε όλες είναι κεντρικής αιτιολογίας^{1,2,5-14}.

* Η εργασία βραβεύτηκε στο 16o Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο, 26-28/4/2001, Θεσσαλονίκη

Συγκεκριμένα, από τις μέχρι σήμερα δημοσιευμένες σχετικές μελέτες, είναι γνωστό ότι η θειοκολχικοσίδη, έχει αναφερθεί ότι μειώνει τα πολυσυναπτικά αντανακλαστικά, μέσω διέγερσης των υποδοχέων του γ-αμινοβούτυρικού οξέος (GABA)^{6,7,9}, καθώς επίσης και των υποδοχέων γλυκίνης, που είναι ευάσθητοι στη στρυχνίνη⁸. Η θειοκολχικοσίδη δεν διαθέτει τις αντιμιτωτικές ιδιότητες της κολχικίνης¹⁵.

Η ορφεναδρίνη αναφέρεται σαν αντιχολινεργικός παραγόντας, με δράση στις πολυσυναπτικές νευρικές οδούς και ειδικότερα στους μουσκαρινικούς υποδοχείς^{2,5,13}, ενώ επίσης έχει αναφερθεί και μη ανταγωνιστική αναστολή των υποδοχέων NMDA¹¹. Έχει ακόμη αποδειχθεί ότι εκδηλώνει περιφερική αδρενεργική δράση σε επίμυες, μέσω παρεμπόδισης της επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης από τον προσυναπτικό νευρώνα, και ως εκ τούτου προκαλείται ενίσχυση της δράσης της στους μετασυναπτικούς υποδοχείς¹⁶. Υπάρχουν ενδείξεις για ήπια αναλγητική δράση της ορφεναδρίνης, η οποία είναι ξεχωριστή από τη μυοχαλαρωτική της δράση¹⁷⁻²⁰. Στην εκδήλωση αυτής της αναλγητικής δράσης φαίνεται ότι ευθύνεται η επενέγρεια της ορφεναδρίνης στα νωτιαία σεροτονεργικά συστήματα¹². Επιπλέον, η ορφεναδρίνη έχει μελετηθεί για πιθανή κυτταροτοξική δράση σε κυτταρικές σειρές νευροβλαστωμάτων²¹.

Όσον αφορά τη φαινυραμιδόλη, η διαθέσιμη βιβλιογραφία είναι περιορισμένη. Η ουσία αυτή φαίνεται ότι δρα στις πολυσυναπτικές νευρικές οδούς, μειώνοντας τον τόνο των σκελετικών μυών¹⁴. Λίγα χρόνια μετά την έναρξη κλινικής χρήσης της φαινυραμιδόλης, βρέθηκε ότι αυτή αυξάνει τα επίπεδα των κονιμαρινικών αντιπρητικών, των από του στόματος αντιδιαβητικών φαρμάκων, καθώς επίσης και της φαινυτοΐνης, επιμηκύνοντας τον χρόνο ημίσειας ζωής τους στο πλάσμα. Έτσι, οι πειραματικές έρευνες στράφηκαν ολοκληρωτικά προς την κατεύθυνση της διερεύνησης των μηχανισμών αυτής της αλληλεπίδρασης²²⁻²⁴.

Συνολικά, και για τα τρία χαρόμακα, πρέπει να αναφερθεί, ότι η γενική διαπίστωση είναι ότι δεν έχουν επαρκώς διευκρινισθεί οι μηχανισμοί μυοχαλαρωτικής δράσης αυτών των ουσιών⁵. Αυτό ήταν και το ένανσμα για να διερευνήσουμε περαιτέρω το μηχανισμό δράσης των τριών προαναφερθέντων ουσιών.

Ειδικότερα, στην παρούσα εργασία εξετάσαμε κατά πόσον αυτές οι ουσίες διαθέτουν περιφερική χαλαρωτική δράση στο γραμμωτό μύ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν γαστροκνήμιοι μύες βατράχων. Τριαντακτώ βάτραχοι του είδους *Rana balcanica* χωρίσθηκαν σε 4 ομάδες: Στους μάρτυρες (N=9), σε εκείνους που χορηγήθηκε θειοκολχικοσίδη (N=10), σε εκείνους που χορηγήθηκε ορφεναδρίνη (N=9) και σε εκείνους που χορηγήθηκε φαινυραμιδόλη (N=10). Όλοι οι βάτραχοι ήταν θηλυκοί, προέρχονταν από την ίδια περιοχή και εκτρέφονταν σε ίδιες συνθήκες. Σε κάθε ζώο μετρήθηκε το μήκος ρύγχους – έδρας και το βάρος των γαστροκνήμων μυών που χρησιμοποιήθηκαν στα πειράματα.

Τα χαρόμακα χορηγήθηκαν, σε ενέσιμη μορφή, μια ώρα πριν από τη θανάτωση των ζώων, σε δόσεις ανάλογες εκείνων που χρησιμοποιούνται στους ανθρώπους. Συγκεκριμένα, η δόση θειοκολχικοσίδης, που χορηγήθηκε, ήταν 0,008 mg, η δόση ορφεναδρίνης 0,115 mg και η δόση φαινυραμιδόλης 1,53 mg. Στους μάρτυρες χορηγήθηκαν 2 ml φυσιολογικού ορού. Οι γαστροκνήμιοι απομονώθηκαν, αναρριζήθηκαν και διεγέρθηκαν με τάση 10 Vt και πλάτος παλμού 10 ms. Τα ερεθίσματα, με αυτά τα χαρακτηριστικά, επελέγησαν μετά από προκαταρκτική πειραματική μελέτη, γιατί ήταν βαλβιδικά για το σύνολο των κινητικών μονάδων και παρήγαγαν μεγιστες συστολές. Χρησιμοποιήθηκαν τρεις διαφορετικές συχνότητες: 100, 200 και 400 ώσεων/min. Η διάρκεια ανάρτησης κάθε γαστροκνήμιου κυμαίνονταν από 10-12 λεπτά. Ανά διαστήματα, γίνονταν προσθήκη διαλύματος Ringer στην επιφάνεια του γαστροκνήμου. Σε κάθε πείραμα, μετρήθηκε ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση τετανικής συστολής.

Η ανάρτηση των γαστροκνήμων έγινε σε συσκευή Ugo Basile 7006. Για τη διέγερση, χρησιμοποιήθηκε διεγέρτης Hugo Sachs Electronics 215/S. Οι μικρές συστολές καταγράφηκαν με καταγραφική συσκευή Ugo Basile “Gemini” 7070.

Για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες Mann-Whitney και Kolmogorov – Smirnov, με το στατιστικό πακέτο Statistica for Windows 4.5 (StatSoft Inc., 1993).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα μορφομετρικά χαρακτηριστικά των πειραματοζώων παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Τόσο το μήκος ρύγχους-έδρας, όσο και το βάρος ήταν παρόμιοια στις τέσσερις ομάδες των πειραματοζώων.

Με συχνότητα διέγερσης 100 ώσεων/min, τόσο στην ομάδα των μαρτύρων, όσο και στις ομάδες των τριών φαρμάκων, δεν εμφανίσθηκε τετανική

Πίνακας 1. Μορφομετρικά χαρακτηριστικά των τεσσάρων ομάδων πειραματοζώων. Δίδονται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές

Ομάδα πειραματοζώων	N	Μήκος ρύγχους – έδρας (cm)	Βάρος (g)
Μάρτυρες	9	11,24 ± 1,1	134,36 ± 1,3
Θειοκολχικοσίδη	10	11,48 ± 1,8	134,92 ± 0,99
Ορφεναδρίνη	9	11,34 ± 0,39	134,95 ± 1,06
Φαινυραμιδόλη	10	10,86 ± 0,63	134,14 ± 1,21

συστολή, ατελής ή τέλεια.

Με συχνότητα διέγερσης 200 ώσεων/min, σημειώθηκε διαφορετική απόκριση ανάμεσα στις τέσσερις ομάδες, τόσον όσον αφορά στο χρόνο έως την εμφάνιση τετανικής συστολής, όσο και στο είδος της τετανικής συστολής (Πίν. 2 και 3, Εικ. 1 και 2):

Στην ομάδα των μαρτύρων παρουσιάσθηκε τετανική συστολή σε χρόνο $70,91 \pm 26,26$ sec. Από τους εννέα γαστροκονήμιους οι οκτώ εμφάνισαν τέλεια τετανική συστολή.

Στην ομάδα της θειοκολχικοσίδης εμφανίσθηκε τετανική συστολή σε χρόνο $91,14 \pm 16,43$ sec. Από τους δέκα γαστροκονήμιους οι οκτώ εμφάνισαν ατελή τετανική συστολή.

Στην ομάδα της ορφεναδρίνης τετανική συστολή σημειώθηκε σε $74,42 \pm 15,76$ sec. Από τους εννέα γαστροκονήμιους οι επτά εμφάνισαν τέλεια τετανική συστολή.

Στην ομάδα της φαινυραμιδόλης, τετανική συστολή παρουσιάσθηκε σε χρόνο $119,9 \pm 39,85$ sec. Σε όλους τους γαστροκονήμιους αυτής της ομάδας, η τετανική συστολή ήταν ατελής.

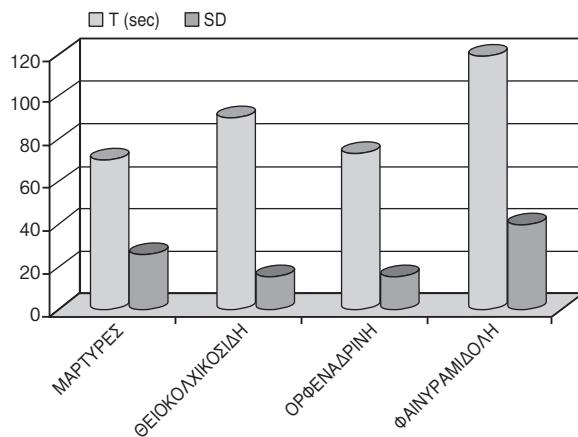
Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων των πειραμάτων έδειξε ότι ο χρόνος που απαιτήθηκε για την εμφάνιση τετανικής συστολής στην ομάδα της θειοκολχικοσίδης και φαινυραμιδόλης ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος σε σύγκριση με τον αντίστοιχο των μαρτύρων. Αντίθετα,

Πίνακας 2. Αποτελέσματα πειραμάτων διέγερσης με συχνότητα 200 ώσεων/min. T: χρόνος εμφάνισης τετανικής συστολής. p: επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας των διαφορών κάθε ομάδας φαρμάκου με την ομάδα των μαρτύρων

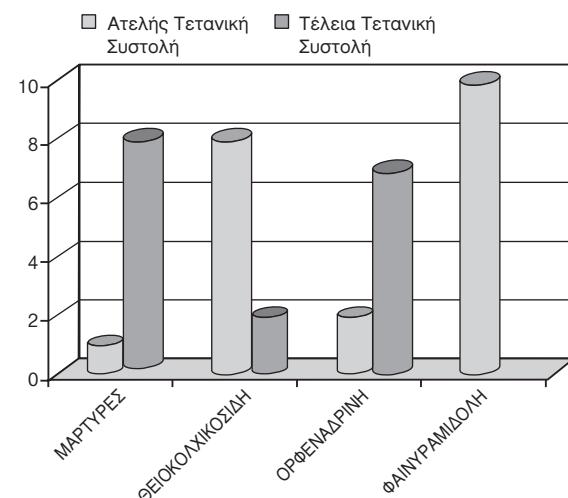
Ομάδα πειραματοζώων	N	T (sec)	p
Μάρτυρες	9	$70,91 \pm 26,26$	
Θειοκολχικοσίδη	10	$91,14 \pm 16,43$	0.041
Ορφεναδρίνη	9	$74,42 \pm 15,76$	N.S.
Φαινυραμιδόλη	10	$119,9 \pm 39,85$	0.005

Πίνακας 3. Είδος τετανικής συστολής στα πειράματα διέγερσης με συχνότητα 200 ώσεων/min. p: επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας των διαφορών κάθε ομάδας φαρμάκου με την ομάδα των μαρτύρων

Ομάδα πειραματοζώων	Ατελής τετανική συστολή	Τέλεια Τετανική συστολή	p
Μάρτυρες	1	8	
Θειοκολχικοσίδη	8	2	0,0034
Ορφεναδρίνη	2	7	N.S.
Φαινυραμιδόλη	10	0	0,00014



Εικ. 1. Αποτελέσματα πειραμάτων διέγερσης με συχνότητα 200 ώσεων/min.



Εικ. 2. Είδος τετανικής συστολής στα πειράματα διέγερσης με συχνότητα 200 ώσεων/min.

δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μαρτύρων και της ομάδας της ορφεναδρίνης. Ίδια αποτελέσματα προέκυψαν σε ότι αφορά και το είδος τετανικής συστολής, καθώς στις ομάδες της θειοκολχικοσίδης και φαινυραμιδόλης, παρατηρήθηκε κυρίως ατελής τετανική συστολή.

Με συχνότητα διέγερσης 400 ώσεων/min, σε όλα τα πειράματα που πραγματοποιήθηκαν και στις τέσσερις ομάδες, εμφανίσθηκε τέλεια τετανική συστολή, εντός ελαχίστου χρόνου από την έναρξη κάθε πειράματος.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η έρευνα σχετικά με τα τρία συγκεκριμένα μυοχαλαρωτικά: θειοκολχικοσίδη, ορφεναδρίνη και πολύ περισσότερο την

φαινυραμιδόλη, είναι σχετικά περιορισμένη παρά την ευρεία εφαρμογή τους στην κλινική πράξη. Αξίζει να τονισθεί ότι οι περισσότερες γνωστές εργασίες αφορούν κλινικές μελέτες^{17-20, 25-47}. Λίγες είναι οι εργαστηριακές, πειραματικές μελέτες σχετικά με τους μηχανισμούς μυοχαλαρωτικής δράσης αυτών των ουσιών^{6-9, 11-15}.

Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας, φαίνεται ότι τόσο η θειοκολχικοσίδη, όσο και η φαινυραμιδόλη, διαθέτουν και περιφερική μυοχαλαρωτική δράση. Η παράταση του χρόνου εμφάνισης τετανικής συστολής, έναντι των μαρτύρων, ήταν στατιστικά σημαντική και για τις δύο ουσίες, και ήταν εμφανής σε όλα τα πειράματα που εκτελέστηκαν με συχνότητα 200 ώσεων/ min. Επίσης, η εμφάνιση ατελούς τετανικής συστολής στις ομάδες της θειοκολχικοσίδης και φαινυραμιδόλης, τεκμηριώνει ακόμα περισσότερο την ύπαρξη μυοχαλαρωτικής δράσης. Στην ομάδα της ορφεναδρίνης, όπως και στην ομάδα των μαρτύρων, στην πλειοψηφία των πειραμάτων παρατηρήθηκε τέλεια τετανική συστολή. Παρά το γεγονός, ότι ο χρόνος για την εμφάνιση τετανικής συστολής, που καταγράφηκε στην ομάδα της φαινυραμιδόλης ήταν μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο της ομάδας της θειοκολχικοσίδης, η στατιστική επεξεργασία δεν έδειξε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των πειραμάτων, η ορφεναδρίνη φαίνεται ότι δεν διαθέτει περιφερική μυοχαλαρωτική δράση.

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου εκδηλώνεται αυτή η άμεση δράση της θειοκολχικοσίδης και της φαινυραμιδόλης, επί του γαστροκονήμου, προς το παρόν παραμένει αδιευκρίνιστος. Μελλοντική πειραματική έρευνα μαζ, προς την κατεύθυνση διευκρίνισης του μηχανισμού πρόκλησης περιφερικής μυοχαλασης επί των γραμμωτών μυών, της θειοκολχικοσίδης και της φαινυραμιδόλης, πιστεύουμε ότι θα συμβάλλει σημαντικά στην καλύτερη γνώση και αποδοτικότερη χρήση αυτών των φαρμάκων.

ABSTRACT

Asimakopoulos B, Nikolettos N, Kontoleon – Vakalopoulou E. Study of the effects of thiocolchicoside, orphenadrine and phenyramidol in isolated frog gastrocnemius muscle. Hell Iatr 2001, 67: 173-178.

The aim of this study was to investigate the peripheral musclerelaxant action of thiocolchicoside, orphenadrine and phenyramidol, which are known as central musclerelaxant agents. Thirty eight frogs,

divided in four groups, were used. Group A was used as control, group B received thiocolchicoside, group C received orphenadrine and group D received phenyramidol. All drugs were given one hour before sacrifice. The gastrocnemius muscles were isolated, mounted and stimulated with a potential of 10 Vt and three different frequencies: 100, 200 and 400 pulses/min. The time to the appearance of tetanic contraction was recorded. According to our results, tetanic contraction was not observed in any group, at the frequency of 100 pulses/min. At the frequency of 200 pulses/min, tetanic contraction was observed in group A after 70.91 ± 26.27 sec, in group B after 91.14 ± 16.43 sec, in group C after 74.42 ± 15.76 sec and in group D after 119.9 ± 39.86 sec. Comparing to the controls, the time to the appearance of tetanic contraction for groups B and D was statistically significant larger. There was not any statistically significant difference between group C and controls. At the frequency of 400 pulses/min, tetanic contraction was observed in all groups at almost the same time. The above results indicate that thiocolchicoside and phenyramidol have also peripheral musclerelaxant action. On the contrary, orphenadrine does not seem to have peripheral musclerelaxant action.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Pharma Index. A Directory for Pharmaceutical Products*, 10th Edition, Athens: I.M.S. Hellas Ltd., 1993.
2. *Clinical Pharmacology 2000. Gold Standard Multimedia Inc.* URL:<http://cp.gsm.com>.
3. *Clark JI, Margulis TN. Structure of colchioside. X – ray analysis of thiocolchicoside, the sulfur analogue of the glucoside of colchicine. Life Sci* 1980, 26: 833-6.
4. *The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, 11th Edition. Rahway, N.J., U.S.A.: Merck & Co., Inc., 1989.
5. *Elenbaas JK. Centrally acting oral skeletal muscle relaxants. Am J Hosp Pharm* 1980, 37 (10): 1313-23.
6. *Biziere K, Huguet F, Narcisse G, Breteau M. Le thiocolchicoside, un agoniste des récepteurs GABAergiques. Therapie* 1981, 36: 95-6.
7. *Biziere K, Huguet F, Narcisse G, Breteau M. Affinity of thiocolchicoside and thiocolchicoside analogues for the postsynaptic GABA receptor site. Eur J Pharmacol* 1981, 75: 167-8.
8. *Cimino M, Marini P, Cattabeni F. Interaction of thiocolchicoside with [3H]strychnine binding sites in rat spinal cord and brainstem. Eur J Pharmacol* 1996, 318: 201-4.
9. *Baldini W, Cimino M, Depoortere H, Cattabeni F. Characterization of [3H]thiocolchicoside binding sites in rat spinal cord and cerebral cortex. Eur J Pharmacol* 1999,

- 376: 149-57.
10. Stanko JR. Review of oral skeletal muscle relaxants for the craniomandibular disorder (CMD) practitioner. *Cranio* 1990, 8 (3): 234-44.
 11. Kornhuber J, Parsons CG, Hartmann S, et al. Orphenadrine is an uncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist: binding and patch clamp studies. *J Neural Transm Gen Sect* 1995, 102 (3): 231-46.
 12. Hunskaar S, Rosland JH, Hole K. Mechanisms of orphenadrine – induced antinociception in mice: a role for serotonergic pathways. *Eur J Pharmacol* 1989, 160 (1): 83-91.
 13. Syvalahti EK, Kunelius R, Lauren L. Effects of antiparkinsonian drugs on muscarinic receptor binding in rat brain, heart and lung. *Pharmacol Toxicol* 1988, 62 (2): 90-4.
 14. O'Dell TB, Wilson LR, Napoli MD, White HD, Mirsky JH. *J. Pharmacol Exp Ther* 1960, 128, 65-7.
 15. Zweig MH, Chignell CF. Interaction of some colchicine analogs, vinblastine and podophyllotoxin with rat brain microtubule protein. *Biochem Pharmacol* 1973, 22 (17): 2141-50.
 16. Pubill D, Canudas AM, Pallas M, et al. Assessment of the adrenergic effects of orphenadrine in rat vas deferens. *J Pharmacy and Pharmacol* 1999, 51 (3): 307-12.
 17. Hoivik HO, Moe N. Effect of a combination of orphenadrine / paracetamol tablets on myalgia: a double – blind comparison with placebo in general practice. *Curr Med Res Opin* 1983, 8 (8): 531-5.
 18. Valtonen EJ. A controlled clinical trial of chlormezane, orphenadrine, orphenadrine / paracetamol and placebo in the treatment of painful skeletal muscle spasms. *Ann Clin Res* 1975, 7 (2): 85-8.
 19. Bakris GL, Mulopoulos GP, Tiwari S, Franklin C. An effective alternative for muscle contraction headaches. Orphenadrine citrate. I. *Med. J.* 1982, 161 (2): 106-8.
 20. Hunskaar S, Donnell D. Clinical and pharmacological review of the efficacy of orphenadrine and its combination with paracetamol in painful conditions. *J Int med Res* 1991, 19 (2): 71- 87.
 21. Giladi N, Sutton M, Lo B, Przedborski S, Fahn S, Cadet JL. Toxicity of the specific antimuscarinic agent methotramine and other non – specific anticholinergic drugs in human neuroblastoma cell lines in vitro. *Toxicol In Vitro* 1997, 7 (5): 595-603.
 22. Gerber N, Seibert RA, Desiderio DM, Thompson RM. Studies on the metabolism and the pharmacology of alpha-((2-pyridylamino)methyl)benzyl alcohol hydrochloride (phenyramidol hydrochloride) in rodents. *Drug Metab Dispos* 1974, 2 (2): 140-7.
 23. Solomon HM, Schrogie JJ. Effect of phenyramidol and bishydroxycoumarin on the metabolism of tolbutamide in human subjects. *Metabolism* 1967, 16 (11): 1029-33.
 24. Solomon HM, Schrogie JJ. The effect of phenyramidol on the metabolism of diphenylhydantoin. *Clin. Pharmacol Ther* 1967, 8 (4): 554-6.
 25. Perucca E, Poitou P, Pifferi G. Comparative pharmacokinetics and bioavailability of two oral formulations of thiocolchicoside, a GABA-mimetic muscle relaxant drug, in normal volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1995, 20 (4): 301-5.
 26. Sandouk P, Chappey O, d'Yvoire M.B, Schermann JM. Pharmacokinetics of thiocolchicoside in humans using a specific radioimmunoassay. *Ther Drug Monit* 1995, 17 (5): 544-8.
 27. Sandouk P, d'Yvoire MB, Chretien P, Tillement JP, Schermann JM. Single-dose bioavailability of oral and intramuscular thiocolchicoside in healthy volunteers. *Bio-pharm Drug Dispos* 1994, 15 (1): 87-92.
 28. Marcel C, Rezvani Y, Revel M. Evaluation of thiocolchicoside as monotherapy in low back pain. Results of a randomized study versus placebo. *Presse Med* 1990, 19 (24): 1133-6.
 29. Sandner O. Treatment of dysfunctions of the temporomandibular joint with thiocolchicoside. *An. Esp. Odontoestomatol* 1973, 32 (4): 337-46.
 30. Toucas P. A drug for pain and its components in dental practice: the combination of glafenine, thiocolchicoside and meprobamate. *Sci Rech Odontostomatol* 1972, 2 (3): 49-51.
 31. Maurin J, Blanca J, Massol JD. Use of glafenine – thiocolchicoside – meprobamate combination in pre – medication for hysterosalpingography. *Gynecol Prat* 1972, 23 (4): 197-8.
 32. Sandner O. Treatment of temporomandibular joint dysfunctions with thiocolchicoside. *Acta Odontol Venez* 1971, 9 (3): 193-204.
 33. Monteleone M. Intra – articular use of thiocolchicoside in post – traumatic articular rigidity. *Minerva Med* 1968, 59 (87): 4682-7.
 34. Lanfranchi R, Volpi A. Results of the clinical trial of intra – articular thiocolchicoside in scapulo – humeral periarthritis. *Minerva Med* 1968, 59 (87): 4678-81.
 35. Ceccarelli R, Conti C, Ballabio G. On the association of a muscle relaxant (thiocolchicoside) and continuous traction in the preliminary treatment of gravity displaced fractures. *Minerva Med* 1968, 59 (87): 4669- 77.
 36. Berthold CW, Dionne RA. Clinical evaluation of H1 – receptor and H2 – receptor antagonists for acute postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1997, 33 (10): 944-8.
 37. Albert von HH. Muscle relaxants in the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia. *Munch Med Wochenschr* 1975, 117 (35): 1379-82.
 38. McGuinness BW. A double – blind comparison in general practice of a combination tablet containing orphenadrine citrate and paracetamol with paracetamol alone. *J Int med Res* 1983, 11 (1): 42-5.
 39. Rutigliano G, Labout JJ. The bioavailability of orphenadrine hydrochloride after intramuscular and oral administration. *J Int Med Res* 1982, 10 (6): 447-50.
 40. Labout JJ, Thijssen Ct, Keijser GG, Hespe W. Difference between single and multiple dose pharmacokinetics of orphenadrine hydrochloride in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1982, 21 (4): 343-50.
 41. Saano V, Elo HA, Paronen P. Effect of central muscle

