

Ελληνική Ιατρική

Τόμος 73 • Τεύχος 1
Ιανουάριος – Μάρτιος 2007

Περιεχόμενα

<i>Ενημερωτικά άρθρα</i>	7	Ανοσοσφαιρινοί υποδοχείς φόνευσης και κύτταρα φυσικοί φονείς: κλινικές προοπτικές <i>Γ.Χ. Κοκαράκη, Μ.Α. Δανηλίδης</i>
	17	Ενδείξεις εγχειρητικής θεραπείας στις παθήσεις του θυρεοειδούς – τεχνική της θυρεοειδεκτομής <i>Ι.Μ. Ντοκμετζιόγλου</i>
	31	Επιδημιολογική προσέγγιση των προβλημάτων υγείας των ηλικιωμένων: από το νόσημα στη λειτουργική αξιολόγηση <i>Εν. Γιαννακόπουλος, Α. Μπένος</i>
<i>Ερευνητικές εργασίες</i>	40	Διείσδυση της λινεζολίδης στο οστό του στέρνου ασθενών κατά την διάρκεια αορτοστεφανιαίας παράκαμψης μετά από μια ενδοφλέβια δόση 600 mg <i>Σ. Μεταλλίδης, Ε. Κουμεντάκη, Ι. Νικολαΐδης, Γ. Λαζαράκη, Α. Τσώνα, Π. Κολλάρας, Π. Νικολαΐδης</i>
	45	Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet σε ασθενείς από τη Β. Ελλάδα. Ο ρόλος της ανοσογενετικής επιβάρυνσης (HLA-B51) στην έκφραση και εξέλιξη της νόσου <i>Π. Μπούρα, Κ. Τσέλιος, Σ. Κάμαλη, Π. Σκένδρος, Α. Σαραντόπουλος, Φ. Τοπούζης, Μ. Ραπτοπούλου-Γιγή</i>
	54	Η σχέση της ύδρευσης – αποχέτευσης με τις υδατογενείς λοιμώξεις στη Β. Ελλάδα (1961-2001) <i>Ν. Παπαδάκης, Π. Γεωργιανός, Μ. Βλάχου, Ι. Κύργιος, Δ. Ανδριανάκη, Δ. Λαθούρης</i>
	60	Νευροβρουκέλλωση: περιγραφή δέκα περιπτώσεων <i>Φ. Καμάρια, Ε. Σιδόπουλος, Δ. Κολοκοτρώνη, Α. Κανσουζίδου</i>
<i>Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις</i>	65	Οξεία δηλητηρίαση από ισονιαζίδη <i>Σ. Σαββατιανός, Μ. Φλωρεντίν, Κ. Κοντοτάσιος, Α. Σκαπέρδας, Α. Μαθιοπούλου, Β. Άθυρος, Α. Καραγιάννης</i>
	69	Ετερόπλευρη νεφρική αγγεσία και συνοδές ανωμαλίες: Ακτινολογικό εύρημα <i>Κ. Νάτσης, Ι. Τσιτουρίδης, Μ. Διδάγγελος, Τ. Τότλης, Χ. Παπαστεργίου, Π. Τσικάρας</i>
<i>Ειδικό άρθρο</i>	75	Το πνεύμα της Κλινικής Βαλτή: Τότε, τώρα και μετά <i>Χ. Μπουντούλας</i>
<i>Βιβλιοπαρουσίαση</i>	79	

Helliniki Iatriki

Volume 73 • No 1
January – March 2007

Contents

<i>Brief reviews</i>	7	Killer-cell immunoglobulin-like receptors and natural killer cells: Clinical perspectives <i>Kokaraki GX, Daniilidis M.</i>
	17	Indications for surgical treatment in thyroid diseases. Technique of thyroidectomy <i>Ntokmetzioglou JM.</i>
	31	Epidemiological approach to health problems in the elderly: from disease to functional evaluation <i>Giannakopoulos E, Benos A.</i>
<i>Investigative papers</i>	40	Penetration of Linezolid into sternal bone during cardiopulmonary by-pass after one dose of 600 mg IV <i>Metallidis S, Koumentaki E, Nikolaidis J, Lazaraki G, Tsona A, Kollaras P, Nikolaidis P.</i>
	45	Adamantiades-Behçet disease in patients from Northern Greece. The role of immunogenetic predisposition (HLA-B51) in disease expression and evolution <i>Boura P, Tselios K, Kamali S, Skendros P, Sarantopoulos A, Topouzis F, Raptopoulou-Gigi M.</i>
	54	Public water distribution and sewage systems and waterborne infectious diseases in N. Greece (1961-2001) <i>Papadakis N, Georgianos P, Vlachou M, Kirgios I, Andrianaki D, Lathouris D.</i>
	60	Neurobrucellosis: ten cases report <i>Kamaria F, Sidopoulos E, Kolokotroni D, Kansouzidou A.</i>
<i>Case report</i>	65	Acute isoniazid poisoning <i>Savvastianos S, Florentin M, Kontotasios K, Skaperdas A, Mathiopoulos L, Athyros V, Karagiannis A.</i>
	69	Unilateral renal agenesis and co-existing anomalies: A radiologic finding <i>Natsis K, Tsitouridis I, Didagelos M, Totlis T, Papastergiou Ch, Tsikaras P.</i>
<i>Special article</i>	75	The philosophy and the spirit of Valti's Medical Department: Past, present and future <i>Boudoulas H.</i>
<i>Book review</i>	79	

Ανοσοσφαιρινικοί υποδοχείς φόνευσης και κύτταρα φυσικοί φονείς: κλινικές προοπτικές

Γεωργία Χ. Κοκαράκη^{1,2}, Μιχαήλ Α. Δανιηλίδης¹

¹Α΄ Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

² Τομέας Γενετικής, Ανάπτυξης & Μοριακής Βιολογίας, Τμήμα Βιολογίας ΑΠΘ

Περίληψη. Οι ανοσοσφαιρινικοί υποδοχείς φόνευσης (Killer-cell Immunoglobulin-like Receptors, KIRs) είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες, μέλη ομάδας πολυμορφικών και πολυγονιδιακών ρυθμιστικών μορίων τα οποία κωδικοποιούνται από γονίδια του χρωμοσώματος 19. Οι KIRs εκφράζονται από τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα (Natural killers, NK) και συνδέτες τους είναι τα μόρια τάξης I του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC, HLA). Τα αποτελέσματα της σχετικής έρευνας κατά την τελευταία πενταετία δείχνουν ότι ορισμένοι συνδυασμοί τάξης I MHC μορίων και των διαφόρων τύπων KIR