- relaxants on single – dose pharmacokinetics of peroral paracetamol in man. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990, 28 (1): 39-45.
42. *Casale R, Glynn CJ, Buonocore M.* Reduction of spastic hypertonia in patients with spinal cord injury: a double – blind comparison of intravenous orphenadrine citrate and placebo. *Arch Phys Med Rehabil* 1995, 76 (7): 660-5.
 43. *Ciocci A.* Clinical experimentation on antireumatic activity of a pharmacologic combination of phenyramidol and aminophenazone. *Minerva Med* 1965, 56 (89): 3775- 9.
 44. *Carboncini P, Mancini A.* Treatment with fenyramidol in muscular pain following administration of succinylcholine in patients undergoing obstetrical and gynecological surgical operations. *Acta Anaesthesiol* 1968, suppl 8: 307.
 45. *Quinnam MC Jr, Nelson SL.* Treatment of muscle spasm with parenteral phenyramidol. *Ind Med Surg* 1966, 35 (8): 679-82.
 46. *Siegler PE, Fabiani JA, Nodine JH.* Double – blind comparison of intramuscular phenyramidol and placebo in acute musculoskeletal pain syndromes. *Curr Ther Res Clin Exp* 1967, 9 (1): 6-9.
 47. *Strang RR.* A comparative study of chlorzoxazone, phenyramidol and hydramitrazine in the treatment of spasmodic torticollis. *Curr Med Drugs* 1967, 8 (3): 19-31.

Αλληλογραφία:

Β.Ασημακόπουλος
Εργαστήριο Φυσιολογίας
Ιατρική Σχολή, Δ.Π.Θ.,
Δραγάνα, 681 00 Αλεξανδρούπολη
Corresponding author:
B. Asimakopoulos
Laboratory of Physiology
School of Medicine, D.U.Th.
Dragana, 681 00 Alexandroupolis

MRI ευρήματα εγκεφάλου σε μια περίπτωση σποραδικής μορφής σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας του ανθρώπου

I. Ηλιόπουλος¹, E. Πατσούρης², X. Πιπερίδου¹

¹ Νευρολογική Κλινική Δ.Π.Θ., Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

² Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής Πλανεπιστημάτων Αθηνών

Περιληψη. Περιγράφεται ένας ασθενής με ταχεία εξελισσόμενη άνοια, ο οποίος στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου στην T2 τεχνική εμφάνιζε αυξημένης έντασης σήμα στη λευκή ουσία των μετωπιαίων λοβών. Παθολογοανατομικά τέθηκε η διάγνωση της πανεγκεφαλιτιδικής μορφής της νόσου των Creutzfeldt - Jacob. Γίνεται συζήτηση της διαφορικής διάγνωσης των σπάνιων για τη νόσο απεικονιστικών ευρημάτων.

Ελλην Ιατρ 2001, 67: 179 - 182.

Η σπογγώδης εγκεφαλοπάθεια του ανθρώπου (νόσος των Creutzfeldt - Jacob-CJD) είναι μία σπάνια θανατηφόρος νόσος η οποία παρουσιάζει διάφορους κλινικοπαθολογικούς τύπους. Συνήθως η εμφάνισή της είναι σποραδική, σε μερικές περιπτώσεις όμως κληρονομείται με τον αυτοσωματικό κυρίαρχο τύπο. Στις σποραδικές της μορφές μεταδίδεται τυχαίως ή ιατρογενώς με τις “πρίον” πρωτεΐνες, ενώ σε άλλες περιπτώσεις η εμφάνιση της νόσου μπορεί να οφείλεται στη μεταφορά των γονιδιακών μεταλλάξεων με χαμηλή διεισδυτικότητα.

Η διάγνωση γίνεται με τα ειδικά νευροπαθολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευδήματα. Σε κλινικό επίπεδο στα αρχικά στάδια μόνο υποψία της νόσου μπορεί να τεθεί, ενώ σημαντική βοήθεια παρέχει το ΗΕΓράφημα όταν καταγραφούν οι χαρακτηριστικές διαταραχές.

Σε μελέτες με Μαγνητική Τομογραφία (MT) εγκεφάλου σε διάφορα στάδια της νόσου έχουν περιγραφεί εστίες με υψηλής συχνότητας σήμα στη T₂ τεχνική στη φαιά ουσία του φλοιού και στα βασικά γάγγλια με ή χωρίς ταυτόχρονη ύπαρξη εγκεφαλικής ατροφίας. Αν και κανένα τυπικό για

τη νόσο εύρημα της MT εγκεφάλου δεν έχει περιγραφεί, η συμμετρία και η ομοιογένεια των βλαβών σε αυτές τις περιοχές σε συνδυασμό με τη φυσιολογική απεικόνιση της λευκής ουσίας θεωρείται εξόχως υποθετικό για τη νόσο^{1,2}.

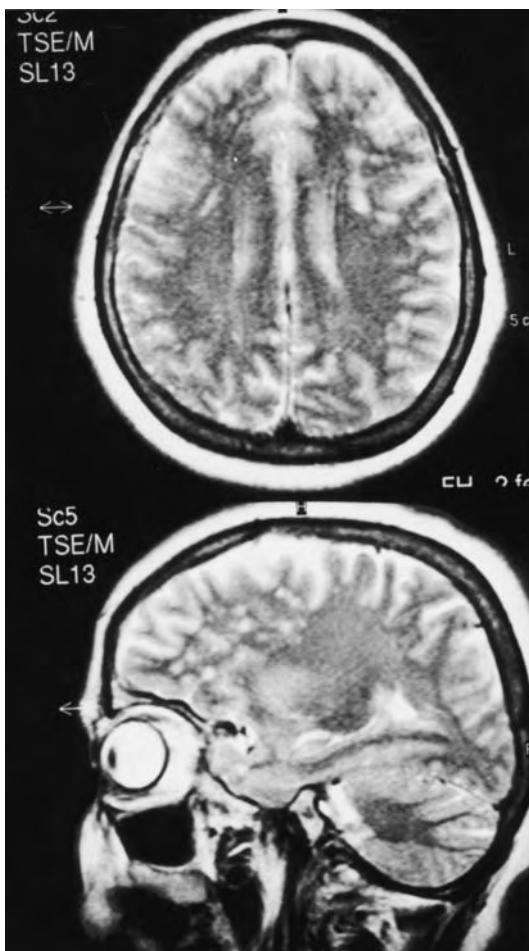
Περιγράφεται μια περίπτωση σποραδικής μορφής της νόσου Creutzfeldt-Jacob με ταχεία εξέλιξη, που επιβεβαιώθηκε παθολογοανατομικά, και στη οποία η εξετάση με MT απεικόνισε εστίες με υψηλής συχνότητας σήμα στην T₂ ακολουθία στη λευκή ουσία των μετωπιαίων λοβών.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Ασθενής θηλυκού γένους, ηλικίας 61 ετών με ελεύθερο ιστορικό, προσήλθε με διαταραχές ομιλίας και δυσχέρεια βάδισης από εβδομάδος.

Στην κλινική εξέταση διαπιστώθηκε υποσημαινόμενη αισθητηριακή αφασία και ήπια πυραμιδική συνδρομή δεξιά. Ο έλεγχος με ΗΕΓράφημα και αξονική τομογραφία εγκεφάλου ήταν φυσιολογικός.

Στον επόμενο μήνα η κλινική εικόνα εμφάνισε επιδείνωση με ανοϊκά και καταθλιπτικά συμπτώματα. Η MT εγκεφάλου (Εικ. 1) έδειξε πολυάριθμες μικρές εστίες με υψηλής έντασης σήμα στις ακολουθίες της τεχνικής T₂ και ενδιάμεσης προς χαμηλής έντασης στις ακολουθίες της τεχνικής T₁,



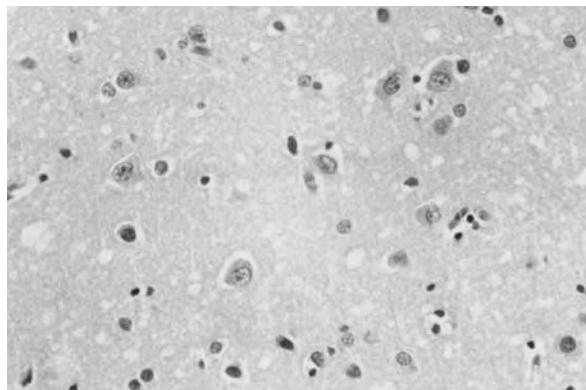
Εικ. 1. Πολυάριθμες μικρές εστίες με υψηλής έντασης σήμα στις ακολουθίες της τεχνικής T_2 .

στην υποφλοιώδη λευκή ουσία των μετωπιαίων λοβών και μία εστία στο αριστερό ημιωσειδές κέντρο. Καμμία από τις εστίες δεν εμφανίζει πρόσληψη της παραμαγνητικής ουσίας.

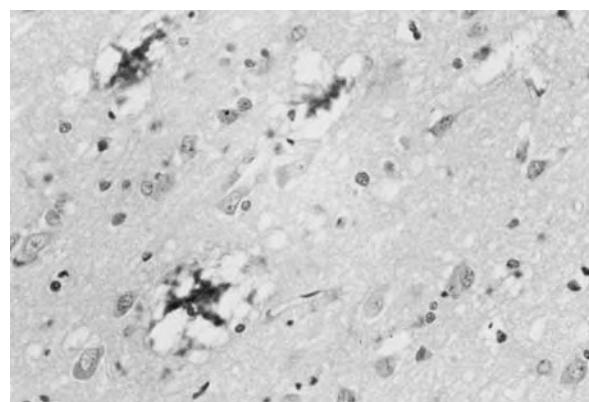
Η ασθενής προοδευτικά παρουσίασε γρήγορη (σε 4 εβδομάδες) έκπτωση των ανώτερων φλοιωκών λειτουργών, μυοκλονίες και εξωπυραμιδική δυσκαμψία. Το ENY ήταν φυσιολογικό. Το ΗΕΓράφημα έδειξε περιοδική εμφάνιση γενικευμένων αχιμηδόμορφων και τριφασικών βραδέων κυμάτων. Στην επανεξέταση με MT εγκεφάλου δεν υπήρχαν καινούργια ευρήματα. Στις επόμενες δύο εβδομάδες σταδιακά έπεσε σε κωματώδη κατάσταση και κατέληξε.

Στη βιοφία εγκεφάλου (Εικ. 2 και 3) παρατηρήθηκαν στο φλοιό των ημιωσιαρίων και της παρεγκεφαλίδας διαταραχή της αρχιτεκτονικής υφής των νευρώνων με μείωση του αριθμού των, όπως επίσης και άφθονες σπογγώδεις αλλοιώσεις στο νευροπίλημα με ομοιόμορφο μέγεθος. Οι σπογγώδεις αυτές αλλοιώσεις περιορίζοταν στη φαιά ουσία.

Παρατηρήθηκε επίσης μέτρια αντιδραστική γλοιώση από αστροκυτταρικά και οιλιγοδενδρογλοιακά στοιχεία στη φαιά και τη λευκή ουσία. Στον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο με μονοκλωνικά αντι-πρίον αντισώματα 3F4 (USA) και Prion Protein (UK) παρατηρήθηκε θετική αντίδραση σε μεμονωμένους νευρώνες στη φαιά ουσία και σε μερικές σπογγώδεις



Εικ. 2. Σπογγώδεις αλλοιώσεις στο νευροπίλημα. Φλοιός μετωπιαίου λοβού, HE.



Εικ. 3. Ανοσοϊστοχημική κατάδειξη της ανάμαλης πρωτεΐνης πρίον στις σπογγώδεις αλλοιώσεις με την εφαρμογή του μονοκλωνικού αντι-πρίον αντισώματος 374.

αλλοιώσεις. Συμπαγείς πλάκες τύπου Kuru ή στοιχεία παραλαγμένης μορφής της νόσου (variant CJ) δεν παρατηρήθηκαν.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Προηγούμενες μελέτες για το συσχετισμό ευρημάτων της MT εγκεφάλου στη σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια του ανθρώπου απέτυχαν να απεικονίσουν κάποια ειδικά χαρακτηριστικά. Το πιό σχετικά ειδικό εύρημα (όχι όμως παθογνωμικό) είναι το αυξημένης έντασης σήμα στην T_2 τεχνική στα βασικά γάγγλια συμμετρικά και σπανιότερα ασύμμετρα όπως επίσης και στο φλοιό. Εχουν αναφερθεί επίσης παρόμοιας έντασης σήματα διάχυτα στη λευκή ουσία. Ταυτόχρονα με τα παραπάνω ευρήματα μπορεί να συνυπάρχει και εγκεφαλική ατροφία. Φυσιολογική MT μπορεί να εμφανίζεται σε ποσοστό έως και 50% των ασθενών^{3,4}. Έτσι η απουσία αλλοιώσεων στη MT δεν αποκλείει την ύπαρξη σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας.

Στις τυπικές περιπτώσεις οι σπογγιόμορφες αλλοιώσεις είναι πιο εκσεσημασμένες και βαρύτερες στον εγκεφαλικό φλοιό. Οι μετωπιαίοι λοβοί προσβάλλονται πιο συχνά και στη συνέχεια τα βασικά γάγγλια, ο θάλαμος και η παρεγκεφαλίδα. Ατροφία του φλοιού συνοδεύει τα πιο πάνω ευρήματα όταν η κλινική εξέλιξη της νόσου είναι βραδεία⁵.

Σύμφωνα με μια παθολογοανατομική ταξινόμιση διαχωρίζονται πέντε υπότυποι της νόσου: α) φλοιο-ραβδωτο-νωτιαίος, β) τύπος με προεξάρχουσες αλλοιώσεις στον ινιακό φλοιό, γ) διάχυτος τύπος-με βλάβες που συγκεντρώνονται στα βασικά γάγγλια και στο θάλαμο, δ) αταξικός-με μεγαλύτερη προσβολή της παρεγκεφαλίδος και ε) πανεγκεφαλιτιδικός-όπου η λευκή ουσία εμφανίζει βαρύτερη προσβολή από τη φαια^{6,7}.

Ο συνδυασμός των νευροπαθολογικών και απεικονιστικών ευρημάτων κατατάσσει το περιστατικό που περιγράφεται στον πανεγκεφαλιτιδικό τύπο. Οι εστίες υψηλού σήματος στην T_2 τεχνική στη λευκή ουσία των μετωπιαίων λοβών, φαίνεται ότι αντιστοιχούν στις περιοχές με γλοίωση και δεν αντιστοιχούν στις σπογγώδεις αλλοιώσεις που περιορίζονται στο φλοιό και οι οποίες δεν απεικονίσθηκαν στην MT. Η απουσία φλεγμονώδους αντίδρασης δικαιολογεί τη μη πρόσληψη σκιαστικού.

Στη διαφορική διάγνωση της σποραδικής μορφής της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας περιλαμβάνονται διάφορα νοσήματα, όπως τοξικώσεις από φάρμακα (λίθιο, αντικαταθλιπτικά, βισμούθιο), λοιμώξεις (ερπητική εγκεφαλίτιδα, κρυπτοκοκκική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, απόστημα), αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, νεοπλάσματα, υδροκέφαλος, υπερπαραθυροειδισμός, το σύνδρομο Wernicke-Korsakoff και η έλλειψη βιταμίνης B_{12} . Αυτά τα νοσήματα αποκλείονται από τις ειδικές παρακλινικές εξετάσεις. Επιπρόσθετα στη διαφορική διάγνωση υπεισέρχονται και άλλα νοσήματα για τα οποία δεν υπάρχουν εργαστηριακές εξετάσεις που να επιβεβαιώνουν ή να αποκλείουν τη διάγνωση. Τέτοια νοσήματα είναι η νόσος του Parkinson με άνοια, η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση-με άνοια, η προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση, η έλαιο-γέφυρο-παρεγκεφαλιτική ατροφία, η νόσος του Huntington, το σύνδρομο Ramsay-Hunt, η νόσος του Pick και η νόσος του Alzheimer⁸.

Οι χαρακτηριστικές για τη νόσο περιοδικές εμφανίσεις οξύμορφων ή βραδέων κυμάτων του ΗΕΓραφήματος ενισχύουν τη διάγνωση, αλλά καταγράφονται σε ένα ποσοστό 60-90% των περι-

πώσεων ανάλογα σε ποιό στάδιο γίνεται η καταγραφή^{9,10}. Στο περιστατικό που περιγράφεται οι ΗΕΓραφήματα διαταραχές εμφανίστηκαν δύο μήνες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και των ευρημάτων της MT του εγκεφάλου και ένα μήνα πριν από το θάνατο της ασθενούς.

Τελευταία, η ανίχνευση στο ENY της πρωτεΐνης 14-3-3 χωρίς ύπαρξη λευκοκυττάρων, σε ασθενείς με ταχεία εξέλιξη άνοιας αναφέρεται ότι αποτελεί έναν επιβοηθητικό δείκτη για τη διάγνωση¹¹. Στο περιστατικό μας το ENY ήταν φυσιολογικό, αλλά δεν έγινε η ανίχνευση αυτής της πρωτεΐνης.

Συμπερασματικά αν και η έλλειψη ευρημάτων της MT δεν αποκλείει την ύπαρξη CJD η παρουσία συμμετρικών εστιών αυξημένου σήματος στις T_2 εικόνες στα βασικά γάγγλια είναι ένα σχετικά ειδικό εύρημα της CJD. Αντίθετα οι περικοιλιακές εστίες υψηλού σήματος στις T_2 εικόνες είναι μη ειδικές και εμφανίζονται σε μια μεγάλη κατηγορία άλλων παθήσεων.

ABSTRACT

Heliopoulos I, Patsouris E, Piperidou C. MRI findings in a case of sporadic human spongiform encephalopathy. Hell Iatr, 2001, 67: 179-182.

A patient with rapidly progressive dementia showing increased signal intensity in the white matter of frontal lobes on magnetic resonance T_2 images is reported. Pathologically, the case proved to be a panencephalitic type of Creutzfeldt-Jacob disease. The differential diagnosis of these unusual for the disease MRI finding are discussed.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Onofri M, Fulgente T, Gambi D, Macchi G. Early MRI findings in Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol 1993, 240: 423-6.
2. Barboriak DP, Provenzale JM, Boyko OB. MR diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: significance of high signal intensity of the basal ganglia. AJR 1994, 162: 137-40.
3. Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, et al. MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. Radiology 1996, 199: 793-8.
4. Shyu WC, Lee CC, Hsu YD, et al. Panencephalitic Creutzfeldt-Jakob disease unusual presentation of magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. J Neurol Sci 1996, 138: 157-60.
5. Hamilton RL, Wiley CA. Neuropathology of viral infections of the nervous system. In Davis RL, Robertson DM, eds. Textbook of Neuropathology. Williams & Wilkins 1997: 1032-5.

6. *Kretzschmar HA*. Human prion diseases (spongiform encephalopathies). Arch Virol Supplementum 1993, 7: 261-93.
7. *Prusiner SB*. Genetic and infectious prion diseases. Arch Neurol 1993, 50: 1129-53.
8. *Brown P*. Transmissible spongiform encephalopathy. In Goetz CG, Pappert EJ, eds. Textbook of Clinical Neurology. Philadelphia, W.B. Saunders, 1999: 871-2.
9. *Steinbock BJ, Racker S, Herren G et al*. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 1996, 53: 162-6.
10. *Brown P*. EEG findings in Creutzfeldt-Jakob disease. JAMA 1993, 269: 3168.
11. *Poser S, Mollenhauer B, Kraubert A, et al*. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Brain 1999, 122: 2345-51.

Αλληλογραφία:

Ι. Ηλιόπουλος
Νευρολογική Κλινική,
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης,
Γ.Π. Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης,
68100 Αλεξανδρούπολη

Corresponding author:

Ι. Heliopoulos
Department of Neurology
Democritus University of Thrace,
General Hospital
of Alexandroupolis,
68100 Alexandroupolis
Greece

Παραλυτικός ειλεός και βαριά υπονατριαιμία σε ασθενή με υποθυρεοειδισμό από θυρεοειδίτιδα Hashimoto και συνυπάρχον αδένωμα της υπόφυσης

Α. Χατζητόλιος, Χ. Σαββόπουλος, Φ. Παπαδιασκάλου, Φ. Ηλιάδης,
Χ. Μηλόπουλος, Γ. Κατσέας, Κ. Παπαπολυχρονιάδης, Γ. Ζιάκας

Α' Παθολογική Προπαιδευτική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Περιγράφεται σπάνια περίπτωση πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού οφειλόμενου σε θυρεοειδίτιδα Hashimoto σε άρρενα ασθενή 65 ετών που προκάλεσε βαριά υπονατριαιμία και εκδηλώθηκε με προέχοντα συμπτώματα από το ΚΝΣ (συγχυτικοδιγερτική κατάσταση, διαταραχές προσανατολισμού) και από το ΓΕΣ (παραλυτικός ειλεός μη αναταχθείς με συντηρητικά μέτρα που χειρουργήθηκε δύο φορές, αρχικά για διερεύνηση-αποσυμφόρηση του εντέρου και των ορογόνων υμένων με εγκαροστομία και σε δεύτερο χρόνο για αποκατάσταση, με τελικοτελική αναστόμωση). Παράλληλα η ανεύρεση αδενώματος του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης στην διενεργηθείσα λόγω των συμπτωμάτων από το ΚΝΣ CT εγκεφάλου έθεσε το διαφοροδιαγνωστικό ερώτημα αν επρόκειτο για συνύπαρξη υποθυρεοειδισμού και αδενώματος της υπόφυσης ή εάν ο

πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός οδήγησε σε δευτεροπαθή υπερπλασία της υπόφυσης. Η MRI υπόφυσης διευκρίνησε την ύπαρξη αδενώματος (μη εκριτικού, από τον ορμονικό έλεγχο) και όχι διάχυτης υπερπλασίας. Αξιοσημείωτη εν όψει και της λοιπής βαριάς κλινικής εικόνας του αρρώστου ήταν η απουσία εκδηλώσεων του υποθυρεοειδισμού από το καρδιογγειακό, όπως βραδυκαρδία ή άλλες διαταραχές του ρυθμού και καρδιακή ανεπάρκεια. Συζητείται η σπάνια εμφάνιση υποθυρεοειδισμού απότοκου θυρεοειδίτιδας Hashimoto με βαριά κλινική εικόνα από το ΚΝΣ και το ΓΕΣ, τα διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα των επιπλοκών όπως η υπονατριαιμία, ο αλγόριθμος διάγνωσης της νόσου και το προτεινόμενο σχήμα θεραπείας και παρακολούθησης αυτής. Ελλην Iat 2001, 67: 183-189.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως υποθυρεοειδισμός ορίζεται η ανεπαρκής λειτουργία του θυρεοειδούς αδένα με επακόλουθη την ελάττωση των θυρεοειδικών ορμονών στον ορό. Διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Ο πρωτοπαθής οφείλεται σε πρωτοπαθή βλάβη του θυρεοειδούς αδένα, ενώ ο δευτεροπαθής είναι αποτέλεσμα της ελαττωμένης έκκρισης TSH λόγω δυσλειτουργίας του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης ή του υποθαλάμου. Οι πιο συχνές παθήσεις του θυρεοειδούς αδένα που καταλήγουν σε υποθυρεοειδισμό είναι η θυρεοειδίτιδα Hashimoto και η νόσος του Grave's μετά από θεραπευτική αντιμετώ-

πιση με ραδιενεργό ιώδιο ή εγχείρηση¹.

Η κλινική εικόνα του υποθυρεοειδισμού ποικίλλει: η εγκατάσταση της νόσου είναι γενικά βραδεία και η ανάπτυξη ολόκληρου του φάσματος της κλινικής εικόνας καθυστερεί σημαντικά. Μερικές από τις κλινικές εκδηλώσεις του υποθυρεοειδισμού είναι αρκετά σπάνιες όπως για παράδειγμα ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός, η διαστολική υπερόταση, η συλλογή περικαρδιακού υγρού, η καρδιακή ανεπάρκεια και η περιφερική νευροπάθεια^{1,2}. Ο παραλυτικός ειλεός ως προέχουσα εκδήλωση υποθυρεοειδισμού αναφέρεται εξαιρετικά σπάνια².

Η διάγνωση του πρωτοπαθούς υποθυρεοειδι-

σμού επιβεβαιώνεται από την αυξημένη TSH (συνήθως >20 mU/l) και τα μειωμένα επίπεδα των FT3 και FT4 στον ορό. Πολλές φορές συνυπάρχει και αύξηση των λιπιδίων καθώς και ορισμένων ενζύμων, όπως CK και LDH^{1,2}. Στο ΗΚΓφημα υπάρχει φλεβοκομβική βραδυκαρδία με χαμηλό εύρος δυναμικού και διαταραχές των ST και T. Επίσης μπορεί να παρατηρηθούν ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως υπονατραιαμία που σπάνια σε παραμελημένες περιπτώσεις εξελίσσεται σε βαριά με κλινικές εκδηλώσεις κύρια από το KNΣ^{1,2}.

Η θεραπεία υποκατάστασης είναι συνήθως ισόβια, ενώ η δοσολογία εξαρτάται από την ηλικία, τη βαρύτητα του υποθυρεοειδισμού και την ύπαρξη ή μη καρδιακής νόσου¹.

Είναι γνωστό ότι ο βαρύς υποθυρεοειδισμός μπορεί να οδηγήσει σε δευτεροπαθή υπερπλασία των αδενούποφυσιακών κυττάρων. Θα πρέπει στην περίπτωση αυτή να γίνεται διαφορική διάγνωση από την συνύπαρξη πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού και αδενόματος της υπόφυσης³.

Τα αδενόματα είναι όγκοι της υπόφυσης που εξελίσσονται με βραδύτητα, αποτελούν το 7% περίπου των εγκεφαλικών όγκων, μπορούν δε να διαιρεθούν σε εκκριτικά και μη εκκριτικά ή ανενεργά αδενόματα. Κατά την ανάπτυξή τους είναι δυνατόν να προκαλέσουν κεφαλαλγία, πίεση του οπτικού χιασμάτος με χαρακτηριστική αμφικροταφική ημιανοψία και ατροφία της οπτικής θηλής. Οι ενδοκρινικές διαταραχές εξαρτώνται από τον ιστολογικό τύπο των κυττάρων του εκάστοτε αδενόματος. Μέθοδος εκλογής για την απεικόνισή τους είναι η ΗΑΤ εγκεφάλου και η MRI υπόφυσης, ενώ η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει συνδυασμό φαρμακευτικής αγωγής, χειρουργικής επέμβασης και ακτινοβολιών⁴.

Στη συνέχεια παρουσιάζουμε ενδιαφέρουσα περίπτωση υποθυρεοειδισμού με ασυνήθεις προεξάρχουσες εκδηλώσεις από το KNΣ και το ΓΕΣ λόγω της συνοδού βαριάς υπονατραιαμίας και διαφοροδιαγνωστικού προβλήματος της πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς φύσης του υποθυρεοειδισμού, λόγω της συνύπαρξης και αδενόματος της υπόφυσης.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Ασθενής άνδρας, 65 ετών, διακομίσθηκε από Περιφερειακό Νοσοκομείο με διάγνωση – αδένωμα υπόφυσης, αναιμία, υπονατραιαμία – για περαιτέρω διερεύνηση. Βρισκόταν σε συγχυτικοδιεγερτική κατάσταση και αδυναμία προσανατολισμού στο χώρο και στο χρόνο. Από 3ημέρου είχε εμφανίσει προοδευτική έκπτωση του επιπέδου συνείδησης, βυθιότητα και αϋπνία, αιτίες εισαγωγής του στο Νοσο-

κομείο της περιφέρειας του, όπου η επείγουσα ΗΑΤ εγκεφάλου έθεσε τη διάγνωση πιθανού αδενόματος της υπόφυσης, ενώ από τον εργαστηριακό έλεγχο, διαπιστώθηκε αναιμία και υπονατραιαμία. Στο ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς αναφέρεται υπερλιπιδαιμία χωρίς φαρμακευτική αγωγή και δυσκοιλότητα.

Κατά τη νοσηρεία του στην κλινική μας ο ασθενής είχε όψη οιδαλέα, θρεψή καλή, δέρμα ψυχρό και ξηρό. Αιμοδυναμικά παρέμεινε σταθερός με ΑΠ 120/80 mmHg και σφύξεις 70/λεπτό, ενώ το ΗΚΓφημα χωρίς να παρουσιάζει ειδικές αλλοιώσεις είχε χαμηλό εύρος δυναμικού. Από την αντικειμενική εξέταση το μόνο παθολογικό εύρημα ήταν ένα ψηλαφητό, μαλακό και ανάδυνο ήπαρ που υπερχρογαφικά αποδόθηκε σε λιπώδη διάθηση. Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος έδειξε οθόρχωμη ορθοκυτταρική αναιμία με Ht:32%, Hb 10,6 gr/dl, MCV 92,4 μ MCH 31pg, MCHC 32%, Fe 49 μ g/dl, φερροτίνη 330 mg/dl, ΔΕΚ 0,9%, TKE 20 mm, λευκά αιμοσφαίρια 8.100/mm³ με φυσιολογικό τύπο και 280.000/mm³ αιμοπετάλια. Το Na⁺ ορού ήταν 115 mEq/l, με Na⁺ ούρων 24ώρου 103 mEq/24ωρο (φ.τ. 75-200), το K⁺ ορού 4,1 mEq/l, ενώ το ε.β. των ούρων 1.015. Ο λοιπός εργαστηριακός έλεγχος ήταν φυσιολογικός σε όλες τις μετρήσεις πλην της CK 430 IU/ml (φ.τ. <180), SGOT 45 U/ml (φ.τ. <40), SGPT 55 U/ml (φ.τ. <45) και της LDH 570 U/ml (φ.τ. <480).

Η σοβαρή υπονατραιαμία αντιμετωπίσθηκε άμεσα με υπέροντα διαλύματα NaCl 3% με ουθμό έγχυσης 3 ml/kg/h μαζί με διουρητικά της αγκύλης (φουροσεμίδη) που αυξάνουν την κάθαρση του ελευθέρου υδάτος. Μετά 4 ημέρες το Na⁺ ανέβηκε στα 127 mEq/l και η κλινική εικόνα του ασθενούς από πλευράς επιπέδου συνειδήσεως βελτιώθηκε, ενώ και ο Ht αυξήθηκε και σταθεροποιήθηκε στο 39%.

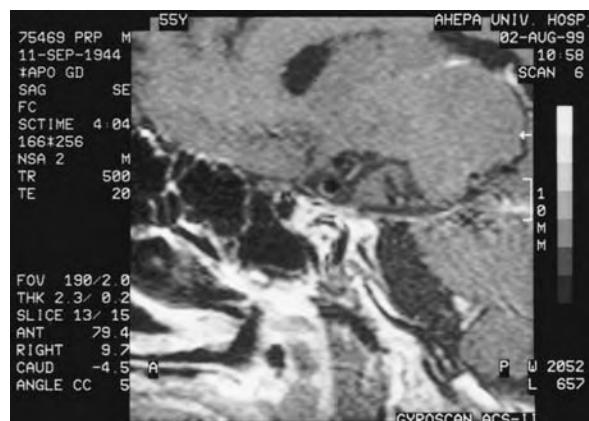
Ο απεικονιστικός έλεγχος (ΗΑΤ εγκεφάλου με iv έγχυση σκιαστικού, MRI υπόφυσης) έδειξε αδένωμα της υπόφυσης (μακροαδένωμα >10 mm), το οποίο εκτεινόταν εντός της υπερεφιπτικής δεξαμενής πολύ κοντά στο οπτικό χιασμά και το οποίο είχε διαστάσεις 14x14 mm. Στην αγωγή του ασθενούς προστέθηκε και υδροκορπίζοντ για την αποφυγή των επιπλοκών πιθανού υποφυσισμού από την επέκταση του αδενώματος. Λόγω μη συνεργασίας του ασθενούς δεν ήταν εφικτή η εξέταση των οπτικών πεδίων. Ο ραδιοαναστολογικός έλεγχος του θυρεοειδούς έδειξε πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό με τιμές FT4 3 pmol/l, FT3 1,3 pmol/l, TSH 11 mU/l, αντισώματα κατά υποδοχέων της TSH $<0,5$ U/l, αντιμικροσωμακά αντισώματα >5.000 U/l και αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα >2.679 U/l. Ο υπερηχρογαφικός έλεγχος του θυρεοειδούς που επακολούθησε αποκάλυψε έναν αδένα φτωχό σε ηχογένεια, μη καλά αιματούμενο, με ζωνόμορφες πλούσιες ηχητικές δομές μεταξύ ουλώδους συνδετικού ιστού. Η βιοψία του θυρεοειδούς δια λεπτής βελόνης ήταν αρνητική για κακοήθεια, βάσει δε των εργαστηριακών ευρημάτων και των απεικονιστικών δεδομένων οδηγητήκαμε στο συμπέρασμα, ότι επρόκειτο για θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Ο ενδελεχής ανοσολογικός έλεγχος που έγινε στα πλαίσια πιθανής συνύπαρξης με κάποιο αυτοάνοσο νόσημα, ήταν αρνητικός. Με βάση τις τιμές των οδιμονών του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης –PRL 198 MIU/l (φ.τ. 78-488), HGH 0,2 MIU/l (φ.τ. 0,0-7,0), ACTH 16,4 pg/ml (φ.τ. <70), FSH 1,45 MIU/ml (φ.τ. 1,6-9,7), LH 0,002 MIU/ml (φ.τ. 1,3-10,5)– η κατάσταση του ασθενούς θα μπορούσε να αποδοθεί σε αρχόμενο υποφυσισμό.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω ευρήματα συνεχίσθηκε η χο-

οήγηση υδροκορτιζόνης 20mg το πρωί και 10mg το απόγευμα, ενώ συγχρονήθηκε θυροξίνη σε αρχική μικρή δόση 50μg – λόγω της ηλικίας του ασθενούς και της πιθανής συνοδού στεφανιαίας ανεπάρκειας – με σκοπό βέβαια την προοδευτική αύξηση της δόσεως ανά 15 ημέρες. Ενώ στο τέλος της 1ης εβδομάδας αποκαταστάθηκε πλήρως η νοητική λειτουργία του αρρώστου και ομαλοποιήθηκαν τα παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα, τη 2η εβδομάδα νοσηλεύεται του αυτός εμφάνισε διάχυτα κοιλιακά άλγη, επίταση της δυσκοιλιότητας με αναστολή αερίων, έντονο μετεωρισμό, υπόταση με ταχυκαρδία και εντερικούς ήχους μεταλλικής χροιάς. Ακτινογραφία κοιλίας σε όρθια θέση, έδειξε υγραερικά επίπεδα αρχικά λεπτού εντέρου, με προοδευτική επέκταση και στο παχύ, καθώς και μεγάλη διάταση των ελέκτων τόσο του λεπτού όσο και του παχέος εντέρου (Εικ. 1). Μετά από αποτυχία λύσεως του ειλεόυ εντέρου 48 ωρών με συντηρητική αγωγή (Levin, υποκλυσμού) και αφού προγματοποιήθηκε ΗΑΤ άνω και κάτω κοιλίας, που απέκλεισε μεν απόφραξη από παθολογικό αίτιο, πιστοποίησε όμως την πολύ μεγάλη διάταση του παχέος εντέρου, ο ασθενής υποβλήθηκε σε επείγουσα διερευνητική λαπαροτομία κατά την οποία διαπιστώθηκε αστονία, αδράνεια και πολύ μεγάλη διάταση του εντέρου με οιδημα, αλλαγή της χροιάς, μικροδιαβρώσεις και κίνδυνο ρήξης του τοιχώματος αυτού. Εγινε εγκαρδιοστομία, με προοπτική αποκατάστασης σε δεύτερο χρόνο, για αποσυμφρόση του εντέρου και των ορογόνων υμένων. Μετά 10μερη μετεγχειρησητική παρακολούθηση χωρίς επιπλοκές ο ασθενής μεταφέρθηκε ξανά στην κλινική μας σε καλή κλινική κατάσταση, ενώ ο νέος εργαστηριακός έλεγχος έδειξε Ht 40%, Na⁺ 134



Εικ. 1. Ακτινογραφία κοιλίας σε όρθια θέση με υγραερικά επίπεδα λεπτού εντέρου και μεγάλη διάταση τόσο του λεπτού όσο και του παχέος εντέρου.



Εικ. 2. Μαγνοαδένωμα υπόφυσης στην υπερεφιππιακή δεξιάμετρη, διαμέτρου 13 mm.

mEq/l, K+ 4,1 mEq/l, FT3 2,04 pmol/l, FT4 1,73 pmol/l, TSH 5,10 mU/l.

Ο ασθενής εξήλθε μετά από ένα μήνα νοσηλείας χωρίς να δεχθεί την συστηθείσα χειρουργική αφαίρεση του αδενώματος αφενός λόγω καταπόνησής του από την μακρά νοσηλεία και τις δύο προηγηθείσες επεμβάσεις για τον ειλεό, αλλά και διότι ήταν αντίθετος με μία μη επείγουσα επέμβαση, θεωρώντας ότι αυτή μπορεί να γίνει εφόσον απατηθεί, λόγω αύξησης του αδενώματος, σε ευθετώτερο χρόνο. Για το λόγο αυτό χορηγήθηκε καμπτερογόληνη 0,5 mg μέρα παρά μέρα, παρά το γεγονός ότι επρόκειτο για μη εκκριτικό αδένωμα, και συστήθηκε τακτική παρακολούθηση του μεγέθους του αδενώματος με MRI υπόφυσης κάθε χρόνο και έλεγχος των οπτικών πεδίων καθώς και των ορμονών της αδενουπόφυσης και του θυρεοειδούς κάθε 6 μήνες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η νόσος του Hashimoto θεωρείται αυτοάνοσης αιτιολογίας και είναι η πιο συχνή αιτία υποθυρεοειδισμού σε παιδιά και ενήλικες. Εκδηλώνεται συχνότερα σε γυναίκες με αναλογία 7:1 έναντι των ανδρών, ενώ συγχρόνως έχει παρατηρηθεί οικογενής επίπτωση της νόσου καθώς και συνύπαρξη της με άλλες αυτοάνοσες και ενδοκρινικές παθήσεις όπως η νόσος του Addison, ο σαχχαρώδης διαβήτης, η μεγαλοβλαστική αναιμία και η βαριά μυασθένεια.

Η κλινική εικόνα της νόσου παρουσιάζει ποικιλία εκδηλώσεων. Έτσι μπορεί να εμφανισθεί ως διάχυτη η οξώδης βρογχοήλη με ευθυρεοειδισμό, θυρεοτοξίκωση ή υποθυρεοειδισμό. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να εμφανίζεται με τυπική κλινική εικόνα ή να είναι υποκλινικός και να διαγνωσκεται από τον εργαστηριακό έλεγχο, την υπερηχογραφική μελέτη και την κυτταρολογική εξέταση αναρροφήματος με λεπτή βελόνα. Όταν αρχική κλινική εκδήλωση είναι η θυρεοτοξίκωση (Hashitoxicosis), αυτή είναι βραχείας διάρκειας και κατόπιν μεταπίπτει σε υποθυρεοειδισμό. Η θεραπεία

της υποθυρεοειδικής μορφής συνίσταται στη χορήγηση LT_4 σε δόση 0,1-0,15 μg ημερησίως^{5,6}.

Στην περίπτωσή μας ο ασθενής διακομίσθηκε στην Κλινική μας για διερεύνηση σημαντικής υπονατριαιμίας και αδενώματος της υπόφυσης. Με βάση την ωσμωτικότητα του ορού, που υπολογίσθηκε από τον τύπο: $2(\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{GLU}/18 + \text{U}/6$ διαπιστώθηκε ότι επόρκειτο για υποωσμωτική υπονατριαιμία. Έτσι αποκλείσθησαν καταστάσεις στις οποίες η υπονατριαιμία δεν συνδέεται με υποωσμωτικότητα του ορού, όπως συμβαίνει σε αύξηση των λιπιδίων ή των λευκωμάτων του ορού (π.χ. μακροσφαιριναιμία), καθώς και όταν υπάρχει άλλο ωσμωτικά δρον φορτίο στο πλάσμα π.χ. μαννιτόλη, σορβιτόλη, γλυκοζή. Αφού αντιμετωπίσθηκε άμεσα συμπτωματικά η υπονατριαιμία καταλήξαμε στη διάγνωση –σύμφωνα και με το διαγνωστικό αλγόριθμο της υποωσμωτικής υπονατριαιμίας⁷ (Εικ. 3)– του πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού με βάση το ιστορικό του ασθενούς, την απουσία νεφρικής, καρδιακής και ηπατικής νόσου, τα ευρήματα από την κλινική του εικόνα και τις εργαστηριακές και λοιπές παρακλινικές εξετάσεις.

Ο υποθυρεοειδισμός προκαλεί υπονατριαιμία αφενός μεν εξαιτίας μείωσης της κάθαρσης του ελευθέρου ύδατος, αφετέρου δε λόγω υπερέκκρισης ADH^{1,7}. Στην περίπτωση βέβαια του ασθενούς μας λόγω και της συνύπαρξης αδενώματος της υπόφυσης θα μπορούσε να συμμετέχει στην πρόκληση

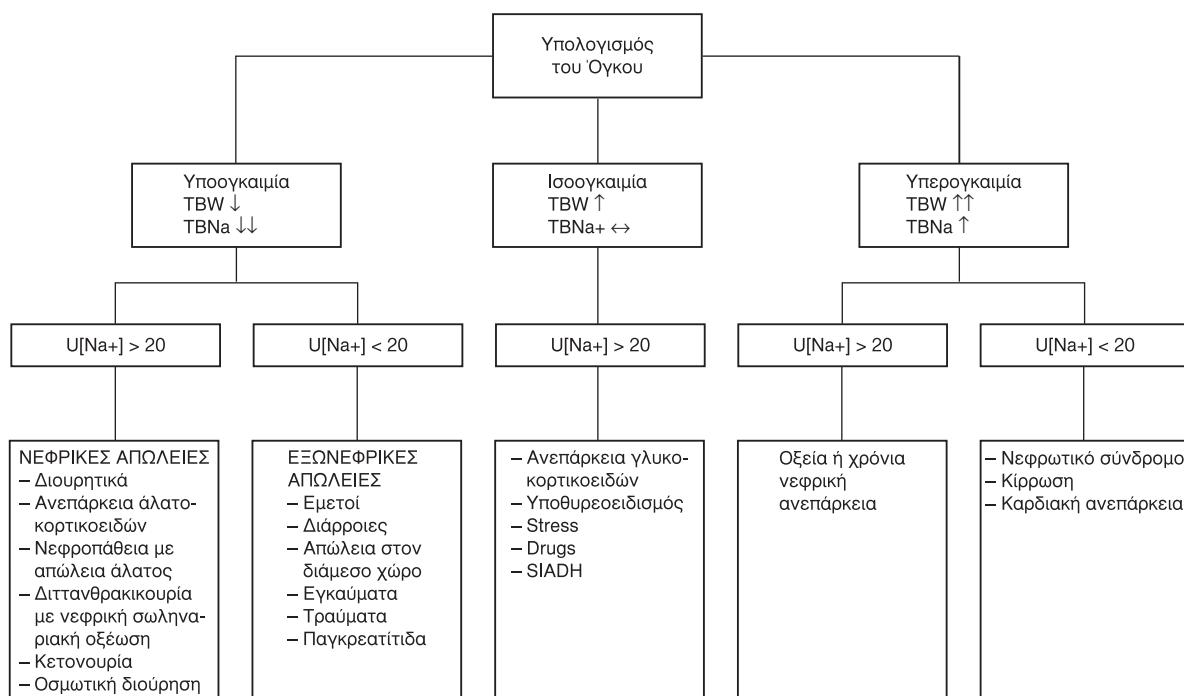
βαριάς υπονατριαιμίας και το σύνδρομο απρόσφορης έκφρασης ADH (SIADH): ωστόσο δεν υπήρχαν άλλα διαγνωστικά κριτήρια SIADH, ενώ και μετά την αποκατάσταση των επιπέδων του Na^+ και των θυρεοειδικών ορμονών ο ασθενής δεν επανεμφάνισε υπονατριαιμία παρά την παραμονή του αδενώματος της υπόφυσης.