επηρεάζουν την αντίσταση σε λοιμώξεις, την εμφάνιση και την πορεία νεοπλασματικών νοσημάτων, την προδιάθεση σε αυτοάνοσα νοσήματα, την εμφάνιση επιπλοκών της κύησης αλλά και την έκβαση της μεταμόσχευσης προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων. Συμπερασματικά, οι διάφοροι πολυμορφισμοί των KIR και οι συνδυασμοί τους με τα μόρια HLA τάξης I φαίνεται ότι αποτελούν σημαντικούς ανοσογενετικούς παράγοντες για την επιβίωση και την εξέλιξη του ανθρώπινου γένους επηρεάζοντας τόσο το σκέλος της φυσικής ανοσίας όσο και την ειδική ανοσιακή απάντηση.
Ελλην Ιατρ 2007, 73: 7 - 16.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στις αρχές της δεκαετίας του 1970, κατά την προσπάθεια ορισμένων ερευνητικών ομάδων να ερμηνεύσουν παρατηρήσεις σχετικά με την κυτταροτοξική λειτουργία λεμφοκυττάρων ενάντια σε κύτταρα-στόχους, περιγράφονται για πρώτη φορά τα κύτταρα φυσικοί φονείς (Natural Killer cells, NK)^{1,2}. Τα μορφολογικά τους χαρακτηριστικά οδήγησαν στην επικράτηση του όρου «**μεγάλα κοκκώδη λεμφοκύτταρα**» (large granular lymphocytes)³ και για αρκετά χρόνια η ύπαρξή τους αμφισβητήθηκε, μέχρι το τέλος της δεκαετίας του 1980, οπότε και έγινε γενικά αποδεκτή η ύπαρξή τους ως ενός ιδιαίτερου λεμφοκυτταρικού πληθυσμού με μοναδικά λειτουργικά, μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά⁴. Κατά τα τελευταία χρόνια, με τη βοήθεια των μονοκλωνικών αντισωμάτων, η κατηγορία αυτών των κυττάρων

χαρακτηρίστηκε από την παρουσία των δεικτών διαφοροποίησης CD16, CD56, CD57.

Τα NK κύτταρα αποτελούν δραστικά κύτταρα ικανά να φονεύσουν μεγάλη ποικιλία κυττάρων-στόχων, παρουσιάζουν δυνατότητες άμεσης αλληλεπίδρασης με άλλα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος, ενώ παράλληλα διαθέτουν ικανότητες επαγωγής ανοσοαπάντησεων με την παραγωγή συγκεκριμένων κυτταροκινών (IFN γ , GM-CSF, TNF- β) και χημειοκινών (MIP-1, RANTES, κ.ά.). Αντίθετα από τα T λεμφοκύτταρα, τα NK δρουν εναντίον κυττάρων μολυσμένων από ιούς ή ακόμη και εναντίον καρκινικών κυττάρων ανεξάρτητα από τον περιορισμό του MHC και χωρίς να έχει προηγηθεί φάση ευαισθητοποίησης. Κατά συνέπεια, ο ρόλος τους στις λοιμώξεις, στον καρκίνο, σε αυτοάνοσες διαταραχές, στην κύηση αλλά και σε άλλες καταστάσεις παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον και η κατανόηση των μηχανισμών δρά-

σης των υποδοχέων τους αποτελεί εξαιρετικά ενδιαφέρον αντικείμενο μελέτης με σημαντικές κλινικές προεκτάσεις.

Οι ανοσοσφαιρινικοί υποδοχείς φόνευσης (Killer-cell Immunoglobulin-like Receptors, KIRs) οι οποίοι ανήκουν στην ευρύτερη οικογένεια των υποδοχέων φόνευσης των NK κυττάρων (Natural Killer-cell Receptors, NKRs) και η αναγνώριση από αυτούς των ειδικών προσδετών τους, δηλαδή των MHC τάξης I μορίων στην επιφάνεια των κυττάρων-στόχων, αποτελούν τον κύριο ρυθμιστή της ενεργοποίησης ή μη των NK κυττάρων καθώς και της τελικής εμφάνισης της κυτταροτοξικής τους δράσης. Η αναγνώριση και η φόνευση των κυττάρων-στόχων από τα NK πραγματοποιείται μέσω «επαγωγικών» και «ανασταλτικών» υποδοχέων⁵.

Οι KIRs δεν ανευρίσκονται μόνο στα NK κύτταρα, αλλά και σε ορισμένα T λεμφοκύτταρα. Η διέγερση των KIRs του T λεμφοκυττάρου προκαλεί αναστολή της ενεργοποίησης του κυττάρου αυτού. Το γεγονός ότι οποιοσδήποτε τύπος KIR και ο TCR του ίδιου T λεμφοκυττάρου δεν είναι δυνατόν να δεσμεύσουν ταυτόχρονα το ίδιο HLA πεπτιδικό σύμπλεγμα, φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο για τον έλεγχο της δραστηριότητας των T λεμφοκυττάρων.

Η ανακάλυψη των KIRs έχει προσδώσει μια ακόμα λειτουργία στα ανθρώπινα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας τάξης I (HLA-A,B,C), ορισμένα από τα οποία μέσω της αλληλεπίδρασής τους με συγκεκριμένους ανασταλτικούς KIR ισότυπους προστατεύουν τα υγιή κύτταρα από ενδεχόμενη επίθεση των NK (Πίν. 1). Αντίθετα, ορισμένοι άλ-

λοι KIR ισότυποι μέσω της αλληλεπίδρασής τους με καθορισμένα HLA-A,B,C παρουσιάζουν επαγωγική δράση, ενεργοποιώντας τα NK κύτταρα να επιτεθούν στα κύτταρα στόχους. Κατά τον τρόπο αυτόν οι KIRs φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της ανοσιακής απάντησης, ερμηνεύοντας έτσι τις συσχετίσεις οι οποίες έχουν καταγραφεί μεταξύ ορισμένων γονιδίων KIR και της εμφάνισης αλλά και εξέλιξης ορισμένων νοσημάτων ή καταστάσεων, όπως η πρόοδος της HIV λοίμωξης, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα, η απόρριψη μοσχεύματος, οι καθ' ἑξιν αποβολές, η προεκλαμψία, κ.ά.

ΔΟΜΗ – ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Οι KIRs αποτελούν διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες, μέλη μιας ομάδας πολυμορφικών και πολυγονιδιακών ρυθμιστικών μορίων. Κωδικοποιούνται από γονίδια του χρωμοσώματος 19, στην περιοχή του συμπλέγματος των υποδοχέων λευκοκυττάρων (Leukocyte Receptor Complex, LRC) καταλαμβάνοντας την περιοχή 19q13.4, μήκους 100-200 Kb.