Η παρουσία υψηλών τίτλων αντιμικροσωμακών και αντιθυρεοσφαιρινικών αντισωμάτων στον ασθενή μας καθώς και ο υπερηχογραφικός έλεγχος του θυρεοειδούς, μας οδήγησαν στη διάγνωση της θυρεοειδίτιδας Hashimoto. Με τη βιοψία του θυρεοειδούς με λεπτή βελόνα και με το υπερηχογράφημα αποκλείσθηκε η ύπαρξη νεοπλασίας.

Στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto, ανευρίσκονται στο 95% αντιμικροσωμακά αντισώματα σε υψηλούς τίτλους, ενώ στο 60% ανευρίσκονται αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα. Είναι γνωστό ότι σε τίτλους υψηλότερους από 1: 2.000 αντιμικροσωμακών αντισωμάτων η διάγνωση της νόσου του Hashimoto είναι ασφαλής, όπως άλλωστε συνέβη και στη δική μας περίπτωση⁵.

Από τις κλινικές εκδηλώσεις του υποθυρεοειδισμού, ο ασθενής μας εμφάνιζε ξηρό και ψυχρό δέρμα, αναιμία, βραδυψυχισμό και δυσκοιλιότητα².

Η βαρειά διαταραχή του επιπέδου συνείδησης με θόλωση της διανοίας, οι διαταραχές του προσανατολισμού, η συγχυτικοδιεγερτική κατάσταση και



Εικ. 3. Διαγνωστικός αλγόριθμος υποσμωτικής υπονατριαιμίας.

το παραλήρημα που εμφάνιζε ο άρρωστός μας κατά την εισαγωγή του οφείλετο προφανώς στη βαριά υπονατραιαιμία και στο συνακόλουθο ενδοχυτάριο οίδημα του εγκεφάλου, που προστέθηκε στις διαταραχές του χρόνιου υποθυρεοειδισμού από το ΚΝΣ, γεγονός που επαλήθευτηκε στη συνέχεια με τη βελτίωση του επιπέδου συνείδησης με την άνοδο του Na^+ στον ορό και πριν από τη χορήγηση θυροξίνης^{5,7,8}. Η διαταραχή μάλιστα του επιπέδου συνείδησης ήταν τέτοια, που ο ασθενής εισήχθη αρχικώς σε επαρχιακό νοσοκομείο με κλινική διάγνωση ΑΕΕ παρά την αρνητική επείγουσα ΗΑΤ εγκεφάλου. Σε αντίθεση με άλλους ιστούς η κατανάλωση O_2 από τον εγκεφάλο του ενήλικα δεν εξαρτάται από τις θυρεοειδικές ορμόνες, ενώ στους υποθυρεοειδικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί μείωση της εγκεφαλικής αιμάτωσης, η οποία συμβάλλει στην εμφάνιση των ψυχικών και νευρολογικών διαταραχών¹. Η κλινική εικόνα του ασθενούς επέβαλε την άμεση διαφοροδιάγνωση μεταξύ του μυξοιδηματικού κάρματος και της κατάστασης του ασθενούς εξαιτίας της βαριάς υπονατραιαιμίας, πριν από τον προσδιορισμό των θυρεοειδικών ορμονών και της TSH. Η έλλειψη υποθερμίας στον ασθενή μας (θ : 36,8 °C), η έλλειψη υποξυγοναιμίας και υπερκαπνίας (pH : 7,4 pO_2 : 75mmHg, pCO_2 : 40 mm Hg) και η μη ύπαρξη παθολογικών ευδημάτων από το καρδιαγγειακό σύστημα (αιμοδυναμική κατάσταση ασθενούς σταθερή με ΑΠ: 110/ 70 mmHg, σφύξεις 68-72/λεπτό και απουσία περικαρδιακής συλλογής στο ECHO καρδιάς) μας οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η κλινική εικόνα του ασθενούς οφειλόταν στη βαριά υπονατραιαιμία⁸.

Ο βαρύς μη ανατάξιμος συντηρητικά παραλυτικός ειλεός που εμφάνισε ο ασθενής μας και ο οποίος αφενός δημιούργησε διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα με παραμελημένο αποφρακτικό ειλεό, ενώ αφετέρου οδήγησε σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση, αποδόθηκε στον χρόνιο υποθυρεοειδισμό και στη συνυπάρχουσα υπονατραιαιμία. Ο μηχανισμός εγκατάστασης παραλυτικού ειλεού σε υποθυρεοειδισμό παραμένει αδιευκρίνιστος. Θεωρούμε, ότι στην περίπτωσή μας εκτός από τις μεταβολικές διαταραχές του υποθυρεοειδισμού σε επίπεδο λείων μικρών ινών θα μπορούσαν να συμμετέχουν και έντονες ηλεκτρολυτικές διαταραχές με τη βαριά υπονατραιαιμία^{1,9}. Εξάλλου φαίνεται ότι η διόρθωση της υπονατραιαιμίας καθώς και η θεραπεία υποκατάστασης του υποθυρεοειδισμού δεν απέτρεψαν τον παραλυτικό ειλεό (ενώ ήδη προϋπήρχε παρατεταμένη δυσκοιλοτητα), δεδομένου ότι η πρόσφατη ανάταξη της υπονατραιαιμίας στον ορό πιθανόν να μην ήταν επαρκής

για τη διόρθωση ηλεκτρολυτικών διαταραχών σε ιστικό επίπεδο, ενώ βέβαιο είναι ότι η χορήγηση της μικρής μόνο δόσης 50 μg θυροξίνης για μόλις μία εβδομάδα δεν πρόλαβε την εγκατάσταση του ειλεού.

Εντύπωση στον άρρωστό μας, προκαλεί η απουσία επιπτώσεων του υποθυρεοειδισμού από το καρδιαγγειακό σύστημα που συνίστανται σε καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές από το ερεθισματογό σύστημα και σημαντική βραδυκαρδία¹⁰. Θα πρέπει βέβαια να επισημανθεί, ότι συχνά η κλινική διάγνωση σε ηλικιωμένους ασθενείς με ήπια συμπτωματολογία παρά τα χαμηλά επίπεδα των FT3 και FT4 στον ορό, είναι δυσχερής ακόμη και στις περιπτώσεις που απαιτείται θεραπεία σε μονάδα εντατικής παρακολούθησης. Εξάλλου σε μεγάλη ηλικία οι ανάγκες των διαφόρων ιστών σε θυρεοειδικές ορμόνες ελαττώνονται κατά 10% σε σχέση με τους νεότερους¹¹. Στην περίπτωση αυτή ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να διαλάθει υποκλινικώς για μεγάλο χρονικό διάστημα, όπως πιθανώς συνέβη και στον ασθενή μας. Για τη διάγνωση του λανθάνοντος υποθυρεοειδισμού έχουν προταθεί ως ευρήματα κλινικής αξιολόγησης η σημαντική αύξηση του δείκτη μάζας σώματος, η αύξηση της HDL-χοληστερόλης και η βραδεία επαναφορά του άκρου μετά από πλήξη του αχιλλείου τένοντα¹². Ο άρρωστός μας αν και είχε αυξημένο δείκτη μάζας σώματος ($\text{BMI}=32,5$) και μια μικρή αύξηση του χρόνου χάλασης του αχιλλείου αντανακλαστικού, δεν παρουσίαζε αύξηση της HDL. Πρέπει να σημειωθεί ότι παρά τον βαρύ υποθυρεοειδισμό ο άρρωστός μας δεν εμφάνιζε γενικότερα διαταραχές των λιπιδίων του ορού (TCHO: 198mg %, TRG: 175mg%, LDL: 125mg%, HDL: 38 mg%). Αν και γενικά το λιπιδιαμικό προφίλ των ασθενών με υποθυρεοειδισμό, χαρακτηρίζεται συνήθως από αύξηση των λιπιδίων του ορού, έχει αντίθετα παρατηρηθεί από ορισμένους ερευνητές και μείωση της ολικής χοληστερόλης, της HDL και της LDL, σε ασθενείς με βασικά επίπεδα TSH πάνω από 10mU/l¹³.

Ιδιαίτερο επίσης ενδιαφέρον παρουσιάζει αφενός μεν η έλλειψη βρογχοκήλης αφετέρου δε, το φυσιολογικό μέγεθος του θυρεοειδούς του ασθενούς μας, όπως διαπιστώθηκε και με τον υπερηχογραφικό έλεγχο. Είναι γνωστό, ότι ο κύριος αινίτικός παράγοντας, υπεύθυνος για την ανάπτυξη της βρογχοκήλης είναι η TSH. Η ύπαρξη όμως αντισώμάτων που αποκλείουν τη δράση της TSH στους υποδοχείς των θυρεοειδικών κυττάρων, αναστέλλουν τη διόργκωση του αδένα¹⁵. Ο ραδιοιανοσολογικός έλεγχος του θυρεοειδούς στην περίπτωση του ασθενούς μας, απεκάλυψε πράγματι ένα μικρό

ποσοστό αντισωμάτων έναντι των υποδοχέων TSH ($0,5 \text{ mU/l}$ με $\Phi.T < 0,15 \text{ mU/l}$).

Η θεραπεία του υποθυρεοειδισμού περιλαμβάνει την εφ' όρους ζωής θεραπεία υποκατάστασης με τη χορήγηση θυροξίνης $0,1-1,15 \text{ mg}$ ημερησίως. Στον ασθενή μας η χορήγηση θυροξίνης από το στόμα έγινε σε προοδευτικά αυξανόμενη δόση λόγω της ηλικίας του ασθενούς και της πιθανότητας ύπαρξης αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων από τον υποθυρεοειδισμό, παρά τη μη ύπαρξη κλινικά έκδηλης στεφανιαίας νόσου. Εξάλλου σε ηλικιωμένους ασθενείς και ο κίνδυνος κολπικής μαρμαρυγής είναι τριπλάσιος σε καταστολή της TSH κάτω από το φυσιολογικό υπό αγωγή υποκατάστασης με T4. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς αυτοί χρήζουν ανάγκης τακτικού ελέγχου της καρδιακής τους λειτουργίας καθώς επίσης και παράλληλου ελέγχου των επιπέδων FT₃, FT₄ και TSH^{14,15}.

Η ανεύρεση στον ασθενή μας αδενώματος του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης ήδη από την επείγουσα HAT εγκεφάλου, έθεσε το διαφοροδιαγνωστικό ερώτημα αν επρόκειτο για συνύπαρξη υποθυρεοειδισμού και αδενώματος της υπόφυσης, ή εάν ο πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός οδήγησε σε δευτεροπαθή υπερoplασία της υπόφυσης. Είναι γνωστό, ότι ο πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός προκαλεί υπερβολική έκκριση υποθαλαμιών ορμονών (HP), οι οποίες με τη σειρά τους προάγουν την υπερoplασία των αδενούποφυσιακών κυττάρων. Για το λόγο αυτό διενεργήθηκε MRI υπόφυσης η οποία διευκόλινησε την ύπαρξη αδενώματος και όχι διάχυτης υπερoplασίας. Εξάλλου και η μη υποχώρηση του αδενώματος σε επαναληπτικό απεικονιστικό έλεγχο (CT και MRI εγκεφάλου) 6 μήνες μετά τη χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης με θυροξίνη επιβεβαίωσε την άποψη, ότι επρόκειτο για δύο διαφορετικές καταστάσεις που συνυπήρχαν^{3,16,17}. Λόγω της μη αύξησης του μεγέθους του αδενώματος και της μη αύξησης των ορμονών της αδενούποφυσης από τον πλήρη ορμονολογικό έλεγχο, θεωρήθηκε ότι επρόκειτο για μη εκκριτικό (χρωμόφοβο) αδένωμα. Η πίεση στο οπτικό χίασμα αποκλείσθηκε με έλεγχο των οπτικών πεδίων, ενώ αντίθετα διαπιστώθηκε πιθανός αρχόμενος υποϋποφυσισμός (χαμηλές τιμές LH και FSH), προφανώς από πίεση του αδενώματος στον υπόλοιπο φυσιολογικό ιστό της αδενούποφυσης. Η θεραπεία που ακολουθείται σ' αυτές τις περιπτώσεις είναι φαρμακευτική ή και χειρουργική. Η φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει εφ' όρους ζωής θεραπεία με υδροκορτιζόνη σε δοσολογία 20 mg το πρωί και 10 mg το απόγευμα για την πρόληψη του κινδύνου υπο-

ύποφυσισμού μέσω αύξησης του μεγέθους του αδενώματος και συμπίεσης του φυσιολογικού ιστού της υπόφυσης. Η σωματοστατίνη και οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές δε φαίνεται να έχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε μη ορμονοεκκριτικά αδενώματα. Η χειρουργική επέμβαση με διασφηνοειδική αδενεκτομή συνιστάται σε όλες τις περιπτώσεις που το αδένωμα τείνει να επεκταθεί και να πιέσει το οπτικό χίασμα (επεκτείνονται συνήθως τα χρωμόφοβα μακροαδενώματα όπως αυτό του ασθενούς μας)¹⁸.

Με δεδομένο το γεγονός ότι ο ασθενής δεν δέχθηκε την συστημείσα χειρουργική αφαίρεση του αδενώματος, η συνολική φαρμακευτική αγωγή που ακολουθήσαμε ήταν θυροξίνη, υδροκορτιζόνη και λόγω του αυξημένου κινδύνου επέκτασης του αδενώματος ο ντοπαμινεργικός αγωνιστής καμπεργκολίνη (παρά την υπάρχουσα αμφισβήτηση για τη συρρίκνωση με τη χορήγηση αυτής ενός μη εκκριτικού αδενώματος), ενώ έγινε εξάλλου σύσταση για επαναληπτικό έλεγχο των ορμονών της αδενούποφυσης και του θυρεοειδούς καθώς και των οπτικών πεδίων κάθε 6 μήνες. Συνεπήθη επίσης απεικονιστικός έλεγχος με MRI υπόφυσης κάθε χρόνο, για τη διαπίστωση στασιμότητας του μεγέθους του αδενώματος και καρδιολογική παρακολούθηση για τον έλεγχο διαταραχών του καρδιακού ρυθμού.

ABSTRACT

Hatzitolios AI, Savopoulos ChG, Papadidaskalou F, Iliadis F, Milopoulos Ch, Katseas G, Papapolichroniadis K, Ziakas GN. Paralytic ileus and severe hyponatremia in a patient with hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis and coexisting pituitary adenoma. Hell Jatr 2001, 67: 183-189.

We describe a rare case of primary hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis with severe hyponatremia, in a male patient 65 years old, with manifestations from the C.N.S (disorientation, confusion and agitation) and from the gastrointestinal tract secondary to paralytic ileus, not reduced by conservative measures and therefore requiring surgical treatment twice, initially for investigation-decongestion of the gut and the serosa with transversestomy and then for final restoration with intestinal anastomosis. An emergency head CT revealed a pituitary adenoma, thus posing the differential diagnostic question if this is a case of coexisting pituitary adenoma with hypothyroidism or a case of primary hypothyroidism having led to secondary pituitary hyperplasia. An MRI of the pituitary gland favoured the presence of an adenoma (which was

non-secretory by endocrine evaluation) over diffuse hyperplasia. In our case it is very impressive that hypothyroidism, despite the severe clinical picture, did not affect the cardiovascular system (absence of bradycardia, disturbances of the heart rate and heart failure). The differential diagnostic problems, the diagnostic algorithm of the disease and its complications, the appropriate treatment along with the follow up instructions are also discussed.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Χαροσύλης Φ. Υποθυρεοειδισμός. Κλινική Ενδοξρινολογία. Θεσσαλονίκη: University Studio Press 1998: 212-8.
2. Lindsay R, Toft A. Hypothyroidism. Lancet 1997, 349: 413-7.
3. Saito S, Yokogoshi Y. Pathogenesis of pituitary tumor. Nippon Rinsho 1993, 51(10): 2572-9.
4. Λογοθέτης Ι. Οι δύκοι του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Στο: Νευρολογία. 2η Έκδοση, Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 1998, 487-8.
5. Χαροσύλης Φ. Αυτοάνοσος θυρεοειδίτις του Hashimoto. Κλινική Ενδοξρινολογία. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 1998: 231-5.
6. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 1996, 335: 99-107.
7. Kumar S, Berl T. Hyponatremia. Lancet 1998, 352: 220-5.
8. Nicoloff JT, Lo Presti JS. Myxoedema coma: a form of decompensated hypothyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 1993, 22: 279-90.
9. Τσιγκορής Χ. Παραλυτικός ειλεός. Χειρουργική Πανεπιστημίου Αθηνών 1990 (κ. Μπάλας), 23: 608-10.
10. Comberg-Maitland M, Frisman WH. Thyroid hormone and cardiovascular disease. Am Heart J 1998, 135: 187-96.
11. Savin CT, Herman T, Molitch ME, London MH, Kramer SM. Aging and the Thyroid. Decreased requirement for thyroid hormone in older hypothyroid patients. Am J Med 1984, 75: 206-9.
12. Zulewski H, Muller B, Exer B, Miserez AR, Staub GG. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. J Clin Endocrinol Metab 1997, 82: 771-6.
13. Franklyn JA, Daykin J, Betteridge J, et al. Thyroxine replacement therapy and circulating lipid concentrations. Clin Endocrinol Oxf 1993, 38: 453-9.
14. Madel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxin therapy in patients with thyroid disease. An Intern Med 1993, 119: 492-502.
15. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentration as a risk for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med 1994, 331: 1249-52.
16. Channan NN, Hammami MM, Muttair Z, Bakheet SM. Primary hypothyroidism -associated TSH-secreting pituitary adenoma/hyperplasia. J Endocrinol Invest 1999, 22(6): 419-23.
17. Sarlis NJ, Brucker DF, Doppman JL, Skarulis MC. MRI-demonstrable regression of a pituitary mass in a case of primary hypothyroidism after a week of acute thyroid hormone therapy. J Clin Endocrinol Metab 1997, 82 (3): 808-11.
18. Snyder PJ. Clinically nonfunctioning pituitary adenomas. Endocrinol Metab Clin North Am 1993, 22: 163-75.

Αλληλογραφία:

Α.Ι. Χατζητόλιος
Α' Προπ. Παθολογική Κλινική
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Σ. Κυριακίδη 1
546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Α.Ι. Hatzitolios
1st Prep. Medical Department
Aristotle University
AXEPA Hospital
1, St. Kyriakidi Str.
546 36 Thessaloniki
Greece

Δερματική μουκορμύκωση σε ασθενή με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και σακχαρώδη διαβήτη

Π. Νικολαίδης¹, Μ. Αγγελούδη¹, Π. Κολλάρας¹, Ε. Αθανασίου²,
Ι. Κωστόπουλος², Α. Τσώνα¹, Σ. Μεταλλίδης¹, Αχ. Τουρκαντώνης¹

¹ Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

² Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Γυναίκα 72 ετών, με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και σακχαρώδη διαβήτη, εμφάνισε μετά χημειοθεραπεία ερυθρότητα, πυρετό, και φλεγμονή στο αριστερό αντιβράχιο, στη θέση αφαίρεσης ενδοφλέβιου καθετήρα. Παρά την αντιμικροβιακή θεραπευτική αγωγή, παρουσίασε επέκταση της βλάβης, μέσα σε 48 ώρες, με νεκρωτικές εσχάρες, οίδημα στον βραχίονα και πάρεση της άκρας χειρός. Προστέθηκε στην αγωγή λιποσωμιακή αμφοτερική Β, και υλικό εστάλη για ιστολογική εξέταση όπου αναγνωρίστηκαν χαρακτηριστικές υφές ζυγομυκήτων και με τη χρησιμοποίηση του ειδικού μονοκλωνικού αντισώματος επιβεβαιώθηκε η διάγνωση της λοίμωξης από τον ζυγομύκητα του

είδους *Rhizopus oryzae*. Η καλλιέργεια του βιοπτικού υλικού της βιοψίας ήταν αρνητική. Η ασθενής υποβλήθηκε σε χειρουργικό καθαρισμό των νεκρωμένων ιστών και σε θεραπεία με λιποσωμιακή αμφοτερικίνη 5 mg/Kg/ ημέρα για 43 ημέρες (συνολική δόση 15 gr). Η συμπτωματολογία υποχώρησε, με βελτίωση των δερματικών βλαβών. Συμπερασματικά, η συνδυασμένη αγωγή με τη λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β και των χειρουργικών καθαρισμών φαίνεται ότι έχουν τροποποιήσει τη φυσική πορεία της μουκορμύκωσης, μειώνοντας την επιθετικότητα και επιτρέποντας την εκρίζωση της λοίμωξης. *Ελλην Iatpr 2001, 67: 190 - 194.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μουκορμύκωση ή ζυγομύκωση ή φυκομύκωση είναι ευκαιριακή λοίμωξη που προκαλείται από μύκητες που ανήκουν στην κλάση των ζυγομυκήτων, την τάξη mucorales και την οικογένεια Mucoraceae. Τα είδη των μουρκομυκήτων που είναι συνήθως υπεύθυνα για τη λοίμωξη αυτή είναι τα *Phizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Cunninghamella*, *Absidia*, *Apophysomyces*, *Mortierella* και *Saksoniae*¹.