Τα γονίδια τα οποία κωδικοποιούν τους KIRs ποικίλουν σε μήκος, ανάλογα με τον αριθμό των εξονίων τα οποία περιέχουν, από 4 έως 16 Kb, ενώ κάθε γονίδιο είναι δυνατόν να περιέχει έως και 9 εξόνια. Σε όλα τα γονίδια, τα δύο πρώτα εξόνια (1 και 2) κωδικοποιούν την «οδηγό» (leader) περιοχή, το εξόνιο 6 την περιοχή του συνδέτη (linker), ενώ τα 3 τελευταία (εξόνια 7,8,9) κωδικοποιούν τη διαμεμβρανική (εξόνιο 7) και την κυτταροπλασματική

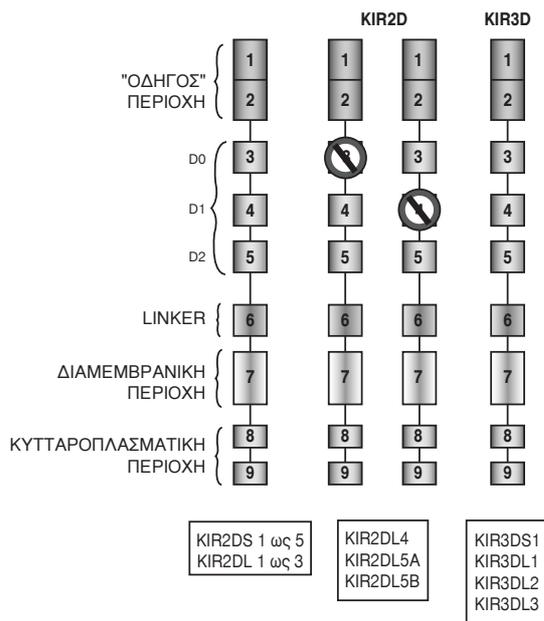
Πίνακας 1. Λειτουργίες και έκφραση των υποδοχέων των NK κυττάρων του ανθρώπου και οι αντίστοιχοι προσδέτες τους στα κύτταρα στόχους. Προσδέτες (ligands) για τους KIR2DL2 και KIR2DL3 αποτελούν τα HLA- Cw*1, Cw*3, Cw*7, Cw*8, HLA C της 1ης ομάδας τα οποία χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη σερίνης στη θέση 77 και ασπαραγίνης στη θέση 80. Αντίθετα, τα HLA-C της 2ης ομάδας περιλαμβάνουν τα Cw*2, Cw*4, Cw*5, Cw*6, Cw*15, χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη ασπαραγίνης στη θέση 77 και λυσίνης στη θέση 80 και αποτελούν τους προσδέτες (ligands) για τον KIR2DL1.

Υποδοχέας	Προσδέτης	Έκφραση σε	Λειτουργία
KIR2DL3	HLA-Cw 1 ^{ης} ομάδας (HLA-Cw1, 3, 7, 8)	Ηπατίτιδα C	Αναστολή
KIR3DL1	HLA-Bw4-80Ile	HIV λοίμωξη	Αναστολή
KIR2DL2 KIR2DL3	HLA-Cw 1 ^{ης} ομάδας (HLA-Cw1, 3, 7, 8)	Νεοπλασματικά νοσήματα	Αναστολή
KIR2DS1	HLA-Cw 2 ^{ης} ομάδας HLA-Cw2, 4, 5, 6	Ψωριασική αρθρίτιδα	Ενεργοποίηση
KIR2DS1	HLA- Cw 1 ^{ης} ομάδας	Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου I	Ενεργοποίηση
KIR2DS2	HLA-Cw 1 ^{ης} ομάδας HLA-Cw1, 3, 7, 8	Ρευματοειδή Αρθρίτιδα	Ενεργοποίηση

(εξόνια 8 και 9) περιοχή των υποδοχέων (Εικ. 1).

Η ονοματολογία των υποδοχέων αυτών, η οποία έχει προταθεί από το HGNC (HUGO Genome Nomenclature Committee), καθορίζεται με βάση τα δομικά και τα λειτουργικά τους χαρακτηριστικά, ενώ η ονοματολογία με βάση το σύστημα CD βασίζεται στη σειρά των γονιδίων στο χρωμόσωμα 19 (CD158α, CD158b κ.ά.) και μέχρι σήμερα δεν χρησιμοποιήθηκε ευρύτερα.

Από δομικής πλευράς, τα γονίδια των KIRs ταξινομούνται ανάλογα με τον αριθμό των εξωκυττάρων ανοσοσφαιρινικών περιοχών (Ig) σε δυο μεγάλες ομάδες: α) τα γονίδια KIR2D, με δυο εξωκυττάρους Ig περιοχές και β) τα KIR3D, με τρεις εξωκυττάρους Ig περιοχές. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες θεωρείται πλέον βέβαιο ότι οι υποδοχείς KIR3D αλληλεπιδρούν με τα HLA-A και HLA-B, ενώ οι υποδοχείς KIR2D αλληλεπιδρούν με τα HLA-C και τα HLA-G αντιγόνα ιστοσυμβατότητας. Οι δυο αυτές κύριες ομάδες (KIR2D, KIR3D) δια-



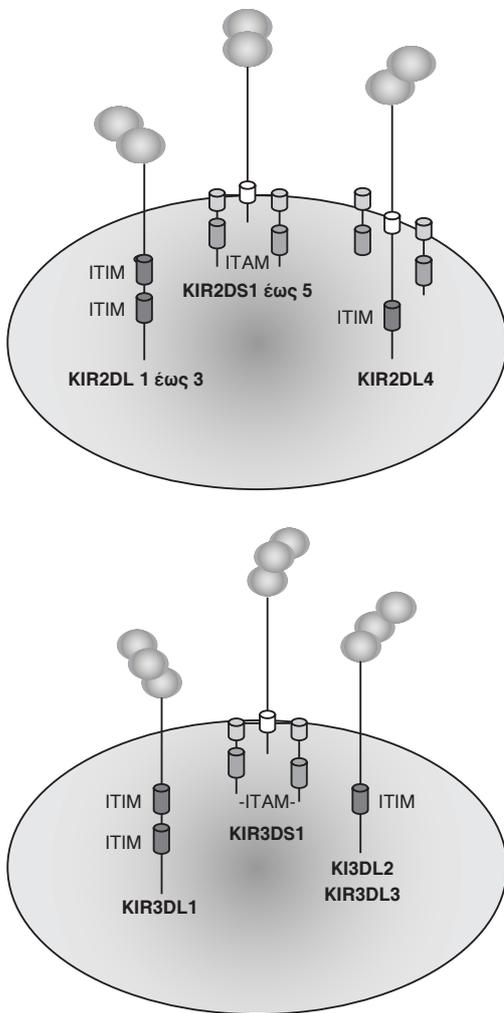
Εικ. 1. Σχηματική απεικόνιση της οργάνωσης των εξονίων των γονιδίων KIRs στην περιοχή 19q13.4 του χρωμοσώματος 19 τα οποία κωδικοποιούν τις κυτταροπλασματικές, διαμεμβρανικές και εξωκυττάρους περιοχές των KIRs. Η ακολουθία σήματος ή «οδηγός» (leader) κωδικοποιείται από τα εξόνια 1 και 2, το εξόνιο 3 κωδικοποιεί για την D0 ανοσοσφαιρινική περιοχή, το εξόνιο 4 για την D1 και το εξόνιο 5 για την D2 ανοσοσφαιρινική περιοχή. Η περιοχή του συνδέτη (linker) κωδικοποιείται από το εξόνιο 6, οι διαμεμβρανικές περιοχές από το εξόνιο 7 και τέλος η κυτταροπλασματική περιοχή κωδικοποιείται από τα δυο τελευταία εξόνια, 8 και 9.

κρίνονται με βάση τα λειτουργικά τους χαρακτηριστικά σε L (Long) τύπου, με επιμήκη κυτταροπλασματική ουρά και ανασταλτική ιδιότητα και σε S (Short) τύπου, με βραχεία κυτταροπλασματική ουρά και επαγωγική ιδιότητα.

Στον ισότυπο L περιέχονται δύο αλληλουχίες ITIMs (Immunoreceptor Tyrosine Based Inhibition Motifs) η φωσφορυλίωση των οποίων οδηγεί στη σύνθεση και στην ενεργοποίηση της τυροσινικής φωσφατάσης SHP1 (Src-homology domain-bearing tyrosine phosphatase) με συνέπεια την καταστολή της δράσης των πρωτεϊνών οι οποίες περιλαμβάνονται στον ενδοκυττάριο καταρράκτη ενεργοποίησης και με τελικό αποτέλεσμα την αναστολή της δράσης των NK κυττάρων. Μέχρι σήμερα έχουν γίνει γνωστά οκτώ ανασταλτικά KIR γονίδια, τα 2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5, 3DL1 3DL2 και 3DL3.

Στην κυτταροπλασματική περιοχή του ισότυπου S περιέχονται αμινοξέα τα οποία, αφού συνδεθούν με άλλα μόρια σχηματίζουν τις επαγωγικές αλληλουχίες ITAMs (immunoreceptor tyrosine based activation motifs), οι οποίες συνδέονται με μόρια DAP12 ικανά να μεταδίδουν επαγωγικά σήματα στα NK κύτταρα. Οι επαγωγικοί υποδοχείς διεγείρουν την κυτταροτοξικότητα των NK κυττάρων, αφού προηγουμένως συνδεθούν με ειδικούς προσδέτες στην επιφάνεια των κυττάρων-στόχων. Μέχρι σήμερα έχουν προσδιοριστεί έξι επαγωγικά KIR γονίδια, τα 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5 και 3DS1. Εξαιρέση αποτελεί το γονίδιο KIR2DL4, το οποίο περιέχοντας ένα υπόλειμμα αργινίνης στη διαμεμβρανική του περιοχή ξεχωρίζει συνδυάζοντας δράση τόσο ανασταλτικού όσο και επαγωγικού υποδοχέα KIR (Εικ. 2). Σημαντικότερη διαπίστωση, η οποία πρέπει να υπογραμμιστεί, αποτελεί το γεγονός ότι η διαδικασία ενεργοποίησης ελέγχεται από τους ανασταλτικούς υποδοχείς.

Στον ανθρώπινο πληθυσμό ο αριθμός των γονιδίων στους διάφορους απλότυπους ποικίλει από 7-12. Με βάση τα χαρακτηριστικά των γονιδίων μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί δυο είδη KIR απλότυπων, ο **απλότυπος Α** με σχετικά μικρό αριθμό γονιδίων και ένα μόνο επαγωγικό KIR γονίδιο και ο **απλότυπος Β** με μεγαλύτερο αριθμό γονιδίων και περισσότερα επαγωγικά KIR γονίδια. Υπάρχουν επίσης και δυο ψευδογονίδια, τα 2DP1 και 3DP1, καθώς και γονίδια με πολλαπλά αλληλόμορφα τα οποία περιέχονται και στους δυο απλότυπους (3DL3, 2DL3, 2DP1, 2DL1, 3DP1, 2DL4, 3DL1, 2DS4, 3DL2) και γονίδια τα οποία



Εικ. 2. Σχηματική απεικόνιση της δομής των 15 αναγνωρισμένων KIRs.

περιέχονται μόνο στον απλότυπο B (2DL2, 2DS2, 2DL5B, 2DS3, 3DS1, 2DL5A, 2DS5, 3DS1).

Από φυλογενετικής πλευράς, οι KIRs φαίνεται ότι έχουν εξελιχθεί σχετικά πρόσφατα, γεγονός το οποίο καθιστά αναγκαία τη διενέργεια μεγαλύτερου αριθμού μελετών ώστε να γίνει εφικτή η ολοκληρωμένη καταγραφή των διαφόρων γενοτύπων, να καθοριστούν τυχόν διαφορές στους απλότυπους των KIRs μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών και να διερευνηθεί το κατά πόσο επηρεάζεται από αυτούς η ευαισθησία σε διάφορα νοσήματα. Μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών οι οποίοι έχουν μελετηθεί μέχρι σήμερα έχουν προσδιοριστεί περισσότεροι από 100 πολυμορφισμοί KIR, ενώ από την ανάλυση διαχωρισμού προσδιορίστηκαν και αρκετοί άλλοι ευδιάκριτοι απλότυποι γονιδίων.

Η παρατηρούμενη αύξηση είτε μείωση της περιοχής KIR θεωρείται πως οφείλεται εν μέρει στο

φαινόμενο του «άνισου διασκελισμού». Συνέπεια τέτοιων μοριακών γενετικών φαινομένων αποτελεί ενδεχομένως η παραγωγή απλότυπων KIR με δύο ή περισσότερα αντίγραφα ενός γονιδίου στον ίδιο ενιαίο απλότυπο, αλλά και η αναδιοργάνωση της διάταξης γονιδίων. Ενδιαφέρον είναι επίσης το γεγονός ότι τα γονίδια 2DL5A και 2DL5B, ανευρίσκονται πολύ σπάνια στον ίδιο απλότυπο, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι το φαινόμενο είναι μάλλον αποτέλεσμα «μη-αμοιβαίου ανασυνδυασμού» (non-reciprocal recombination).

ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ KIRS

Για την τυποποίηση συγκεκριμένων γονιδίων KIR χρησιμοποιείται ευρύτατα η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης με συγκεκριμένες ακολουθίες εκκινήτων (PCR-SSP). Η τυποποίηση των KIRs είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί με βάση την τυποποίηση είτε συγκεκριμένων αλληλόμορφων γονιδίων, είτε συγκεκριμένου τόπου (locus). Η «τυποποίηση τόπου» ανιχνεύει μόνο την παρουσία ή την απουσία κάθε γονιδίου, παρέχοντας κατά συνέπεια ένα σχεδιάγραμμα του ρεπερτορίου των γονιδίων KIR τα οποία περιέχονται στο συγκεκριμένο άτομο, σε αντίθεση με την μοριακή τυποποίηση αλληλόμορφων γονιδίων KIR κατά την οποία πέρα από το ρεπερτόριο εντοπίζονται και τα συγκεκριμένα αλληλόμορφα κάθε ατόμου.