Οι ζυγομύκητες βρίσκονται στο περιβάλλον, αναπτυσσόμενοι σε οργανική ύλη, που είναι σε κατάσταση αποσύνθεσης, όπως είναι τα σάπια χόρτα, η κοπριά των ζώων, το μουχλιασμένο ψωμί και τα φρούτα. Πύλες εισόδου των μικροοργανισμών αυτών στον άνθρωπο αποτελούν ο ρινικός

βλεννογόνος, ο γαστρεντερικός σωλήνας και η λύση της συνεχείας του δέρματος².

Οι ζυγομύκητες προσβάλλουν συνήθως ανοσοκατασταλμένους ασθενείς¹ και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και διαβητική κετοξέωση^{1,3}. Αν και είναι ευρύτατα διαδεδομένοι στη φύση, μόνο λίγες περιπτώσεις λοιμώξεων από αυτούς έχουν περιγραφεί σε υγιή άτομα⁴.

Μορφές της νόσου που είναι η πνευμονική, η γαστρεντερική, η δερματική, η διάχυτη και η ρινοοφθαλμική μορφή⁵.

Περιγράφεται περίπτωση δερματικής μουκορμύκωσης σε ασθενή με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και σακχαρώδη διαβήτη, η οποία παρουσιάσθηκε στη θέση εισαγωγής περιφερικού φλεβικού καθετήρα.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Γυναίκα 72 ετών, με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη τύπου II ρυθμιζόμενου με μέσης δράσης ινσουλίνη, εισήχθη στην ιλινική λόγω πυρετού από εβδομάδος, αδυναμίας, ωχρότητας και πτεχειώδους εξανθήματος στον κορμό. Μετά τον αιματολογικό και εργαστηριακό έλεγχο ετέθη η διάγνωση της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαμίας (CALLA+).

Κατά την αρχική 4μηνη νοσηλεία της, έλαβε συνολικά τέσσερα χημειοθεραπευτικά σχήματα, τα οποία περιλάμβαναν θεϊκή βινκριστίνη και μεθυλπρεδνιζολόνη για την αντιμετώπιση της αιματολογικής της νόσου, όπως επίσης και αντιβιοτικά ευρέος φάσματος για την αντιμετώπιση εμπύρετης ουδετεροπενίας.

Μετά 7 ημέρες από τον τελευταίο (τέταρτο) κύκλο χημειοθεραπείας, παρουσιάστηκε ερυθρότητα και ήπιο άλγος στην έσω επιφάνεια του αριστερού αντιβραχίου, στη θέση αφαίρεσης ενδοφλέβιου καθετήρα. Το επόμενο 24ωρο και ενώ η ασθενής ήταν ουδετεροπενίκη, λόγω της χημειοθεραπείας, παρουσιάστηκαν: υψηλός πυρετός $39,5^{\circ}\text{C}$ και επιδείνωση του άλγους και το οποίο υποχωρούσε μόνο με οπιούχα αναλγητικά, με συνοδό κυτταρόπιδα στο αριστερό αντιβράχιο. Προοδευτικά, στις επόμενες ημέρες εγκαταστάθηκε μελανή νεκρωτική βλάβη του δέρματος με κεντρική εσχαροποίηση.

Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε: Hct=31,8 %, Hb=11,2 g/dl, Λευκά αιμοσφαίρια = 1.000/mm³ (Π: 80%, Λ: 20%), αιμοπετάλια=68.000/mm³, TKE=65 mm/ώρα, γλυκόζη=186 mg/dl, ουρία=43 mg/dl, κρεατινίη=1,1 mg/dl, χολεσιθρότητη=1,2 mg/dl, λευκώματα=5,8 g/dl, λευκωματίνη= 3,9 g/dl, χοληστερίνη=210 mg/dl, τριγλυκερίδια=195 mg/dl, K=4,5 mEq/L, Na=137 mEq/L, Ca=9,3 mg/dl, ALT=31 U/L, AST=17 U/L, ALP=96 U/L, LDH=397 U/L, κρεατινική φωσφορινάση=143 U/L, γ-GT=72 U/L, ουρικό οξύ=2,8 mg/dl, CRP=45 mg/L, χρόνος προθρομβίνης=11,7 sec (INR=1,03), aPTT=24,5 sec, γενική ούρων=φυσιολογική. Η οξεινική τομογραφία εγκεφάλου-θύραρακος-κοιλίας ήταν φυσιολογική.

Η ασθενής τέθηκε σε εμπειρική αγωγή με τείκοπλανίνη (400 mgx1IV) και κεφταζιδίμη (2 g x 3 IV) για πιθανή σηπτική θρομβοφλεβίτιδα.

Παρά τη θεραπευτική αγωγή, ο πυρετός επέμενε και δύο ημέρες μετά παρουσιάστηκε επέκταση της δερματικής βλάβης, με νεκρωτικές εσχάρες, έντονο άλγος, φλεγμονή, οίδημα στο βραχίονα (Εικ. 1) και πάρεση της αριστερής άκρας



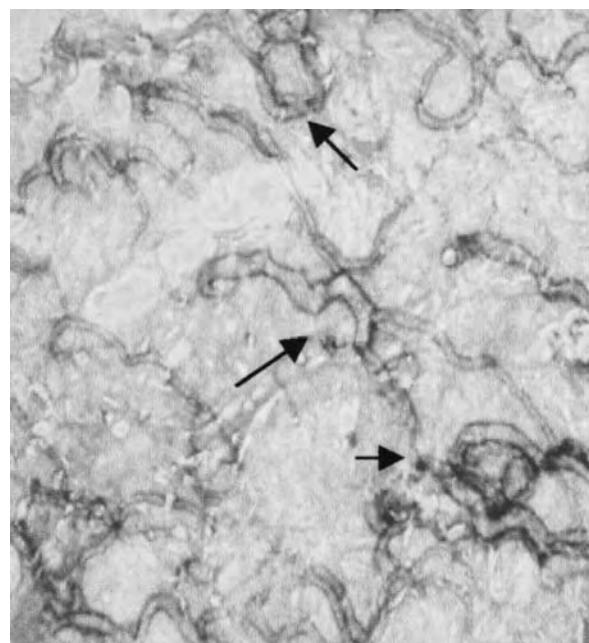
Εικ. 1. Το αριστερό αντιβράχιο του ασθενούς με οίδημα, φλεγμονή, νεκρωτικές μελανές εσχάρες και πάρεση της άκρας χειρός.

χειρός. Προστέθηκε στην αγωγή λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β σε δόση 3,5 mg/kg/ημέρα.

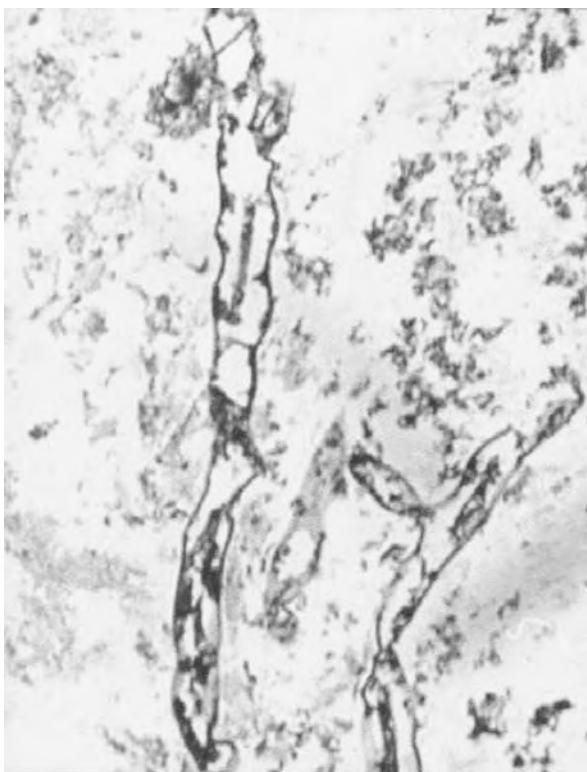
Ακολούθησε εκτεταμένος χειρουργικός καθαρισμός και στάλθηκε το υλικό για ιστολογική εξέταση και καλλιέργεια για κοινά μικρόβια, μυκοβακτηρίδια και μύκητες. Ταυτόχρονα έγινε αύξηση της δόσης της λιποσωμιακής αμφοτερικίνης Β σε 5mg/Kg/ημέρα.

Η καλλιέργεια του υλικού της βιοψίας σε θρεπτικό υλικό άγαρ δεξτορέζης του Sabouraud ήταν αρνητική, καθώς και οι καλλιέργειες για κοινά μικρόβια και μυκοβακτηρίδια. Οι καλλιέργειες αίματος ήταν επίσης αρνητικές.

Η ιστολογική εξέταση από την περιοχή της βλάβης του δέρματος και των μαλακών μορίων στη πλήρη εισόδου του φλεβοκαθετήρα, έδειξε νεκρωτική φλεγμονή του δέρματος και του υποδόρου ιστού, με εστιακή κοκκιωματώδη αντίδραση. Επιπρόσθετα, ανευρέθησαν υφές μυκήτων κυρίως στις περιοχές της νέκρωσης, αλλά και στα τοιχώματα των αγγείων, καθώς επίσης και σε νευρίδια (περινεύριο). Οι εν λόγω υφές εμφάνιζαν επίμηκες σχήματα με λεπτά τοιχώματα, χωρίς ενδιάμεσα διαφράγματα (Εικ. 2). Η μη ύπαρξη ενδιάμεσων διαφραγμάτων προσδίδει δομική αστάθεια στον μυκήτη και αποτελεί σημαντικό κριτήριο για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ του μουκοδιμύκητα και άλλων μυκήτων και ιδιαίτερα του αισπεργίλου. Η χαρακτηριστική μορφολογία των μουκοδιμυκήτων αναδείχθηκε κυρίως με τις ιστοχημικές χρώσεις PAS, Gomori Silver και Methenamine και επιβεβαιώθηκε ανοσοϊστοχημικά με τη χρησιμοποίηση του ειδικού μονοκλωνικού αντισώματος Mab-WSSA-RA-1 anti-Rhizomucor, (DAKO, Glostrup, Denmark). Η θετικότητα του μυκήτη στο παραπάνω αντίστωμα βεβαίωσε τη διάγνωση της λοίμωξης από τον μουκοδιμύκητα Rhizopus oryzae (Εικ. 3). Η χρήση του μονοκλωνικού αντισώματος προσφέρει εγκυρότητα στη διάγνωση και διαλευκάνει προβλήματα διαφορικής διάγνωσης με άλ-



Εικ. 2. Υφές μουκοδιμύκητα. Χαρακτηριστικές δεξτορέζη που δείχνει μελανές εσχάρες με λεπτά τοιχώματα. Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης.



Eik. 3. Ανοσοϊστοχημική χρώση με το μονοκλωνικό αντίσωμα για anti-Rhizomucor. Μεγένθυνση × 400.

λους τύπους μυκήτων.

Με την εδραιώση της διάγνωσης της δερματικής μουκοδύκωσης, διακόπτηκε η χορήγηση των αντιβιοτικών και συνεχίσθηκε η χορήγηση της αμφοτερικής Β. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας ήταν 43 ημέρες, ενώ η συνολική αγωγή με λιποσωμακή αμφοτερική Β έφθασε μετά από συνεχή χορήγηση στην αθροιστική δόση των 15 g.

Η ασθενής με τον συνδυασμό του συνεχούς και σχολαστικού χειρουργικού καθαρισμού και της αντιμυκητιασικής φαρμακευτικής θεραπείας είχε προοδευτική υποχώρηση του άλγους, του οιδήματος, του πυρετού και αποκαταστάθηκε η κινητικότητα της άκρας χειρός με θεαματική βελτίωση των δερματικών βλαβών (Εικ. 4).



Eik. 4. Το αντιβοάχιο σε βελτίωση, 20 ημέρες μετά τον χειρουργικό καθαρισμό και την αντιμυκητιασική αγωγή.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με την αύξηση του αριθμού των ανοσοκατασταλμένων ασθενών, όπως είναι οι ασθενείς με AIDS, οι καρκινοπαθείς σε προχωρημένα στάδια, οι μεταμοσχευμένοι κ.α., η μουκοδύκωση, όπως άλλωστε και οι περισσότερες μυκητιασικές λοιμώξεις, αποκτά ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον.

Η μουκοδύκωση είναι μία ιδιαίτερα επιθετική ευκαιριακή λοιμωξη οφειλόμενη σε μυκητες που ανήκουν στην τάξη των ζυγομυκήτων και κυρίως στα γένη Rhizopus, Absidia και Mucor. Ο ακριβής προσδιορισμός του γένους του υπαίτιου μύκητα δεν είναι πάντα ευχερής, γεγονός που έχει μικρή σημασία, δεδομένου ότι η συμπεριφορά τους είναι παρόμοια. Ο Rhizopus oryzae ευθύνεται για την πλειονότητα των μουκοδυκητιάσεων.

Επιδρεπείς σ' αυτές τις μυκητιάσεις είναι οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς με λευχαιμία, λεμφώματα, κακοήθη νεοπλάσματα, μετά αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία και οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ιδιαίτερα όταν παρουσιάζουν διαβητική κετοξέωση. Επίσης έχουν περιγραφεί περιπτώσεις μουκοδύκωσης σε ασθενείς με μεταβολική οξεώση από διάφορα αιτία όπως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, κίρρωση ήπατος, σοβαρά εγκαύματα και πολυτραυματίες^{2,6}.

Η πιο συχνή μορφή της νόσου είναι η ρινοοφθαλμική, που αφορά τις παραρρίνες κοιλότητες, τη μαλθακή υπερόχωα και το μετωπιαίο λοβό του εγκεφάλου. Η μουκοδύκωση των πνευμόνων και του γαστρεντερικού σωλήνα είναι λιγότερο συχνή, με θανατηφόρα όμως εξέλιξη⁷. Η δερματική μορφή εμφανίζεται αρχικά στο δέρμα και την επιδερμίδα ως ερυθηματώδης βλάβη, που γρήγορα εξελίσσεται σε κυτταροίδια με κεντρική νέκρωση, λόγω αγγειακής διήθησης και σε σύνδρομο επώδυνης μυοσίτιδας με νεκρωτικές μελανές εσχάρες. Η επέκταση της φλεγμονής γίνεται κατά συνέχεια ιστού, αλλά και αιματογενώς, διηθώντας τα αγγεία και προκαλώντας θρομβώσεις και την επακόλουθη νέκρωση των αρδευόμενων ιστών.

Η δερματική μουκοδύκωση αποτελεί σοβαρό θεραπευτικό πρόβλημα λόγω της ταχείας νεκρωτικής εξάπλωσης της λοιμωξης κυρίως στους ανοσοκαταλμένους, αλλά και σε εγκαυματίες ή τραυματίες τροχαίων ατυχημάτων⁸. Οι συνθήκες που ευνόησαν την ανάπτυξη της μουκοδύκωσης στην ασθενή μας πιστεύουμε ότι είναι: α) η ουδετεροπενία, ως αποτέλεσμα της διήθησης του μυελού από τα λευχαιμικά κύτταρα, β) η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, που ελάττωσε τον αριθμό αλλά και

τη λειτουργικότητα των λεμφοκυττάρων και των ουδετεροφύλων γ) η μακρά χρονήση κορτικοειδών και αντιβιοτικών και δ) ο σαχχαρώδης διαβήτης, που προκάλεσε διαταραχή της χημειοταξίας των ουδετεροφύλων και της φαγοκυττάρωσης του μύκητα. Η ασθενής μας είχε ως επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου τη χρήση περιφερικής ενδοφλέβιας γραμμής και τη λύση της συνέχειας του δέρματος, στο σημείο εισόδου του φλεβοκαθετήρα που προφανώς αποτέλεσε πύλη εισόδου και εστία πολλαπλασιασμού του μύκητα⁹. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις δερματικής μουκοδύμωσης στο σημείο της ένεσης της ινσουλίνης σε διαβητικούς ασθενείς με ανεπαρκή ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος¹⁰. Επίσης, αναφέρονται στη βιβλιογραφία νοσοκομειακές δερματικές μουκοδύμωσεις από R. oryzae μετά από περίδεση χειρουργικών τραυμάτων με μολυσμένους από το μύκητα ελαστικούς επιδέσμους¹¹.

Ο πυρετός, το οίδημα, η ταχεία εξάπλωση και κυρίως η νέκρωση του δέρματος και του υποδόριου ιστού αποτελούν ενδείξεις της παρουσίας του μύκητα ως υπεύθυνου λοιμογόνου παράγοντα. Η ασθενής παρουσίασε τα παραπάνω συμπτώματα και επιπλέον συνοδές μελανές νεκρωτικές εσχάρες που αποτελούν χαρακτηριστική εκδήλωση της μουκοδύμωσης. Στην όλη κλινική εικόνα της ασθενούς μας προστέθηκε πάρεση της άκρας χειρός, σπάνια εκδήλωση που οφείλεται στη διήθηση του περιφερικού νεύρου από τον μύκητα¹².

Η διάγνωση γίνεται με την απομόνωση του μύκητα στις καλλιέργειες ή με την αναγνώριση των χαρακτηριστικών μορφών του στην ιστολογική βιοψία. Στην περίπτωσή μας έγινε η διάγνωση της δερματικής μουκοδύμωσης με την εύρεση των υφών των ζυγομυκήτων στο παρασκεύασμα της χειρουργικής βιοψίας-ιστολογικής εξέτασης. Οι καλλιέργειες των βλαβών ήταν αρνητικές, αλλά τα ιστολογικά ευρήματα ήταν παθογνωμονικά για τη διάγνωση της μουκοδύμωσης. Η ταυτοποίηση του είδους του μουρκομύκητα έγινε με τη σύγχρονη μέθοδο της χρησιμοποίησης του ειδικού μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του Rhizomucor.

Σημαντικό λοιπόν είναι σε υποψία τέτοιας μυκητιασικής λοιμώξης να δίνουμε υλικό όχι μόνο για καλλιέργεια, αλλά και για ιστολογική εξέταση, γιατί όπως συνέβη και στην περίπτωση μας, η καλλιέργεια μπορεί να αποβεί αρνητική¹³.

Η έγκαιρη διάγνωση και η σωστή αντιμετώπιση βελτιώνουν την πρόγνωση της νόσου. Η σωστή αντιμετώπιση περιλαμβάνει συνδυασμό χειρουργικού καθαρισμού των νεκρωμένων ιστών και α-

γωγή με αμφοτερική B¹⁴. Ο σχολαστικός χειρουργικός καθαρισμός των ιστών περιορίζει τη λοιμώξη και παρεμποδίζει τη διασπορά των μυκήτων σε γειτονικούς ιστούς.

Η χρονήση της αμφοτερικής B στις μέγιστες επιπρόσθετες δόσεις, δηλαδή 1,5 mg/kg/24ωρο για την κλασική αμφοτερική και 5-7 mg/kg/24ωρο για τις μοδφές της λιποσωμιακής αμφοτερικής αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Τα παράγωγα των αξολών (φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη) δεν έχουν θέση στη θεραπεία της μουκοδύμωσης.

Η ασθενής μας υποβλήθηκε σε ευρύ χειρουργικό καθαρισμό των νεκρωτικών βλαβών του αντιβοαχίου και σε αγωγή με λιποσωμιακή αμφοτερική B στη δόση των 5mg/kg/24ωρο. Η έναρξη της αγωγής έγινε με την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Η κλινική εικόνα βελτιώθηκε με πλήρη υποχώρηση του πυρετού, του οιδήματος, του άλγους, και την αποκατάσταση της κινητικότητας της άκρας χειρός μετά πάροδο 25 ημερών.

Συμπερασματικά, η έγκαιρη διάγνωση και ο συνδυασμός χειρουργικού καθαρισμού και αντιμυκητιασικής φαρμακευτικής θεραπείας αποτελούν σημαντικούς παραγόντες που συμβάλλουν στην επιβίωση των ασθενών με δερματική μουκοδύμωση, ελέγχοντας την επιθετικότητα της νόσου και εμποδίζοντας την περαιτέρω προσβολή άλλων οργάνων, όπως πνεύμονος και εγκεφάλου.

ABSTRACT

Nikolaidis P, Aggeloudi M, Kollaras P, Athanasiou E, Kostopoulos I, Tsona A, Metallidis S, Tourkantonis Ach. Cutaneous mucormycosis in a patient with acute lymphocyte leukemia and diabetes mellitus. Hell Jatr, 2001, 67: 190-194.

A 72 years old female patient with acute lymphocytic leukemia and diabetes mellitus developed erythema, fever and inflammed soft tissue of the left forearm at the site from where an intravenous catheter was previous removed after antileukemic therapy. Despite immediate treatment with antibiotics, 48 hours later she developed an extended infective site with necrosis, as well as a swelling of the forearm and left hand paresis. The infected skin-tissue was histological examined and liposomal amphotericin B was administered. The characteristic morphologic hyphae of zygomycosis were present. A specific immunohistochemical assay using a monoclonal antibody was performed which confirmed to the diagnosis of Rhizopus oryzae mucormycosis. The

skin culture was negative. Surgical debridement of the necrotic tissue was performed and I.V. liposomal amphotericin B 5 mg/kg/day for 43 days (total dose 15 g) was administered. The clinical signs and symptoms subsided and the patient was treated successfully. In conclusion, the combination therapy of liposomal amphotericin B with surgical debridement has modified the natural course of mucormycosis reducing its aggressiveness and allowing complete eradication of the infection.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. DeShazo RD, Chapin K, Swain R. Fungal sinusitis. N Engl J Med 1997, 337: 254-9.
2. Denning DW. Epidemiology and pathogenesis of systemic fungal infections in the immunocompromised host. J Antimicrob Chemother 1991, 28: 1-16.
3. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR et al. Primary care: Infections in patients with diabetes mellitus. N Engl J Med 1999, 341: 1906-12.
4. Del Valle Zapico A, Rubio Suarez A, Mellado Eucinas P et al. Mucormycosis of the sphenoid sinus in an otherwise healthy patient. Case report and literature review. J Laryngol otol 1996, 110: 471-3.
5. Αλεξοπούλου Α, και συν. Ρινο-οφθαλμική μυκοομύκωση σε ασθενή με οξεία λεμφογενή λευχαιμία και τρογενή σακχαρώδη διαβήτη. Ιατρική 2000, 77: 563-8.
6. Hopkins MA, Treolar DM. Mucormycosis in diabetes. Am J Crit Care 1997, 6: 363-7.
7. Record NB, Ginder DR. Pulmonary phycomycosis without obvious predisposing factors. JAMA 1976, 235: 1256-7.
8. Vainrub G, Macareno A, Mandel S, Musher D. Wound zygomycosis (mucormycosis) in otherwise healthy adults. Am J Med 1998, 84: 546-8.
9. Weinberg GW, Wade BH, Cierny GIII, Stacy D, Rinoldi MG. Invasive infection due to Apophysomyces elegans in immunocompetent hosts. Clin Infect Dis 1993, 17: 881-4.
10. Richardson MD, Shankland GS. Rhizopus, Rhizomucor, Absidia and other agents of systemic and subcutaneous zygomycosis. In: Murray PR, ed. Manual of clinical Microbiology. Washington: American Society For Microbiology, 1995: 809-24.
11. Mead JH, Lupton GP, Dillaron CL, Odom RB. Cutaneous Rhizopus infection. Occurrence as a postoperative complication associated with elasticized adhesive dressing. JAMA 1979, 242: 272-4.
12. Maarteur G, Wood MJ. The clinical presentation and diagnosis of invasive fungal infection. J Antimicrob Chemother 1991, 28: 13-22.
13. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. Clin Infect Dis 1995, 20: 1531-4.
14. Sugar A. Agents of mucormycosis and related species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, 1995: 2311-21.