Η αρχική μέθοδος τυποποίησης βελτιώνεται συνεχώς με τη συνεργασία των διαφόρων ερευνητικών ομάδων και έχει πολύ πρόσφατα οδηγήσει στην επικύρωση της μοριακής τυποποίησης, έτσι ώστε να προσφέρονται ακόμη μεγαλύτερες δυνατότητες ανίχνευσης και καταγραφής και άλλων τόπων αλλά και νέων αλληλόμορφων γονιδίων^{6,7,8,9}.

KIRS ΚΑΙ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Λόγω της πολύ πρόσφατης και συνεχιζόμενης προσπάθειας καταγραφής των γονιδίων και των απλότυπων KIR ο αριθμός των μελετών για τις συσχετίσεις μεταξύ των γονιδίων τους και συγκεκριμένων ασθενειών είναι προς το παρόν περιορισμένος.

Όπως αναφέρθηκε, η δέσμευση των ανασταλτικών KIRs με συγκεκριμένα μόρια MHC τάξης I στην επιφάνεια των κυττάρων-στόχων εμποδίζει την κυτταροτοξικότητα των NK, ενώ η απουσία αυτών των συγκεκριμένων μορίων MHC οδηγεί στην ενεργοποίηση των NK κυττάρων και στην καταστροφή των κυττάρων-στόχων (Πίν. 1). Κατά συνέπεια, η συνεργική σχέση μεταξύ ορισμένων συν-

δυνασμών KIR και HLA τάξης I μορίων φαίνεται ότι αποτελεί τον καθοριστικό παράγοντα για τη ρύθμιση της δράσης των NK ενάντια στα διάφορα παθογόνα, αλλά και ενάντια σε κύτταρα τα οποία έχουν προσβληθεί από ιούς, είτε και σε κύτταρα με «μη φυσιολογική» ανάπτυξη. Μέχρι σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με πέντε κατηγορίες νοσημάτων, οι οποίες όπως φαίνεται σχετίζονται με τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των KIRs και των τάξης I HLA μορίων, δηλαδή με τις λοιμώξεις, τα αυτοάνοσα νοσήματα, τα νεοπλασματικά νοσήματα, τις μεταμοσχεύσεις οργάνων και την αναπαραγωγή.

α) Λοιμώξεις

Τα κύτταρα φυσικοί φονείς εμπλέκονται άμεσα στην άμυνα ενάντια σε ιογενείς λοιμώξεις, τόσο με μηχανισμούς κυτταροτοξικότητας, όσο και με την παραγωγή κυτταροκινών. Σύμφωνα με τις υπάρχουσες μελέτες θεωρείται βέβαιο ότι οι μειωμένες ανασταλτικές απαντήσεις, επάγοντας διεγερτικά σήματα για τα NK παρέχουν προστασία από τις ιογενείς λοιμώξεις.

Ηπατίτιδα C. Με βάση υπάρχοντα επιδημιολογικά στοιχεία, φαίνεται ότι η έκβαση της λοίμωξης από HCV είναι δυνατόν να επηρεαστεί σε σημαντικό βαθμό από την απουσία, είτε την παρουσία ορισμένων τύπων κατασταλτικών και επαγωγικών υποδοχέων των NK κυττάρων, καθώς και συγχευμένων HLA-C μορίων.

Ενδιαφέρον πρότυπο έρευνας αποτέλεσε πρόσφατα ομάδα ασθενών οι οποίοι εμφάνισαν αυτόματη και σχετικά ταχεία αρνητικοποίηση. Από τη μελέτη μεγάλου αριθμού Καυκάσιων και Αφροαμερικανών ασθενών αυτής της κατηγορίας, συγκριτικά με εκείνους οι οποίοι είχαν περιπέσει σε χρονιότητα, διαπιστώθηκε ότι η ομοζυγωτία του ανασταλτικού KIR2DL3 των NK κυττάρων αλλά και του προσδέτη τους, του HLA-C της 1^{ης} ομάδας, (Πίν. 1) προσφέρει σημαντικά περισσότερες πιθανότητες αποφυγής της χρονιότητας από την HCV λοίμωξη συγκριτικά με οποιονδήποτε άλλο συνδυασμό γονιδίων KIR/HLA-C από την 2^η ομάδα.

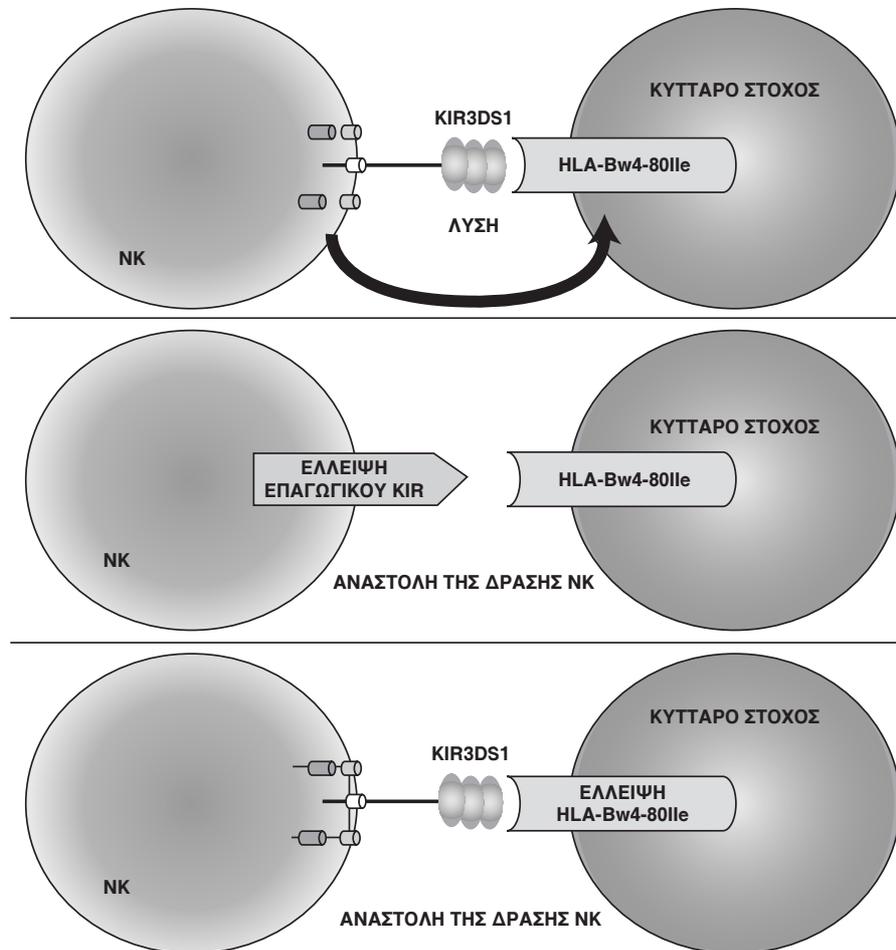
Αυτό συμβαίνει διότι η ομοζυγωτία των HLA-C της 1^{ης} ομάδας συνεπάγεται με την απουσία των HLA-C της 2^{ης} ομάδας μορίων, το οποίο είναι προσδέτης για τον ανασταλτικό υποδοχέα φόνευσης KIR2DL2. Από την άλλη πλευρά, η ομοζυγωτία KIR2DL3 προϋποθέτει την απουσία των KIR2DL2, εφόσον το γονίδιο του KIR2DL3 και