Αλληλογραφία:

Π. Κολλάρας
Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

Στ. Κυριακίδη 1
546 36, Θεσσαλονίκη

Corresponding author:
P. Kollaras
A' Medical Department
Aristotle University
AHEPA Hospital
1, St. Kiriakidi
546 36, Thessaloniki
Greece

Περίπτωση ανευρύσματος της έσω καρωτίδας

A. Χατζημπαλόγλου, I. Βελισσάρης, Δ. Καϊτζής, Δ. Κισκίνης,
B. Δαλαΐνας

A' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περιληφθη. Τα ανευρύσματα της καρωτίδας είναι εξαιρετικά σπάνια. Παρουσιάζεται η περίπτωση γυναίκας 65 ετών με γνήσιο ανεύρυσμα της έσω καρωτίδας, το οποίο εκδηλώθηκε ως σφύζουσα πλάγια τραχηλική μάζα. Ο παρακλινικός έλεγχος και η ακριβής διάγνωση έγινε με αγγειογραφία, spiral αξονική τομογραφία και μαγνητική τομογραφία. Η ασθενής υποβλήθηκε σε επιτυχή χειρουργική επέμ-

βαση εκτομής του ανευρύσματος και η συνέχεια της έσω καρωτίδας αποκαταστάθηκε με τελικο-τελική αναστόμωση του κεντρικού και περιφερικού τμήματος αυτής, χωρίς να χρειασθεί παρεμβολή μοσχεύματος. Η ανάνηψη και μετεγχειρητική πορεία της ασθενούς υπήρξε ομαλή.

Ελλην Ιατρ 2001, 67: 195 - 198.

Τα ανευρύσματα της εξωκράνιας μοίρας της έσω καρωτίδας είναι σπάνια και παρουσιάζουν ιδιαίτερο επιστημονικό ενδιαφέρον από άποψη αιτιολογίας, διάγνωσης και θεραπείας. Από τις λίγες σειρές που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα, φαίνεται ότι οι εγχειρήσεις για ανευρύσματα καρωτίδας αφορούν το 0,1% έως 2% δύον των επεμβάσεων στις καρωτίδες^{1,2}. Σημειώνεται ότι η ενδαρτηρεκτομή της καρωτίδας είναι η συχνότερη αγγειοχειρουργική επέμβαση σήμερα. Στα μεγάλα αγγειοχειρουργικά κέντρα, η μέση συχνότητα εγχείρησης για ανεύρυσμα καρωτίδας είναι, σε αδρές γραμμές, ένα περιστατικό ανά έτος.

Παρουσιάζουμε την περίπτωση γυναίκας με ανεύρυσμα της αριστερής έσω καρωτίδας με σκοπό να συμβάλουμε στη γνώση της σύγχρονης διαγνωστικής μελέτης και αντιμετώπισης της σπάνιας αυτής οντότητας.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Πρόκειται για γυναίκα 65 ετών, η οποία παραπέμφθηκε για αγγειοχειρουργική εξέταση, με διόγκωση στην αριστερή πλάγια τραχηλική χώρα (Εικ. 1). Η διόγκωση έγινε αντιληπτή από την ίδια για πρώτη φορά πριν από επτά μήνες και κατά το τελευταίο τρίμηνο το μέγεθος αυξήθηκε σημα-

ντικά. Εκτός από τη διόγκωση και το αίσθημα παλμών στον τράχηλο, η ασθενής δεν παρουσίασε άλλα συμπτώματα.

Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε ότι επόκειτο για σφύζουσα μάζα, που είχε τους χαρακτήρες ανευρύσματος. Ακροατικά υπήρχε φύσημα στην περιοχή της διάγκωσης. Από την υπόλοιπη κλινική εξέταση, καθώς και από τη λεπτομερή νευρολογική εκτίμηση δεν προέκυψαν παθολογικά ευρήματα. Η ασθενής έπασχε από ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση για την οποία έπαιρνε φαρμακευτική αγωγή. Από το υπόλοιπο ατομικό αναμνηστικό δεν υπήρχαν στοιχεία που να προδιαθέτουν σε αγγειακή νόσο.

Η ασθενής εξετάσθηκε αρχικά με doppler των εξωκράνιων αγγείων, καθώς και με διακρανιακό doppler, με τα οποία δεν ήταν δυνατός ο έλεγχος της ροής στο περιφερικό του ανευρύσματος τμήμα της έσω καρωτίδας. Οι ροές στα αγγεία του εγκεφάλου ήταν φυσιολογικές. Ακολούθησε διενέργεια ενδαρτηριακής ψηφιακής αγγειογραφίας (Εικ. 2), στην οποία σκιαγραφείται ανεύρυσμα, 5 cm από την έκψηση της αριστερής έσω καρωτίδας. Η εξέταση απέτυχε να σκιαγραφήσει το περιφερικό τμήμα της αριστερής έσω καρωτίδας, οπότε και τέθηκε θέμα βατότητας αυτής. Ακολούθησε έλεγχος με spiral CT τραχήλου με έγχυση σκιαστικού, καθώς και με μαγνητική τομογραφία (Εικ. 3, 4). Στις τομές των εξετάσεων αυτών και ιδιαίτερα στις εικόνες ανασύστασης, διαπιστώθηκε ότι είναι βατό και το περιφερικό τμήμα της έσω καρωτίδας, το οποίο εξοιμάται από την έσω επιφάνεια του ανευρύσματος. Οι μετοήσεις έδειξαν ότι οι διαστάσεις του ανευρύσματος ήταν 4,8 × 5 cm.

Με τα παραπάνω δεδομένα η ασθενής οδηγήθηκε στο



Eik. 1. Διόγκωση δεξιάς τραχηλικής χώρας.

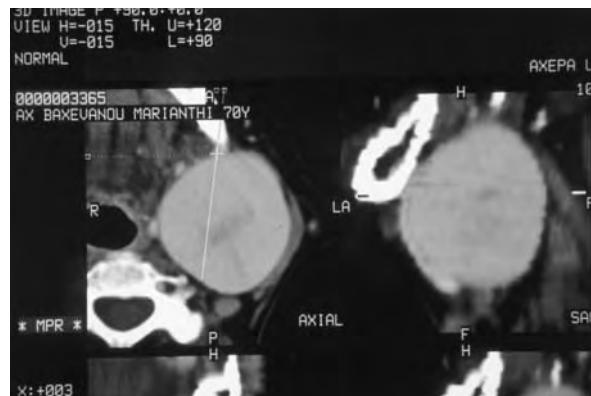


Eik. 2. Ενδαρτηριακή ψηφιακή αγγειογραφία: ανεύρυμα δεξιάς έσω καρωτίδος.

χειρουργείο. Υπό γενική αναισθησία, έγινε τομή κατά μήκος του πρόσθιου χειλούς του στερνοκλειδομαστοειδούς μυός και προσπελάσθηκε η καρωτίδα με τον τυπικό τρόπο. Παρασκευάσθηκε το ανεύρυμα (Εικ. 5), χορηγήθηκε συστηματικά η παροινή και έγινε κεντρικός και περιφερικός αποκλει-



Eik. 5. Ανεύρυμα έσω καρωτίδος- διεγχειρητικά.

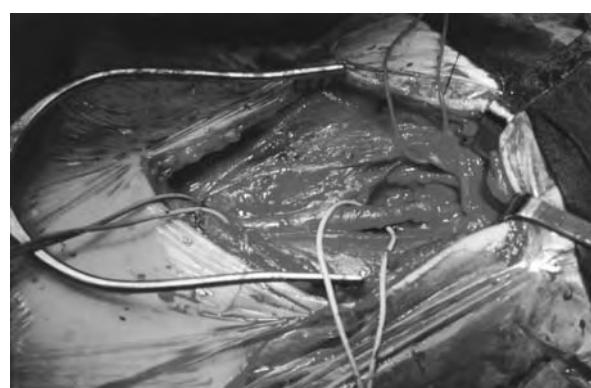


Eik. 3. Υπολογιστική αγγειογραφία τραχήλου [MPR ανασύνθεσης].



Eik. 4. Μαγνητική αγγειογραφία τραχήλου [MIP ανασύνθεση - πλάγια προβολή].

σμός της έσω καρωτίδας. Ακολούθησε εκτομή του ανευρυματικού σάκου και αποκατάσταση της συνέχειας της έσω καρωτίδας με τελικο-τελική αναστόμωση (Εικ. 6). Η αφύπνιση ήταν ομαλή, η νευρολογική εξέταση ήταν αρνητική για εστιακή βλάβη και η ασθενής οδηγήθηκε για μερικές ώρες στη ΜΕΘ, τακτική που ακολουθείται στις εγχειρήσεις ενδαρ-



Eik. 6. Αποκατάσταση έσω καρωτίδος με τελικο-τελική αναστόμωση.

τηρεκτομής των καρωτίδων. Η μετεγχειρητική πορεία ήταν ομαλή και η γυναίκα πήρε εξιτήριο την τέταρτη μετεγχειρητική ημέρα. Το παρασκεύασμα του ανευρύσματος εστάλη για ιστολογική εξέταση, η οποία έδειξε ότι επρόκειτο για αθηροσκληρωτικό ανεύρυσμα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως αναφέρθηκε τα ανευρύσματα των καρωτίδων είναι εξαιρετικά σπάνια. Η σχέση ανδρών/γυναικών είναι 2/1, ενώ η μέση ηλικία εμφάνισης είναι μικρότερη από αυτή των στενώσεων των καρωτίδων και αφορά την 6^η δεκαετία της ζωής.

Όσον αφορά την αιτιολογία, τα περισσότερα –περίπου 50% – από αυτά είναι αθηροσκληρωτικά³⁻⁵. Εντύπωση προκαλεί ότι σε ορισμένες σειρές⁶⁻⁸, ως συχνότερη αιτία αναφέρεται η δυσπλασία της καρωτίδας, η οποία πολλές φορές είναι η εξέλιξη ενός αυτόματου διαχωρισμού του τοιχώματος της έσω καρωτίδας. Τα μετατραυματικά ανευρύσματα αφορούν ποσοστό 12-16% και μπορεί να είναι ψευδοανευρύσματα ύστερα από ανοικτές κακώσεις ή καθετηριασμό της σφαγίτιδας, ή να είναι διαχωρισμοί μετά από κλειστές κακώσεις. Σπάνια σήμερα είναι τα μυκωτικά ανευρύσματα λόγω της χρήσης των αντιβιοτικών, όπως σπάνια είναι και αυτά που οφείλονται σε νόσο Takayasu, νόσο Behcet, ινομυϊκή δυσπλασία, σύνδρομο Marfan, σύνδρομο Ehlers-Danlos. Ειδική κατηγορία αποτελούν τα μετεγχειρητικά ανευρύσματα μετά από ενδαρτηρεκτομή και τοποθέτηση φλεβικού ή συνθετικού εμβαλώματος.

Τα ανευρύσματα της καρωτίδας μπορεί να είναι ασυμπτωματικά και να εκδηλώνονται μόνο ως σφύζουσα τραχηλική μάζα, ανώδυνη ή επώδυνη. Ωστόσο οι μισοί και πλέον άρρωστοι εκδηλώνουν νευρολογική σημειολογία, με τη μορφή παροδικού ή μόνιμου ισχαμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή επεισοδίων μονόπλευρης αμαυρώσεως ή απώλειας τημήματος του οπτικού πεδίου^{3,9}. Αναφέρονται επίσης συμπτώματα από την τοπική πίεση προς τους παρακείμενους ιστούς και ιδιαίτερα από το υπογλώσσιο, το γλωσσοφαρυγγικό νεύρο και το συμπαθητικό πλέγμα.

Ο απλούστερος τρόπος απεικόνισης και μελέτης του ανευρύσματος είναι ο υπεροχγραφικός έλεγχος με Duplex ή έγχρωμο Duplex, το οποίο όμως μπορεί να αποτύχει σε υψηλή εντόπιση, ιδιαίτερα σε άτομα με βραχύ αυχένα. Η αγγειογραφία είναι η εξέταση που θα δώσει με ακρίβεια τη διάγνωση, την εντόπιση του ανευρύσματος, την πιθανή συνύπαρξη στενωτικών βλαβών, γωνιώσεων

και ελικώσεων. Η spiral CT με τρισδιάστατη ανασύνθεση των εικόνων επιτρέπει την ανάλυση στο χώρο του ανευρύσματος και δίνει πληροφορίες για την ύπαρξη ψευδούς αυλού ή τραυματικής βλάβης. Η μαγνητική αγγειογραφία έχει το μειονέκτημα ότι μπορεί να υποεκτιμήσει τη βλάβη, ιδιαίτερα σε περίπτωση θρομβωμένου ανευρύσματος.

Τα περισσότερα ανευρύσματα εντοπίζονται στο διχασμό και ακολουθούν αυτά της έσω καρωτίδας. Η μέση διάμετρος είναι 20 mm (10-45 mm).

Η συντηρητική θεραπεία με αντιαιμπεταλιακά και αντιπηκτικά συνοδεύεται με υψηλά ποσοστά εγκεφαλικών επεισοδίων και θανάτων από θρομβοεμβολικά επεισόδια^{3,10}, γι' αυτό επιβάλλεται η χειρουργική θεραπεία. Σημειώνεται ότι η έρχη των ανευρυσμάτων αυτών είναι εξαιρετικά σπάνια, συνοδεύεται δε από δραματική συμπτωματολογία. Οι επιλογές της χειρουργικής αποκατάστασης είναι:

1. Εκτομή και τελικο-τελική αναστόμωση.
2. Εκτομή και παρεμβολή μοσχεύματος.
3. Εκτομή και μετάθεση-αναστόμωση της έσω καρωτίδας στην έξω.
4. Μερική ανευρυσματεκτομή και τοποθέτηση εμβαλώματος.
5. Ενδαγγειακή τοποθέτηση stent.

Η εγχείρηση συνοδεύεται από θνητότητα 1,2% και κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου 6% και συνολική θνητότητα-θνητισμότητα 7,2%^{3,6,7,9}.

ABSTRACT

Hadgibaloglu A, Velissaris I, Kaitzis D, Kiskinis D.
Extracranial aneurysm of internal carotid artery.
Hell Iatr 2001; 67: 195-198.

The extracranial carotid artery aneurysms are rare but serious problems. This is a case report of a female aged 65 with an atheroslerotic aneurysm of left internal carotid artery which presented as pulsatile neck mass. The diagnosis and evaluation of aneurysm was made by arteriogram, spiral CT and magnetic resonance imaging. The patient was treated surgically. Aneurysm resection and restoration of the cerebral circulation by direct end-to-end anastomosis performed successfully. No neurological deficit or other complications occurred and the patient was discharged on fourth postoperative day.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Beall AC, Crawford ES, Cooley DA, et al. Extracranial aneurysms of carotid artery: report of seven cases.

- Postgrad Med 1962, 32: 93-102.
2. Welling RE, Talisa A, Tarun G. Extracranial carotid artery aneurysms. Surgery 1983, 93: 319-23.
 3. Zwolak RM, Whitehouse WM, Knake JE, et al. Atherosclerotic extracranial carotid artery aneurysms. J Vasc Surg 1984, 1: 415-22.
 4. McCann RL. Basic data related to peripheral artery aneurysms. Ann Vasc Surg 1990, 4: 411-4.
 5. Rittenhouse EA, Radke HM, Sumner DS. Carotid artery aneurysm. Review of the literature. Arch Surg 1972, 105: 786.
 6. Moreau P, Albat B, Thevenet A. Surgical treatment of extracranial internal carotid artery aneurysm. Ann Vasc Surg 1994, 8: 409-16.
 7. Coffin O, Maiza D, Gallateau-Salle F, Martel B, Vignon C, Neri E. Results of surgical management of internal carotid artery aneurysms by the cervical approach. Ann Vasc Surg 1997, 11: 482-90.
 8. Rosset E, Albertini JN, Magnan PE, Ede B, Thomassin JM. Surgical treatment of extracranial internal artery aneurysms. J Vasc Surg 2000, 4: 713-23.
 9. Rhodes EL, Stanley JC, Hoffman GL, et al. Aneurysm of extracranial carotid artery. Arch. Surg. 1976, 11: 339.
 10. Winslow N. Extracranial aneurysms of the internal carotid artery. Arch Surg 1926,13: 689-729.

Αλληλογραφία:

Α. Χατζημπαλόγλου
Α' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ
Γ.Π.Ν. ΑΧΕΠΑ
Στ. Κυριακίδη 1
54636 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Hadjibaloglou A.
A' Churgical Department,
Aristotle University
AHEPA University Hospital
St. Kiriakidi 1
54636 Thessaloniki
Greece

Η ελληνική αποστολή στρατιωτικών γιατρών στη Σερβία τό 1914

Ιοκάστη Παναγιωτίδου

Περιληψη. Παρουσιάζονται η αποστολή και η δράση Ελλήνων στρατιωτικών γιατρών στη Σερβία μετά την έκρηξη του Πρώτου Παγκόσμιου Πόλεμου, υπό τον υπιάτρο Νικόλαο Σμπαρούνη-Τρίκορφο. Τη βάση της εργασίας αποτελούν κυρίως ανέκδοτα έγγραφα των Αρχείων του Υπουργείου Εξωτερικών. Γίνεται αναφορά στις συνθήκες και τη συλλογιστική που συνέβαλαν στο να αποφασιστεί αυτή η αποστολή όπως επίσης και στη συγκρότη-

σή της. Καταγράφονται τα ονόματα και ο ρόλος των γιατρών της αποστολής και, παράλληλα μ' αυτούς, γίνεται αναφορά σε ονόματα και δραστηριότητες άλλων Ελλήνων γιατρών που ασκούσαν το επάγγελμα στον ίδιο χώρο αυτήν την περίοδο. Τέλος, σημειώνονται η ευνοϊκή αποδοχή της αποστολής από την κυβέρνηση της Σερβίας και οι φιλικές σχέσεις των δύο λαών.

Ελληνική Ιατρική 2001, 67: 199 - 206.

Η πρόσφατη σχετικά δημοσίευση του βιβλίου *Μνήμη Νικολάου Σμπαρούνη-Τρίκορφου* από τον αείμνηστο Καθηγητή Χαροκόπειο Σμπαρούνη¹, έκανε ευρύτερα γνωστό το όρλο του Ν. Σμπαρούνη ως αρχηγού της Ελληνικής Στρατιωτικής Ιατρικής αποστολής στον Σερβικό Στρατό, αμέσως μετά την έναρξη των εχθροπραξιών μεταξύ Αυστριακών και Σέρβων, το καλοκαίρι του 1914. Με αφορμή τις πληροφορίες του βιβλίου αυτού και, έχοντας ως βάση έγγραφα από τα Αρχεία του Ελληνικού Υπουργείου των Εξωτερικών (Α.Υ.Ε.), καθώς και άλλα δημοσιεύματα, μπορεί να γίνει γνωστή η σύντομη ιστορία αυτής της αποστολής όπως επίσης και ο όρλος της στην περιθαλψή τραυματιών και αρρώστων του σερβικού στρατού. Τα μέλη αυτής της αποστολής είναι μέρος μεγαλύτερου αριθμού Ελλήνων γιατρών, που πρόσφεραν τις υπηρεσίες τους στη μαχόμενη και δοκιμαζόμενη Σερβία αυτά τα χρόνια.

Όταν άρχισαν οι πολεμικές συγκρούσεις ανάμεσα στη Σερβία και την Αυστρία οι ανάγκες της πρώτης -αλλά και του Μαυροβουνίου, που συνδεόταν μαζί της- σε γιατρούς και υγειονομικό υλικό ήταν μεγάλες. Ήταν πρόσφεραν οι Βαλκανικοί πόλεμοι του 1912-13 όπου αναλώθηκε μεγάλο

μέρος υγειονομικού υλικού, αλλά και οι απώλειες γιατρών στα πεδία των μαχών ήταν σημαντικές. Έτσι, οι κυβερνήσεις και των δύο κρατών έσπευσαν να απευθύνουν αγωνιώδεις εκκλήσεις για υγειονομική βοήθεια προς όλες τις χώρες που ήταν γνωστές για τις φιλικές τους διαθέσεις.

Η Ελλάδα δεσμευόταν με σύμφωνο φιλίας και συμμαχίας με τη Σερβία, που προέβλεπε αμοιβαία στρατιωτική βοήθεια σε περίπτωση που η μία ή η άλλη θα γινόταν στόχος πολεμικής προσβολής από τρίτη χώρα². Το κείμενο όμως του συμφώνου, όπως ήταν διατυπωμένο, επέτρεπε στην Ελλάδα να μην εμπλακεί άμεσα στις πολεμικές επιχειρήσεις που είχαν αρχίσει το καλοκαίρι του 1914 μεταξύ Αυστρίας και Σερβίας. Η στάση της Βουλγαρίας και η αντίληψη μεγάλου μέρους του πληθυσμού ότι η Ελλάδα έπρεπε να μείνει ουδέτερη, άποψη που επίσης επικρατούσε στους κύκλους των Ανακτόρων και του Γενικού Επιτελείου του Στρατού², είχε ως συνέπεια (παρά τις αντίθετες απόψεις που υπήρχαν, ότι δηλαδή το σύμφωνο δέσμευε την Ελλάδα για πολεμική εμπλοκή) να μην υπάρξει αποστολή ελληνικού στρατού στο Σερβο-αυστριακό μέτωπο.