του KIR2DL2 βρίσκονται στην ίδια περιοχή. Επίσης ο υποδοχέας KIR2DL2 προκαλεί ισχυρότερη αναστολή στα NK κύτταρα, η οποία δεν μπορεί να ξεπεραστεί όπως συμβαίνει στην περίπτωση του συνδυασμού μεταξύ του KIR2DL3 υποδοχέα και μορίων HLA-C της 1^{ης} ομάδας, ο οποίος προκαλεί περισσότερες πιθανότητες ενεργοποίησης των NK κυττάρων, μέσω του συνδυασμού του επαγωγικού υποδοχέα KIR3DS1 με HLA-Bw4. Περισσότερο προστατευτικός παρατηρήθηκε ο συνδυασμός μεταξύ KIR2DL3 και HLA-C της 1^{ης} ομάδας στους ασθενείς με χαμηλότερο τίτλο αντισωμάτων.¹⁰

Όπως γίνεται φανερό, τα παραπάνω ευρήματα είναι εξαιρετικά σημαντικά για την πρόγνωση της νόσου, την ομαδοποίηση των ασθενών και ενδεχομένως την ένταξη τους σε διαφορετικά θεραπευτικά πρωτόκολλα, εφόσον βέβαια επιβεβαιωθούν και από άλλες μελέτες, σε άτομα διαφόρων εθνοτήτων.

HIV λοίμωξη. Η αιτιοπαθογένεια του μείζονα ανοσολογικού παράγοντα στους ασθενείς με HIV λοίμωξη, της λειτουργικής δηλαδή διαταραχής των T και των NK κυττάρων, δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή. Φαίνεται ότι η αλληλεπίδραση KIRs και HLA συσχετίζεται με την πορεία της λοίμωξης από τον ιό HIV-1.

Ασθενείς ομόζυγοι ως προς το επαγωγικό KIR αλληλίο 3DS1 σε συνδυασμό με HLA-B αλληλία τα οποία περιέχουν τον επίτοπο Bw4-80Ile, δηλαδή με ισολευκίνη στη θέση 80, παρουσιάζουν αυξημένη προστασία έναντι της προόδου του συνδρόμου επίκτητης ανοσοανεπάρκειας. Στην περίπτωση όμως που υπάρχει το γονίδιο για τον επαγωγικό υποδοχέα 3DS1, αλλά απουσιάζει το γονίδιο για το HLABw4-80Ile, τότε οι ασθενείς παρουσιάζουν μειωμένη προστασία και κατά συνέπεια, αυξάνεται δυσμενώς ο ρυθμός προόδου της νόσου. Η προστατευτική επίδραση του παραπάνω συνδυασμού φαίνεται ότι οφείλεται στο γεγονός ότι ο KIR3DS1 διαθέτει την ικανότητα επιλεκτικής δέσμευσης με το HLA-Bw4-80Ile, οδηγώντας σε ενεργοποίηση των NK κυττάρων και θανάτωση των μολυσμένων από τον HIV κυττάρων-στόχων. Πρέπει να υπογραμμιστεί ότι η απουσία του KIR3DS1 αναστέλλει το παραπάνω προστατευτικό αποτέλεσμα¹¹. Ανάλογοι συνδυασμοί KIR3DS1 με HLA-Bw4 είτε με HLA-C της ομάδας 1 θεωρείται ότι ελέγχουν την πρόοδο νεοπλασιών σχετιζόμενων με την HPV λοίμωξη¹² (Εικ. 3).



Εικ. 3. Λοίμωξη από HIV: Ασθενείς ομόζυγοι ως προς το επαγωγικό KIR αλληλίο 3DS1, σε συνδυασμό με HLA-B αλληλία τα οποία περιέχουν τον επίτοπο Bw4-80Ile, δηλαδή με ισολενκίνη στη θέση 80, παρουσιάζουν αυξημένη προστασία έναντι της προόδου του συνδρόμου επίκτητης ανοσοανεπάρκειας. Στην περίπτωση όμως που υπάρχει το γονίδιο για τον επαγωγικό υποδοχέα 3DS1, αλλά απουσιάζει το γονίδιο για το HLABw4-80Ile, ή το αντίστροφο, τότε οι ασθενείς παρουσιάζουν μειωμένη προστασία, και κατά συνέπεια αυξάνεται δυσμενώς ο ρυθμός προόδου της νόσου.

β) Αυτοάνοσα νοσήματα

Σύμφωνα με μεγάλο αριθμό μελετών φαίνεται ότι συγκεκριμένα γονίδια KIR εμφανίζονται σε υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, συγκριτικά με τους υγιείς των ομάδων ελέγχου. Αυξημένη συχνότητα έχει καταγραφεί για τα επαγωγικά γονίδια KIR2DS1 και/ή KIR2DS2.

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου I. Οι γενετικοί συνδυασμοί KIRs και HLA τάξης I είναι δυνατόν να επάγουν ισχυρότερη ενεργοποίηση Τ-λεμφοκυττάρων χαμηλής συγγένειας έναντι των παγκρεατικών αυτοαντιγόνων, συμβάλλοντας έτσι στην παθογένεια του Σ. Διαβήτη τύπου I. Η παρουσία του επαγωγικού γονιδίου 2DS2 είναι συχνότερη στους ασθενείς, ενώ ο συνδυασμός του επαγωγικού KIR2DS2/HLA-C της 1^{ης} ομάδας με ταυτόχρονη έλ-

λειψη των μορίων HLA-C της ομάδας 2, σχετίζεται με πρόσθετο κίνδυνο για την ανάπτυξη Σ.Δ. τύπου I στα άτομα με τα HLA υψηλού κινδύνου¹³.

Σε άλλη μελέτη, σε λευκούς Κανκάσιους, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του KIR2DL2 ($p=0,009$) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου¹⁴.

Ψωριασική αρθρίτιδα. Η κοινή ψωρίαση (psoriasis vulgaris, pv) σχετίζεται με το αλληλίο HLA-Cw6, το οποίο αναγνωρίζεται από τους ανασταλτικούς υποδοχείς KIR2DL1, 2DL5 και τον επαγωγικό 2DS1, οι οποίοι όπως προαναφέρθηκε εκφράζονται στην επιφάνεια των NK κυττάρων καθώς επίσης και στην επιφάνεια ορισμένων Τ λεμφοκυττάρων.