Όμως η πίεση του ρεύματος, που υποστήριξε ότι η Ελλάδα δεσμευόταν να βοηθήσει τη Σερβία και να επιδείξει φιλική στάση στη δοκιμαζόμενη χθεσινή σύμμαχο των Βαλκανικών πολέμων, είχε ως αποτέλεσμα να σταλούν εκεί δύο ιατρικές μονάδες του Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού, χωρίς να είναι γνωστό σε ποιον οφείλεται η απόφαση αυτή. Η πρώτη μονάδα έφθασε στη Σερβία τις πρώτες ημέρες του Σεπτεμβρίου και εγκαταστάθηκε στο Κραγκούγεβατς μέχρι τις 17 Νοεμβρίου και στη συνέχεια στα Σκόπια μέχρι τις 31 Δεκεμβρίου 1914. Η δεύτερη, που προορίζόταν για το ανεξάρτητο τότε Μαυροβούνιο, έφθασε στη Γκροάσδα στις 16 Σεπτεμβρίου και τελικά στην Ποδγορίτσα, όπου επάνδωσε το εγκατεστημένο εκεί νοσοκομείο. Και οι δύο αποστολές του Ερυθρού Σταυρού επέστρεψαν στην Ελλάδα τον Φεβρουάριο του 1915³. Οι αποστολές αυτές δεν ήταν επανδρωμένες με στρατιωτικούς γιατρούς και η επιστροφή τους πραγματοποιήθηκε αφού είχε αρχίσει να αναπτύσσεται το μεγάλο δίκτυο ιατρικών υπηρεσιών, που οι σύμμαχοι της Σερβίας φρόντισαν να εγκαταστήσουν εκεί³. Εν τω μεταξύ, και με καθυστέρηση αρκετού χρόνου, άρχισαν να καταφέννουν γιατροί από διαφόρες χώρες. Η τραγική κατάσταση που είχε διαμορφωθεί στη Σερβία από τον πόλεμο, επιδεινώθηκε από την επιδημία εξανθηματικού τύφου, με αποτέλεσμα την απώλεια των δύο τρίτων του σερβικού ιατρικού σώματος (πιθανών 185 γιατροί από τους 300). Το κενό αυτό προσπάθησε να καλύψει η συρροή μεγάλου αριθμού γιατρών από σύμμαχες προς τη Σερβία χώρες (Αγγλία, Γαλλία, Ρωσία) αλλά και από ουδέτερες όπως η Ελβετία και οι Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Στα τέλη του Σεπτεμβρίου του 1914 αποφασίζεται η αποστολή στο σερβικό στρατό ομάδας στρατιωτικών γιατρών από την Ελλάδα.

Δεν είναι γνωστό αν ο τότε Πρωθυπουργός και Υπουργός των Στρατιωτικών, Βενιζέλος, βρισκόταν πίσω από αυτή τη χειρονομία ή αν ο βασιλιάς Κωνσταντίνος είχε την ιδέα αυτής της ανώδυνης συμμετοχής στην πολεμική προσπάθεια της Σερβίας. Σύμφωνα με το έγγραφο, το περιεχόμενο του οποίου παρατίθεται στη συνέχεια, η επίσημη άποψη είναι ότι επρόκειτο για Υψηλήν Βασιλικήν επιθυμίαν⁴.

*To Υπουργείον των Στρατιωτικών
Προς
το Υπουργείον επί των Εξωτερικών*

Λαμβάνω την τιμήν να γνωρίσω Υμίν κ. Συνάδελφε ότι, καθ' Υψηλήν Βασιλικήν επιθυμίαν, δια-

ταχθείσα αναχωρεί την προσεχή Πέμπτην 2 Οκτωβρίουν Ιατρική αποστολή αποτελουμένη εκ τριών χειρουργών Υγειονομικών Αξιωματικών της Εφεδρείας και ενός μονίμου τοιούτου του ενεργού Στρατού, του Υπιάτρου Συμπαραγόντη Νικολάου.

O Υπιάτρος Συμπαραγόντης N. θέλει έχει την Διεύθυνσιν της όλης αποστολής, ήτις αφικνυσμένη εις Νύσσαν θέλει τεθεί εις την διάθεσιν της Σερβικής Κυβερνήσεως, προς περίθαλψην των τραυματών του Σερβικού Στρατεύματος.

Συνημμένως επισυνάπτω Υμίν ονομαστικήν κατάστασιν των μελών της εν λόγω Ιατρικής αποστολής.

*En Αθήναις τη 30 Σεπτεμβρίου 1914
Ο Υπουργός
Ελ. Κ. Βενιζέλος*

Η ονομαστική κατάσταση που αναφέρεται δεν υπάρχει στο φάκελλο που μελετήθηκε στα Α.Υ.Ε. Από άλλα έγγραφα όμως του ίδιου φάκελλου μπορεί να πιθανολογηθεί ότι οι άλλοι τρεις έφεδροι υγειονομικοί αξιωματικοί ήταν οι Φωτιάδης, Βένης και Σιακή. Όπως προαναφέρθηκε, και άλλοι Έλληνες γιατροί υπηρετούσαν σε νοσοκομεία και μονάδες του Σερβικού στρατού με βάση ιδιωτικά συμφωνητικά, όπως για παράδειγμα ο κυπριακής καταγωγής Ιωάννης N. Μαρσέλλος⁵.

Η αποστολή έφυγε από την Αθήνα και προωθήθηκε στη Σερβία όπου οι γιατροί τοποθετήθηκαν σε διάφορα στρατιωτικά νοσοκομεία. Δεν είναι γνωστά τα σημεία όπου υπηρέτησε ο αρχηγός της αποστολής, Υπιάτρος N. Συμπαραγόντης. Από έγγραφο όμως του διπλωμάτη N. Πανουργιά από την Κεττιγή⁶ γίνεται γνωστό ότι ο έφεδρος γιατρός (ανθυπίατρος;) Βένης υπηρετούσε σε στρατιωτικό νοσοκομείο σε κάποιο σημείο της Σερβίας. Το νοσοκομείο αυτό το ακολούθησε στην Πρισρένη από όπου, όταν αυτό διαλύθηκε, πήγε στην Κεττιγή με σκοπό να επιστρέψει στην Ελλάδα. Επίσης ο έφεδρος ιατρός Φωτιάδης, σύμφωνα με άλλο έγγραφο, φαίνεται ότι υπηρετούσε σε στρατιωτικό νοσοκομείο στο Ποζαρέβατς, το οποίο αργότερα μετακινήθηκε στο Ιπέκ. Όταν αυτό διαλύθηκε ο Φωτιάδης αναγκάστηκε να καταφύγει στο Σκούταρι, όπου υπήρχε ελληνική διπλωματική αρχή⁷.

Η κακή κατάσταση του Σερβικού στρατού τους τελευταίους μήνες του 1914 και το πρώτο εξάμηνο του 1915, καθώς και η κυβερνητική αλλαγή που στο μεταξύ είχε γίνει με την ανάληψη του Υπουργείου Στρατιωτικών από τον Δ. Γούναρη², οπαδό της αυστηρής ουδετερότητας, έχουν ως συ-

νέπεια την έκδοση εγγράφου του Υπουργείου των Στρατιωτικών προς το Υπουργείο των Εξωτερικών στις 20-6-1915, που ορίζει να επιστρέψῃ εκ Σερβίας η Υγειονομική Αποστολή. Το Υπουργείο Εξωτερικών διαβιβάζει το έγγραφο στις 25-6-1915 στην Ελληνική Πρεσβεία στη Σερβία, προκειμένου να οργανώσει την ανάληση της αποστολής⁸.

Ο Έλληνας επιτετραμμένος Αλεξανδρόπουλος από τη Νύσσα, όπου έχουν μετακινηθεί η Σερβική Κυβερνητική και οι διπλωματικές αποστολές, απαντά στην παραπάνω εντολή με επείγον εμπιστευτικό έγγραφό του στις 8-7-1915⁹, από το περιεχόμενο του οποίου γίνεται φανερή, εκτός από το βεβιασμένο της απόφασης για ανάληση, και η προχειρότητα με την οποία οργανώθηκε η αποστολή των γιατρών εκεί.

Επείγον

Εμπιστευτικόν.- Απαντών εις υμέτερον έγγραφον υπ' αριθ. 6662 παρακαλώ Υμ. Εξοχότητα μοι επιτρέψῃ εκφράσω την γνώμην ότι, μη ανακληθείσης ουδεμιάς ξένης ιατρικής αποστολής, ανάλησης ημετέρας δυνατόν να ηχήσῃ ουκ εναρέστως αν μη παρά Σερβική Κυβερνήσει, τουλάχιστον παρά Σερβικώ λαώ και συμμάχους αυτού, τοσούτο μάλλον καθόσον ημετέρα αποστολή θεωρείται εν Σερβίᾳ ως αποσταλείσα υπό της Α. Μ. του Βασιλέως ημών. Υπέρ Ελλήνων ιατρών αποτελούντων αποστολήν ταύτην και τοποθετημένων εν διαφόροις πόλεσι Σερβίας, αριμόδιοι προϊστάμενοι εκφράζονται μετά πολλών επαίνων, τινές δε ακούντες επικειμένην ανάλησήν των μοι είπον τούτο μετά κρυφίας λύπης προσθέσαντες ότι στερούνται πολυτίμων συνεργατών, τα μάλα εισέτι χρησίμων. Αναμένων οδηγίας Υμ. Εξοχότητος, παρακαλώ αυτήν μοι γνωρίση συγχρόνως πώς εγένετο ανακοίνωσις αποστολής περὶ αὐν ο λόγος ιατρών Σερβική Κυβερνήσει, καθ' όσον ημείς καθ' ους εμφαίνεται εν τη εκθέσει μον υπ' αριθ. 1326 π. ετ. ελάβομεν γνώσιν εκ της παρουσιάσεως αυτών εν τη Β. Πρεσβεία όταν είχον ήδη τοποθετηθή υπό Σερβικών αρχών εις τα διάφορα νοσοκομεία.

Αλεξανδρόπουλος

Το έγγραφο του Αλεξανδρόπουλου διαβιβάζεται στις 9-7-1915 στο Υπουργείο Στρατιωτικών με επείγον εμπιστευτικό έγγραφο, το οποίο ζητά όπως γνωρίσητε ημίν την απόφασιν Υμών, όπως ανακοινώσωμεν ταύτην εις την εκεί Β. Πρεσβείαν¹⁰.

Στις 17-7-1915, με υπογραφή του Γούναρη ως Υπουργού των Στρατιωτικών, γίνεται αποδεκτή η

πρόταση της Πρεσβείας και παρατείνεται η εκεί παραμονή της αποστολής επί τινα εισέτι χρόνον ανάλογον προς τας υφισταμένας έτι ανάγκας.¹¹ Όσο για το ερώτημα του Αλεξανδρόπουλου ως προς τον τρόπο που γνωστοποιήθηκε η αποστολή των γιατρών στη Σερβική Κυβερνητική, το Υπουργείο των Στρατιωτικών υπογραμμίζει ότι περὶ τούτου αριμόδιον να γνωρίζῃ τυγχάνει το υμέτερον Υπουργείον προς ό διά του υπ. αριθ. 206738/30-9-1914 έγγράφου ημών, ούτινος αντίγραφον επισυνάπτομεν υμίν ώδε, εγνωρίσαμεν εγκαίρως τον χρόνον της εντεύθεν αναχωρήσεως της αποστολής ταύτης, όπως προβήτε αριμόδιώς εις τας αναγκαίας παρά τη Σερβική Κυβερνήσει ανακοινώσεις είτε απ' ενθείας, είτε διά της εν Νύσση Ελληνικής Βασιλικής Πρεσβείας.

Με τέ γέγραφο, με το οποίο το Υπουργείο των Εξωτερικών γνωστοποιεί στην Πρεσβεία στις 28-7-1915¹² την παράταση της παραμονής στη Σερβία της ιατρικής αποστολής επί τινα εισέτι χρόνον ανάλογον προς τας υφισταμένας ανάγκας, γίνεται και η διευκρίνηση ότι η ενημέρωση της Σερβικής Κυβερνητικής έγινε μέσω της Σερβικής Πρεσβείας στην Αθήνα εις ην διεβιβάσθη υφ' ημών και πλήρης ονομαστικός κατάλογος αποτελούντων αποστολήν προσώπων. Άλλα και αυτού του εγγράφου δεν βρέθηκε αντίγραφο ή σχέδιο στον φάκελλο των Α.Υ.Ε.

Στις 4 Αυγούστου ο Αλεξανδρόπουλος ενημερώνει με τηλεγράφημά του την Αθήνα¹³ για την απήχηση που είχε η απόφαση για τη ματαίωση της ανάλησης. Πρέπει να τονιστεί ότι στο τηλεγράφημα γίνεται αναφορά σε Ελληνικές ιατρικές αποστολές και μ' αυτόν τον τρόπο επιβεβαιώνεται αυτό που είναι και από αλλού γνωστό, ότι δηλαδή στο μεταξύ είχαν σταλεί και άλλες αποστολές γιατρών, που όμως η σύνθεσή τους μας είναι άγνωστη. Ακολουθεί το κείμενο του τηλεγραφήματος.

Αναφερόμενος εις υμέτερον τηλεγράφημα υπ. αριθ. 7826 λαμβάνω την τιμήν ν' ανακοινώσω υμίν ότι, λόγου συμπεσόντος εν συνομιλία μον μετά Πρωθυπουργού περὶ των εν Σερβίᾳ Ελληνικών ιατρικών αποστολών, είπον ότι Υ. Ε. διέταξε παραμονή αυτών. Πρωθυπουργός ηχαρίστησε θερμώς επί τούτω, προσθέσας ότι ίκουσε να γίνηται λόγος περὶ ανακλήσεως, τούτο όμως απεδόθη ενταύθα εις φαδιουργίας τρίτων.

Αλεξανδρόπουλος

Φαίνεται πως οι ελληνικές επιστρατευτικές κινήσεις² δημιούργησαν ερωτηματικά για την τύχη της ιατρικής αποστολής. Ο δεύτερος τη τάξει, μετά

τον Αλεξανδρόπουλο αξιωματούχος της Πρεσβείας, Πανουργιάς, υπογράφει τηλεγράφημα που φθάνει στην Αθήνα στις 17-9-1915, με το οποίο ζητά να ενημερωθεί τηλεγραφικά αν ημετέρα ιατρική αποστολή θα παραμείνη ή θα ανακληθή¹⁴. Ενδιαφέρον είναι το σχέδιο εγγράφου που στέλνει αυθημερόν το Υπουργείο Εξωτερικών προς το ομόλογό του των Στρατιωτικών, το οποίο χαρακτηρίζει λίαν επείγον¹⁵.

*Υπουργείον επί των Εξωτερικών
Προς
Υπουργείον Στρατιωτικών*

Λίαν επείγον

Έχομεν την τιμήν να φέρωμεν εις γνώσιν υμών ότι η εν Νύσσῃ Β. Πρεσβεία ζητεί να ειδοποιηθή επειγόντως αν η εν Σερβίᾳ ημετέρα ιατρική αποστολή θα παραμείνη ή θα ανακληθή, καθόσον τινά των μελών αυτής είναι έφεδροι υγειονομικοί αξιωματικοί.

Όθεν παρακαλούμεν ίνα εναρεστούμενοι γνωρίστητε ημίν την επί του προκειμένου υμετέραν απόφασιν, λαμβάνοντες υπ' όψιν ότι εάν άνευ βλάβης της υγειονομικής υπηρεσίας τυγχάνη δυνατή η εν Σερβίᾳ παραμονή αποστολής, τούτο θέλει εναρεστήση Σερβικήν Κυβέρνησιν.

[υπογραφή δυσανάγνωστη]

*Διεξεπεραιώθη
τη 18η 7βρίου 1915
Αριθ. διεκπ. 12521*

Το τελευταίο μέρος του σχεδίου εγγράφου (λαμβάνοντες υπ' όψιν ... Σερβικήν Κυβέρνησιν) έχουν διαγραφεί. Πιθανότατα κρίθηκε ότι το Υπουργείο των Στρατιωτικών έπρεπε να μείνει ανεπηρέαστο να πάρει τις αποφάσεις του.

Φαίνεται όμως ότι το θέμα της ανάκλησης έγινε αφορμή και άλλων τηλεγραφημάτων της Πρεσβείας από τη Νύσσα, αφού στις 26-9-1915 ο Αλεξανδρόπουλος με νεότερο τηλεγράφημά του¹⁶ αναφέρει στο Υπουργείο Εξωτερικών:

Αρχηγός ημετέρας Ιατρικής Αποστολής, κύριος Σμπαρούνης, αναμένει διαταγήν εν σχέσει προς το υπ' αριθ. 1575 ημέτερον τηλεγράφημα.

Αλεξανδρόπουλος

Με τη σύμφωνη γνώμη του Υπουργείου Στρατιωτικών στις 5 Οκτωβρίου στέλνεται τηλεγραφική οδηγία στην Πρεσβεία, που είναι ακόμη στη Νύσ-

σα, ότι η ημετέρα εν Σερβίᾳ ιατρική αποστολή δύναται να παραμείνη μη υφισταμένης επί του παρόντος ανάγκης παρουσίας των απαρτιζόντων αυτήν υγειονομικών αξιωματικών εν τη ημετέρα υπηρεσία.¹⁷ Η απόφαση ανακοινώνεται στη Σερβική Πρεσβεία, που στις 6-10-1915 είχε διαβιβάσει αίτημα του Υπουργείου Πολέμου της χώρας της, ώστε οι Έλληνες γιατροί να συνεχίσουν να προσφέρουν τις υπηρεσίες τους στον σερβικό στρατό¹⁸. Για την απόφαση αυτή εκφράστηκαν θερμές ευχαριστίες από τη Σερβική Κυβέρνηση (που μαζί με τις πρεσβείες είχε μεταφερθεί στο Τσατσάκ) προς τον Αλεξανδρόπουλο, ο οποίος με τη σειρά του ενημερώνει σχετικά το υπουργείο¹⁹.

Η δυσμενής εξέλιξη του πολέμου για τους Σέρβους και η κατάληψη πολλών εδαφών από τα Αυστρογερμανικά στρατεύματα² δημιουργεί προβλήματα στην επίσημον ελληνικήν ιατρικήν αποστολήν, που βρίσκεται στη Σερβία. Τα επισημαίνει ο Αλεξανδρόπουλος, ο οποίος ζητά στις 16-10-1915 σχετικές οδηγίες και προτείνει τηλεγραφικά τρόπο αντιμετώπισή τους²⁰.

Επειδή, ως τηλεγράφησα ήδη Υμίν, διάφορα διαμερίσματα Σερβίας εκκενούμενα ή μη υπό Σερβικών αρχών καταλαμβάνονται υπό τον εχθρού, ίνα μη περιέλθη εις γνώσιν αυτού ότι ευρίσκεται εν Σερβίᾳ επίσημος ιατρική αποστολή αποσταλείσα υπό της ελληνικής κυβερνήσεως, προεκρίθη ίνα, αν μέλη της αποστολής ταύτης δεν προφθάνουν αναχωρήσωσιν ακολουθούντα Σερβικάς αρχάς και συλληφθώσιν υπό τον εχθρού, είπωσιν αυτώρευτώμενα ότι είναι μέλη του Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού. Αν εγκίνετε τούτο παρακαλώ ειδοποιηθή αυτόθι Ερυθρός Σταυρός και μοι τηλεγραφήστε επειγόντως ...

Αλεξανδρόπουλος

Στις 20-10-1915 το Υπουργείο των Στρατιωτικών στέλνει σημείωμα (χωρίς αριθμό πρωτοκόλλου) στο Υπουργείο Εξωτερικών, που περιέχει κείμενο τηλεγραφήματος²¹, το οποίο πρέπει να σταλεί στην Ελληνική Πρεσβεία, όπου κι αν αυτή βρίσκεται. Στο κείμενο αναφέρεται ότι επί τηλεγραφήματος Υμών σχετικώς προς τους εν τω Σερβικώ Στρατώ Έλληνας ιατρούς, ο Ερυθρός Σταυρός εγκρίνει πρότασιν Υμών.

Εν τω μεταξύ στις 3-10-1915 ο αρχηγός της ιατρικής αποστολής, υπίατρος Σμπαρούνης, και ο Φωτιάδης υποβάλλουν αιτήσεις μέσω της Πρεσβείας στη Νύσσα για να ανακληθούν στην Ελλάδα²². Οι αιτήσεις τους διαβιβάζονται από το

Υπουργείο Εξωτερικών στο αντίστοιχο των Στρατιωτικών²³. Τις ίδιες ημέρες, το τελευταίο, που δεχόταν την μεγίστην ανησυχίαν του συγγενεικού περιβάλλοντος των γιατρών που υπηρετούσαν στην Σερβία μετά τα τελευταία εκεί πολεμικά γεγονότα, απευθύνει έγγραφο στο Υπουργείο Εξωτερικών ζητώντας πληροφορίες γι' αυτούς²⁴. Το Υπουργείο, μετά πάροδο είναι σημερών, κατά τη διάρκεια των οποίων πιθανότατα αναζητούσε επικοινωνία με τους διπλωματικούς υπάλληλους στη Σερβία, στέλλει τηλεγράφημα απευθυνόμενο στη Chargé d' Affaires de Grèce en Serbie, όπου σημειώνεται ως διεύθυνση à Scutari d' Albanie, και ζητά πάσαν πληροφορίαν γη θέλατε αρχισθή σχετικώς με την ενεστώσαν διαμονήν και την υγείαν των μελών της εν Σερβία Ελληνικής Ιατρικής Αποστολής υπό την διεύθυνσιν στρατιωτικού ιατρού N. Σμπαρούνη²⁵. Εν τω μεταξύ από την Κεττίγη, όπου βρίσκεται ελληνική προξενική υπηρεσία υπό τον Πανουργιά, στέλνεται τηλεγράφημα στο Υπουργείο στις 19-11-1915²⁶, το οποίο πληροφορεί για την άφιξη του γιατρού της αποστολής, Βέη, στην πόλη και την πρόθεσή του να επιστρέψει στην Ελλάδα.

Όπως σημειώθηκε και προηγουμένως, εκτός από τους γιατρούς της αποστολής υπό τον Σμπαρούνη, και άλλοι Έλληνες γιατροί υπηρετούσαν στα σερβικά στρατιωτικά νοσοκομεία και σε μονάδες του σερβικού στρατού με ιδιωτικές συμφωνίες, όπως ο γιατρός Μαρσέλλος, που ήδη αναφέρθηκε. Φαίνεται μάλιστα πως ακολούθησαν και άλλες αποστολές γιατρών εξαιτίας της ευαισθητοποίησης της κοινής γνώμης, που πίεζε και τότε και αργότερα για βοήθεια στη δοκιμαζόμενη Σερβία²⁷. Στις 28 Φεβρουαρίου 1915 η Ιατρική Εταιρεία Αθηνών συζητεί το θέμα των ιατρικών αποστολών στη Σερβία. Σύμφωνα με το ανέκδοτο κείμενο της συζήτησης, ο Βλαδύμηρος Μπένσης, μέλος της Εταιρείας, προτείνει να ληφθεί μέριμνα όπως εις τας εις Σερβίαν αποστολάς Ελλήνων ιατρών περιλαμβάνονται ιατροί περιωπής, κεκτημένοι πολυετή πείραν και ανωτέραν επιστημονικήν μόρφωσιν, τούτο δε διά το γόντρον της ελληνικής ιατρικής επιστήμης. Ο πρόεδρος της Εταιρείας, Κ. Μελισσινός, παίρνει τον λόγο για το ίδιο θέμα και ανακοινώνει ότι τη ίδια φροντίδα κατήρτισε σωματείον ιατρών εκ της ελευθέρας και δούλης Ελλάδος αποτελούμενον δε εξ ιατρών λίαν πεπειραμένων εξασκησάντων επί δεκαπέντε και είκοσι έτη το επάγγελμα. Το σωματείον τούτο πρόσκειται κατ' αυτάς να απέλθη εις Σερβίαν²⁸. Πολλά από τα ονόμα-

τα γιατρών, που είναι γνωστό ότι υπηρέτησαν στη Σερβία, ανήκουν στις αποστολές αυτές, μερικές από τις οποίες ίσως ήταν στρατιωτικές, χωρίς αυτό να μπορεί να βεβαιωθεί.