Ενδιαφέρουσα συσχέτιση διαπιστώθηκε με-

ταξύ ορισμένων KIR και της νόσου, σε ασθενείς Ιαπωνικής καταγωγής. Σημαντικά συχνότερα ανιχνεύθηκαν οι KIR2DS1 και 2DL5 στους ασθενείς, σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες ($p < 0,05$) καθώς και ο απλότυπος B, στον οποίο συμπεριλαμβάνονται οι KIR2DL2, KIR2DL5 αλλά και άλλοι συνδυασμοί επαγωγικών KIR ($p < 0,04$)¹⁵. Σε λευκούς Καυκάσιους διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα του KIR2DL2 και του HLA-Cw6 ενώ άλλη μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της συχνότητας του KIR2DS1 στους ασθενείς με ψωρίαση χωρίς ψωριασική αρθρίτιδα ($p: 0,013$).

Σύμφωνα με τα μέχρι σήμερα δεδομένα, φαίνεται ότι η παρουσία του KIR2DS1 σε ασθενείς με κοινή ψωρίαση είναι δυνατόν να σχετίζεται με την εμφάνιση ψωριασικής αρθρίτιδας και κατά συνέπεια η τυποποίηση για την ανίχνευση των KIR2DS1 και HLA-Cw6 είναι δυνατόν να αποβεί κλινικά χρήσιμη. Η ύπαρξη διαφορών ως προς τη συχνότητα συγκεκριμένων KIR γονιδίων στις διάφορες πληθυσμιακές ομάδες θεωρείται πλέον βέβαιη και τα ευρήματα της επιτελούμενης έρευνας αναμένονται με ενδιαφέρον¹⁶⁻¹⁸.

Ρευματοειδής Αρθρίτις (ΡΑ). Η νόσος όπως είναι γνωστό αποτελεί ετερογενές αυτοάνοσο σύνδρομο, με ανοσογενετικά και γενετικά στοιχεία τα οποία δεν είναι ακόμη απολύτως διασαφηνισμένα. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, ασθενείς με αγγειακές επιπλοκές παρουσιάζουν αύξηση των CD4+ CD28 null T λεμφοκυττάρων, τα οποία εμπλέκονται ενδεχομένως στις βλάβες του ενδοθηλίου. Η απομόνωση και η μελέτη των κυττάρων αυτών κατέδειξαν τη συχνότερη εμφάνιση του επαγωγικού υποδοχέα KIR2DS2 ενώ ο ίδιος υποδοχέας εμπλέκεται και στην ανάπτυξη της αγγειίτιδας¹⁹ (Εικ. 4).

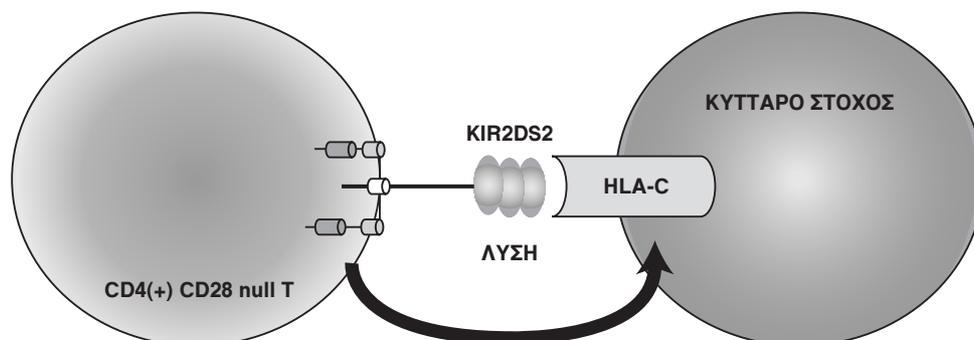
Συστηματικό Σκληρόδερμα. Η νόσος αποτε-

λεί αυτοάνοση διαταραχή άγνωστης αιτιολογίας. Με βάση τη συσχέτιση επαγωγικών υποδοχέων με την αγγειίτιδα σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα, μελετήθηκε η συσχέτιση της νόσου με τον επαγωγικό υποδοχέα 2DS2 σε 102 ασθενείς και διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της συχνότητάς του, με παράλληλη απουσία του ανασταλτικού 2DL2 στην ομάδα των ασθενών ($p: 0.005$). Φαίνεται, συνεπώς, ότι ο συνδυασμός της παρουσίας του KIR2DS2 με ταυτόχρονη απουσία του 2DL2 ενεργοποιεί τη δράση των NK κυττάρων και είναι δυνατόν να αποτελεί το σημαντικότερο ανοσογενετικό παράγοντα για την κλινική εμφάνιση της συστηματικής σκληροδερμίας²⁰.

γ) Νεοπλασματικά νοσήματα

Οι λειτουργίες των KIRs θεωρείται βέβαιο ότι περιλαμβάνουν και ορισμένες μορφές καταστροφής καρκινικών κυττάρων μέσω των NK κυττάρων. Οι επαγωγικοί καθώς και οι ανασταλτικοί KIRs διαθέτουν την ικανότητα όχι μόνο να αναγνωρίζουν και να προστατεύουν τα υγιή κύτταρα αλλά και να συμβάλλουν στη φόνευση εκείνων τα οποία παρουσιάζουν ανιχνεύσιμες διαταραχές ή αλλοιώσεις των επιφανειακών τους υποδοχέων. Κύτταρα όγκων τα οποία εκφράζουν «αλλοιωμένα» MHC μόρια τάξης I ή έχουν αποτελέσει τα μόρια αυτά, είναι δυνατόν να διαφύγουν από τη δράση των κυτταροτοξικών CD8⁺ T κυττάρων, παραμένοντας όμως κατά κανόνα ευαίσθητα στην επίθεση των NK κυττάρων.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελέτης ασθενών με κακώθες μελάνωμα, ο συνδυασμός του ανασταλτικού KIR2DL2 και/ή 2DL3 με τα HLA-C της 1^{ης} ομάδας, ανιχνεύεται συχνότερα σε ασθενείς με ταχεία εξέλιξη της νόσου²¹.



Εικ. 4. Απεικόνιση του μηχανισμού ανάπτυξης αγγειίτιδας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, στην περίπτωση συνύπαρξης του επαγωγικού υποδοχέα KIR2 DS2, με οποιοδήποτε HLA-C.

δ) Μεταμοσχεύσεις μυελού οστών

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, θεωρείται πολύ πιθανό ότι σε ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία οι οποίοι προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, γονίδια KIR σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο υποτροπής της νόσου. Σε περίπτωση κατά την οποία τα NK κύτταρα του δότη εκφράζουν τον ανασταλτικό υποδοχέα KIR2DL1, τότε οι υποδοχείς τους αναγνωρίζουν και συνδέονται μόνο με HLA-C αλληλία της ομάδας 2 (C2,4,5,6). Εάν όμως ο λήπτης εκφράζει HLA-C αλληλία της ομάδας 1 (C1,3,7,8), τότε αυτά δεν αναγνωρίζονται από τον υποδοχέα KIR2DL1 των NK κυττάρων του δότη και δεν εμφανίζεται η ανασταλτική δράση του υποδοχέα, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των NK κυττάρων και τη λύση των λευχαιμικών κυττάρων-στόχων.