Μερικούς μήνες αργότερα (στις 16-5-1915) η Ιατρική Εταιρεία, ύστερα από σχετική πρόταση που δεν γνωρίζουμε από ποιον υποβλήθηκε, κάνει δεκτό ως τακτικό εταίρο της τον N. Σμπαρούνη, που βρίσκεται ακόμη στη Σερβία επικεφαλής της στρατιωτικής ιατρικής αποστολής²⁹. Πρόσκειται φυσικά για διάκριση που του απονέμεται για το ρόλο του στη γειτονική χώρα, η απήχηση του οποίου ευαισθητοποίησε και τους γιατρούς της πρωτεύουσας.

Φαίνεται ότι όλο το διάστημα των τελευταίων μηνών του 1915 ο N. Σμπαρούνης υπηρετούσε σε περιοχή που, μετά τη φαγδαία υποχώρηση του σερβικού στρατού, πέρασε στον έλεγχο των Αυστριακών². Στις 4-12-1915 βρίσκεται στο Βρίνιτσι της Κεντρικής Σερβίας, όπου έχουν συγκεντρωθεί και άλλοι Έλληνες γιατροί. Οι γιατροί αυτοί έφεραν τις κονκάρδες του Ερυθρού Σταυρού στην πολιτική αμφίεσή τους, όπως φαίνεται σε φωτογραφία που περισώθηκε¹. Ο Σμπαρούνης, γνωστός εκεί με το ψευδώνυμο Τρίκορφος με το οποίο κινείται στο χώρο της Αυστρίας, καταφεύγει λίγες μέρες αργότερα στην Ελληνική Πρεσβεία της Βιέννης και ζητά να διαβιβαστεί τηλεγραφικά αίτημά του να ταξιδέψει στη Γαλλία. Ο πρεσβευτής Γρυπάρης το τηλεγραφεί στο Υπουργείο στις 23-12-1915³⁰.

Ανακοινώσατε παρακαλώ Υπουργείον Στρατιωτικών κατωτέρω τηλεγράφημα αρχηγού της εις Σερβίαν αποστολής Ερυθρού Σταυρού περί ης το χθεσινόν τηλεγράφημά μουν υπ. αρ. 2271 “Παρακαλώ μοι επιτραπή μεταβώ εις Γαλλίαν και παραμείνω εκεί ένα μήνα προς μελέτην ζητημάτων χειρουργικών πολέμουν και υγειονομικής οργανώσεως. Παρακαλώ διατάξατε. Τρίκορφος.”

Γρυπάρης

Στις 31-12-1915 η πρεσβεία επανέρχεται με νεότερο τηλεγράφημα ζητώντας απάντηση στο αίτημα του Σμπαρούνη³¹. Πιθανότατα ο φιλελευθέρων αντιλήψεων Σμπαρούνης θέλει να βρεθεί στη Γαλλία, ίσως μυημένος στις κινήσεις που στο μεταξύ γίνονται στην Ελλάδα, με σκοπό την έξοδό της από την ουδετερότητα στο πλευρό των Αγγλογάλλων. Όμως το Υπουργείο Στρατιωτικών έχει κιόλας απαντήσει από τις 29 Δεκεμβρίου ότι δεν εγκρίνεται η μετάβασή του στη Γαλλία και η εν Βιέννη Ελληνική Βασιλική Πρεσβεία να διατάξει όπως

επανέλθη τάχιστα ενταύθα.³² Το υπουργείο με τη-λεγόμενη την στις 2-1-1916 διαβιβάζει τη διατα-γή στην Πρεσβεία³³. Όπως είναι γνωστό, ο Συμπα-ρούνης μετά από αυτή τη διαταγή επέστρεψε στην Ελλάδα και τοποθετήθηκε σε υπηρεσία στη Θεσ-σαλονίκη³⁴.

Θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι, με την επι-στροφή του Συμπαρούνη στην Ελλάδα, κλείνει το κεφάλαιο της παρουσίας των Ελλήνων γιατρών στο σερβικό στρατό. Όμως υπάρχει κάποια συνέ-χεια, με βάση έγγραφα του φακέλου του Υπουρ-γείου των Εξωτερικών αλλά και δημοσιεύματα ε-φημερίδων της Θεσσαλονίκης³⁵. Διαφωτιστικό για την όλη δράση τους εκεί είναι έγγραφο του Υ-πουργείου των Εξωτερικών, που απευθύνεται στην Διεύθυνση Β' της Επιτελικής Υπηρεσίας Στρα-τού³⁶. Γράφηκε στις 26-5-1916 σε απάντηση εγγρά-φου της τελευταίας, που ζητούσε πληροφορίες για το γιατρό Δανιήλ Σιακή, που είχε υπηρετήσει στη Σερβία πιθανόν ως ένας από τους γιατρούς της Κυβερνητικής Αποστολής χωρίς να αποκλείεται όμως και η εκεί εθελοντική παρουσία του. Το έγ-γραφο είναι το εκτενέστερο κείμενο που γνωρί-ζουμε για την ελληνική ιατρική παρουσία στη Σερ-βία και παρατίθεται ολόκληρο.

Επιτελική Υπηρεσία Στρατού (Διεύθυνση Β')

Απαντώντες εις το από 18 τρέχοντος υπ. αρ. 2878 υμέτερον έγγραφον, έχομεν την τιμήν να γνω-ρίσωμεν υμίν ότι αδυνατούμε να παρασχώμεν ημίν την αιτουμένην πληροφορίαν, καθ' όσον δεν υπάρ-χει ημίν κατάλογος των ονομάτων των παρά τη Σερβική Κυβερνήσει υπηρετησάντων Ελλήνων ια-τρών.

Εν τούτοις, κατά πληροφορίας χορηγηθείσας η-μίν υπό τον παρά τω Υπουργείω υπηρετούντος Γραμματέως της εν Σερβία Βασ. Πρεσβείας, ο ιατρός Δανιήλ Σακκής από των πρώτων ημερών της εκρήξε-ως του Ευρωπαϊκού πολέμου μεταβάς εις Νόσσαν ανέλαβεν υπηρεσίαν παρά τω Σερβικώ Στρατώ, παρ' α διετέλεσεν καθ' όλον το διάστημα, εργασθείς εν τοις νοσοκομείοις Βραγούγεβατς και Νόσσης με-τά πολλού ξήλου και λίαν ενδοκύμως, τιμήσας την ελ-ληνικήν επιστήμην εν τη αλλοδαπή, εφ' α και επα-νειλημμένως εξεφράσθησαν τη Β. Πρεσβεία αι ευχα-ριστία και η εναρέσκεια των αρχιάτρουν αρχιτρού της Σερβικής υγειονομικής υπηρεσίας.

Αμα τη κηρύξει της ημετέρας εκστρατείας ο ιατρός Σακκής εμφανισθείς ενώπιον της Β. Πρε-σβείας εφωδιάσθη με φύλλον πορείας όπως κατέλ-θη εις Ελλάδα προς εκτέλεσιν της στρατιωτικής αν-τού υπηρεσίας.

Η μη έγκαιρος προσέλευσίς του, κατά τον δό-ντα ημίν τας πληροφορίας ταύτας Γραμματέα της Β. Πρεσβείας, οφείλεται εις την εκ των αθρόως ε-πελθόντων γεγονότων πλήρη, κατ' αρχάς ένεκα των στρατιωτικών μεταφορών και μετακινήσεων, ανω-μαλίαν των συγκοινωνιών, την εντελή δε βραδύτε-ρον αυτών διακοπήν ώς και της προελάσεως των εχθρικών στρατευμάτων.

Μετά την υποχώρησιν του Σερβικού στρατού οι Έλληνες ιατροί οι τε της κυβερνητικής αποστολής υπό τον υπίατρον Συμπαρούνη Νικ. και οι δυνάμει ιδιωτικού συμβολαίου υπηρετούντες εν Σερβία, διε-τάχθησαν να παραμείνωσι εν τοις νοσοκομείοις των εκκενούμενων πόλεων. Επειδή όμως πλείστοι τού-των είναι έφεδροι ιατροί ή άλλως υπείχον στρατιω-τικάς υποχρεώσεις εν Ελλάδι, ενεργεία της Β. Πρε-σβείας, εδρευούσης τότε εν Τσατσάκ, το Σερβικόν Γεν. Στρατηγείον διέταξεν ίνα οι Έλληνες ιατροί παρακολουθήσωσι τον υποχρωδούντα στρατόν.

Ούτω πάντες οι εν Νόσση και τινες εν άλλαις πόλεσι ευρισκόμενοι ημέτεροι ιατροί, οίτινες κα-τορθώθη να ειδοποιηθώσι εγκαίρως, υποχώρησαν εις Κράλιεβον και Βεργιάτσκα-Μπάνια, όπου και συνελήφθησαν υπό τον προελάσαντος αντσιακού στρατού. Μεταξύ των καταφυγόντων και συλλη-φθέντων εν Βεργιάτσκα-Μπάνια ην και ο ιατρός Δ. Σακκής όστις, αφού εξηναγκάσθη υπό των αντσι-ακών αρχών να παραμείνη εν Σερβία και υπηρετή-ση εν τοις νοσοκομείοις, ως εξάγεται εκ σχετικής διαταγής των αρχών τούτων υποβληθείσης ημίν δι' αιτήσεως του εν λόγω ιατρού άμα τη εν Ελλάδι αφί-ξει τον τη 18 Ιανουαρίου 1916, κατόρθωσε τυχών τέλος της απαιτούμενης αδείας ν' αναχωρήση εκ Σερβίας και αφιχθή ενταύθα μετά μακρόν και λίαν περιπτειώδες ταξείδιον.

Ο Υπουργός

και α.α. ο Γεν. Διευθυντής
[μονογραφή δυανάγνωστη]

Διεξεπεραιώθη

τη 31-5-1916

Αριθ. διεκπ. 4836

Σημαντική είναι η παρουσία και άλλων Ελλή-νων γιατρών στο σερβικό στρατό που πρόσφεραν τις υπηρεσίες τους εθελοντικά ή μισθοδοτούμενοι. Με την κατάρρευση του Σερβικού μετώπου, το φθινόπωρο του 1915², κάποιοι από αυτούς επέ-στρεψαν στην Ελλάδα. Μερικών τα ονόματα είναι γνωστά γιατί δημοσιεύτηκαν στις εφημερίδες. Πρόκειται για τους Τ. Βαλούλη, Ι. Κουσκούτη, Ο. Βαλέζια, Π. Χρήστου, Ι. Μαρσέλλο³⁷, Γ. Καλαμά-

ρα, Συκιώτη,³⁸ Α. Ορφανίδη, Π. Χατζηπέτρο, Ν. Νικολαϊδη, Α. Βαγιάτη, Π. Δρακόπουλο, Μ. Μαβίδη¹. Δεν είναι γνωστό αν επέστρεψε ο Αλέκος Συγγελάκης, που ήταν, πριν από την κατάρρευση, διευθυντής του νοσοκομείου της Πρισδένης.³⁷ Για τέσσερεις άλλους, τους γιατρούς Κ. Τακάκη, Γ. Βαλαβάνη, Α. Ακριβιάδη και Δ. Σιακή (Σακκής, γράφεται σε μερικά έγγραφα) γνωρίζουμε περισσότερα. Δύο από αυτούς, οι Τακάκης και Βαλαβάνης βρίσκονταν στις 4-12-1915 μαζί με τον Σμαραρούνη στο Βρίνιτσι¹. Το έγγραφο της Ελληνικής Πρεσβείας της Βιέννης τον Σεπτέμβριο του 1916³⁹ εκθέτει τα σχετικά με αυτούς γεγονότα.

Δι' αναφοράς των από 18 Δεκεμβρίου 1915, περιελθούσης της Πρεσβεία τη 11 Ιανουαρίου 1916, οι Έλληνες ιατροί Κωνσταντίνος Τακάκης, Γεώργιος Βαλαβάνης, Αθανάσιος Ακριβιάδης και Δανιήλ Σακκής, υπηρετήσαντες εν στρατιωτικώ νοσοκομείω της Σερβίας, και μετά την κατάληψη αυτής εξακολουθήσαντες εργαζόμενοι εν τοις νοσοκομείοις, περιελθούσιν υπό την αυστριακή διοίκησην, από της 28/10 Νοεμβρίου μέχρι της 8/21 Δεκεμβρίου 1915, εξήτησαν ίνα παρέμβω παρά τη Αυστριακή Κυβερνήσει προς αποζημιώσιν αυτών. Επί τη αιτήσει ταύτη, προέβην προφορικώς τε και εγγράφως εις την ενδεδειγμένην ενέργειαν, προς ην, εν τω μεταξύ, έλαβον από 19 Ιανουαρίου 1916 υπ. αριθ. 505 επισημειωτικόν έγγραφον του Β. Υπουργείου επί αιτήσεως του κ. Δ. Σακκή, το υπ' αριθ. 3500 από 13 Φεβρουαρίου 1916 επισημειωτικόν έγγραφον επί αιτήσεως του κ. Τακάκη, και τελευταίον το υπ' αριθ. 5346 εμπ.

Επί τοις επανειλημμένοις διαβήμασι της Β. Πρεσβείας, ελήφθη υπ' αριθ. 97615/8 από 16/29 Σεπτεμβρίου ομιλική διακοίνωσις του Κ. Β. Υπουργείου των Εξωτερικών, καθ' ην (συνάπτω αντίγραφον) εις έκαστον των εν λόγῳ τεσσάρων ιατρών θέλει καταβληθεί υπό της κυβερνήσεως ποσόν είκοσι κιορδωνών καθ' ημέραν, ήτοι εν όλω κιορ. 840. Ενθύς ως μοι περιέλθη το ως άνω ποσόν (εν όλω διά τους τέσσαρας 3360. κιορ) θέλω αποστείλη προς το Β. Υπουργείον διά την περαιτέρω ενέργειαν.

Ευπειθέστατος Γρυπάρης

Μετά την κατάρρευση του σερβικού μετώπου η Ελληνική Κυβέρνηση τους αναζήτησε μέσω των Αστυνομικών Υπηρεσιών Καταδιώξεως⁴⁰. Μπόρεσε όμως να εντοπίσει μόνον τον Α. Ακριβιάδη

στην Αθήνα, όπως επίσης να πληροφορήσει το Υπουργείο Εξωτερικών ότι οι Τακάκης και Σιακή διέμεναν στη Θεσσαλονίκη, ενώ ο Βαλαβάνης στην Κορήτη⁴¹. Δεν υπάρχει έγγραφο που να βεβαιώνει αν έλαβαν τελικά την αυστριακή αποζημιώση για τις υπηρεσίες τους στο υπό κατοχή σερβικό έδαφος.

Το 1916 παύει η ελληνική ιατρική παρουσία στη Σερβία με επίσημη κρατική αποστολή. Κάποιοι ίσως επέστρεψαν εκεί με τις ανασυγκροτημένες σερβικές μιονάδες την ίδια χρονιά². Όμως συγκεκριμένες πληροφορίες για κάτι τέτοιο δεν υπάρχουν.

Οι συνθήκες ήταν τέτοιες που δεν έχουν περισσωθεί λεπτομέρειες για τη στάθμη των ιατρικών υπηρεσιών που πρόσφεραν όλοι αυτοί οι Έλληνες γιατροί στα νοσοκομεία και στις στρατιωτικές μονάδες της Σερβίας. Μπορούμε όμως να συμπεράνουμε, από το πάγιο αίτημα των Σέρβων αξιωματούχων για παράταση της παραμονής τους, πως ήταν αξιόλογες και οπωδήποτε απαραίτητες στις τραγικές ώρες που ζούσε η γειτονική χώρα.

ABSTRACT

Panayotidou I. The military medical mission sent by Greece to Serbia (1914). Hell Iatr 2001, 67: 199-206.

In this publication the mission, the activity and the adventures of Greek military physicians, who were sent into Serbia after the outbreak of the First World War, is presented. Their leader was the military physician Nicolaos Sbarounis-Trikorphos. The publication is based on unpublished data from the Greek Foreign Ministry Archives. The conditions and reasons for the decision of this mission as well as its composition are reported. The names of participating doctors are listed and their role described. Furthermore, names of other Greek doctors practicing medicine in this area are also included. In conclusion, the favorable acceptance of the mission by the Serbian government and the friendly relations of the two nations are outlined.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Σμπαρούνης Χ.Ν. Μνήμη Νικολάου Σμπαρούνη-Τρίκορφου, Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 1995: 323.
- [Ομηρίδης Σκυλίτσης Α.]. Ο Ελληνικός Στρατός κατά τον Πρώτον Παγκόσμιον Πόλεμον 1914-1918, Τόμος Α': "Η Ελλάς και ο πόλεμος εις τα Βαλκάνια", Αθήναι 1958, Έκδοσις Διευθύνσεως Ιστορίας Στρατού (Ανατύπωση ΤΥΕΣ 1987): 22-23, 34-36, 38-42, 52, 57, 74-

- 76, 95.
3. *Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός 1877-1927*, [Εν Αθήναις] 1927: 17.
 4. *A.Y.E.*, 1915/A19(2), Ιατρική Ελληνική Αποστολή εν Σερβίᾳ, έγγρ. 206738/30-9-1914, Υπουργείον Στρατιωτικών (ανέκδοτο).
 5. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. 13438/7-12-1915, Διαβιβαστικό αίτησης Ν. Μαρσέλου (ανέκδοτα).
 6. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε. Π. 12643/19-11-1915 (ανέκδοτο).
 7. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε. Π. 13234/4-12-1915 (ανέκδοτο).
 8. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. 85556/20-6-1915, Υπουργείον Στρατιωτικών και διαβιβαστικό 6662/25-6-1915, Υπουργείον Εξωτερικών προς Πρεσβείαν Βελιγραδίου (ανέκδοτο).
 9. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε.Π. 7213/8-7-1915 (ανέκδοτο).
 10. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε. Π. 7213/9-7-1915 προς Υπουργείον Στρατιωτικών (ανέκδοτο).
 11. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. 112983/17-9-1915, Υπουργείον Στρατιωτικών (ανέκδοτο).
 12. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε. Π. 7826/28-7-1915 (ανέκδοτο).
 13. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε. Π. 8258/4-8-1915 (ανέκδοτο).
 14. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε. Π. 10069/17-9-1915 (ανέκδοτο).
 15. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε. Π. 10069/17-9-1915 (ανέκδοτο).
 16. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε. Π. 10528/26-9-1915 (ανέκδοτο).
 17. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε. Π. 10834/5)18-10-1915 (ανέκδοτο).
 18. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. 561/6-10-1915 της Σερβικής Πρεσβείας στην Ελλάδα, σε γαλλική γλώσσα (ανέκδοτο).
 19. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε. Π. 11270/15-10-1915 (ανέκδοτο).
 20. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε. Π. 11322/16-10-1915 (ανέκδοτο).
 21. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., σχέδιο τηλεγραφήματος προς την Πρεσβεία στη Σερβία χωρίς ημερομηνία στο οποίο αναγράφεται: “Επί τηλεγραφήματος Υμών σχετικώς προς τους εν τω Σερβικώ Στρατώ Έλληνας ιατρούς ο Ερυθρός Σταυρός εγκρίνει πρότασιν Υμών” (ανέκδοτο).
 22. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε. Π. 1726/3-10-1915 (ανέκδοτο).
 23. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε. Π. 11559/24-10-1915 (ανέκδοτο).
 24. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε. Π. 162028/28-10-1915
- Υπουργείου Στρατιωτικών (ανέκδοτο).
25. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε. Π. 11991/18-11-1915 (ανέκδοτο).
 26. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε. Π. 12643/19-11-1915 (ανέκδοτο).
 27. *Πατρίς* (Εφημερίδα Αθηνών), “Εκκλησις Ελληνίδος υπέρ των Σέρβων”, φ. 7814/30-9-1915.
 28. *Πρακτικά της εν Αθήναις Ιατρικής Εταιρείας*, από 18-1-1914 ώς 14-11-1915 (ανέκδοτα): 104, βλέπε και Γεράσιμος *A. Ρηγάτος*, Η ιστορία της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών 1835-1985, έκδοση Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών, Αθήνα 1985: 64.
 29. *Πρακτικά της εν Αθήναις Ιατρικής Εταιρείας*, από 18-1-1914 ώς 14-11-1915 (ανέκδοτα): 272.
 30. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε. Π. 14029/23-12-1915 (ανέκδοτο).
 31. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε. Π. 14309/31-12-1915 (ανέκδοτο).
 32. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. 191545/29-12-1915, Υπουργείον Στρατιωτικών (ανέκδοτο).
 33. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε. Π. 14318/2-1-1916 (ανέκδοτο).
 34. Θεοδοσόπουλος *K.*, “Νικόλαος Σμπαρούνης-Τρίκωρφος 1888-1966. Αφιέρωμα στο μεγάλο μου Δάσκαλο”, *X.N. Σμπαρούνη*, Μνήμη Νικολάου Σμπαρούνη-Τρίκωρφου:, Θεσσαλονίκη University Studio Press, 1995: 241.
 35. *Νέα Αλήθεια και Μακεδονία* (Εφημερίδες Θεσσαλονίκης)
 36. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε. Π. 5346/26-5-1916 (ανέκδοτο).
 37. *Νέα Αλήθεια*, φ. 3109/25-1-1916.
 38. *Μακεδονία*, φ. 1429/28-11-1915.
 39. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. 1970/22-9-1916, της εν Βιέννη Β. Πρεσβείας (ανέκδοτο).
 40. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. Ε. Π. 2182/8-11-1916 (ανέκδοτο).
 41. *A.Y.E.*, 1915/ ο.π., έγγρ. 236/28-12-1916, της Υπηρεσίας Καταδιώξεως προς την Αστυνομική Διεύθυνσιν Αθηνών (ανέκδοτο).
- Αλληλογραφία:*
- Ιοκάστη Ε. Παναγιωτίδου
Πυρσινέλλα 12
453 32, Ιωάννινα
- Corresponding author:*
- Iocasti E. Panayotidou
12, Pirsinella Str.
453 32, Ioannina
Greece