Σε περίπτωση όμως λήπτη αιμοποιητικών κυττάρων με HLA-C αλληλία της 2^{ης} ομάδας, τα οποία αναγνωρίζονται από τον ανασταλτικό υποδοχέα 2DL1 και αλληλεπιδρούν με αυτόν, η λυτική δράση αναστέλλεται, με αποτέλεσμα τη μη ενεργοποίηση των NK κυττάρων και την αδυναμία λύσης των λευχαιμικών κυττάρων-στόχων.

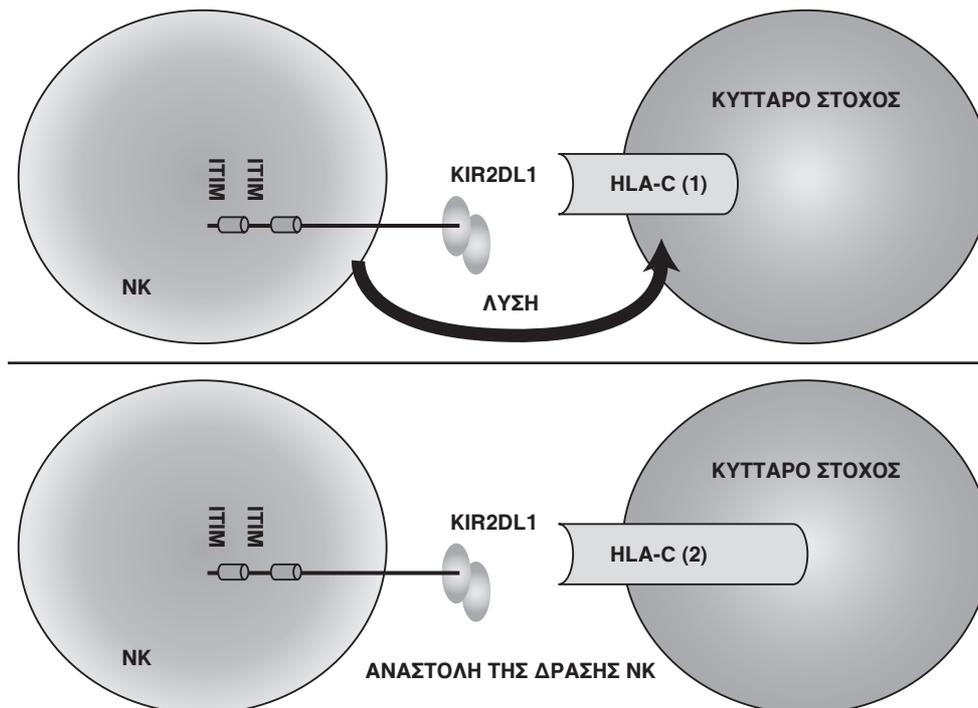
Έτσι, εκτός από τη συμβατότητα στα αντιγόνα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας

(HLA) μεταξύ λήπτη και δότη, σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι διαδραματίζουν και τα γονίδια KIR τα οποία κωδικοποιούν για συγκεκριμένους υποδοχείς **του δότη**, ικανούς να αναγνωρίζουν και να αλληλεπιδρούν με συγκεκριμένα μόρια HLA τάξης I **του λήπτη**²²⁻²⁴ (Εικ. 5).

ε) Προεκλαμψία και αποβολές

Προκειμένου να ολοκληρωθεί ο σχηματισμός του πλακούντα ύστερα από την εμφύτευση του εμβρύου στο ενδομήτριο, είναι απαραίτητο να λάβουν χώρα ορισμένες αντιδράσεις μεταξύ της εξωλάχνιας τροφοβλάστης και των μητρικών NK κυττάρων. Τα κύτταρα της τροφοβλάστης επάγουν την αύξηση του μέγεθος των μητρικών αγγείων, τη διείσδυση σπειροειδών αρτηριολίων, οι οποίες προμηθεύουν με αίμα τον πλακούντα για τις διαρκώς αυξανόμενες ανάγκες τροφοδοσίας του εμβρύου. Στα επόμενα στάδια, το ενδεχόμενο ανεπαρκούς αιμάτωσης του πλακούντα είναι δυνατόν να οδηγήσει σε υπέρταση, είτε ακόμη και σε προεκλαμψία, οποία εάν δεν αντιμετωπισθεί άμεσα είναι δυνατόν να καταλήξει σε εκλαμψία.

Προεκλαμψία. Ο εξωτροφοβλαστικός ιστός εκφράζει μοναδικό συνδυασμό μορίων HLA τάξης I: Τα HLA-C, τα HLA-G και τα HLA-E. Τα μόρια



Εικ. 5. Η αντιλευχαιμική δράση του μοσχεύματος εξαρτάται από τον συνδυασμό KIR του δότη και HLA-C του λήπτη.

αυτά προσδένονται σε ειδικούς υποδοχείς των NK κυττάρων και επηρεάζουν σημαντικά τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των NK και της τροφοβλάστης. Κατά την κύηση, γυναίκες με ομοζυγωτία στον απλότυπο «Α» των γονιδίων KIR με έμβρυο το οποίο εκφράζει HLA-C μόρια της ομάδας 2, σε ομοζυγωτική είτε ετεροζυγωτική μορφή, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν προεκλαμψία. Τα μόρια HLA-C της 2^{ης} ομάδας στην επιφάνεια των κυττάρων του εξωτροφοβλαστικού ιστού είναι συνδέτες για τον υποδοχέα KIR2DL1 ο οποίος εκφράζεται στην επιφάνεια των NK κυττάρων της μήτρας. Η αλληλεπίδραση αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη μετάδοση ανασταλτικών σημάτων στα NK κύτταρα με αποτέλεσμα την αναστολή της δράσης τους και την διευκόλυνση της προόδου της προεκλαμψίας. Ο κίνδυνος πρόκλησης προεκλαμψίας στις παραπάνω περιπτώσεις μειώνεται όταν η έγκυος διαθέτει ορισμένους KIRs του απλότυπου B, στον οποίο όπως έχει ήδη αναφερθεί, υπάρχει αυξημένος αριθμός επαγωγικών γονιδίων KIR, οπότε η αλληλεπίδραση μεταξύ KIR2DS1 και HLA-C της 2^{ης} ομάδας δημιουργεί επαγωγικά σήματα για τα NK κύτταρα, επικαλύπτοντας τα σήματα των ανασταλτικών υποδοχέων KIR2DL1, οδηγώντας σε επιτυχημένη ολοκλήρωση της αναπαραγωγικής διαδικασίας^{25,27}.

Επαναλαμβανόμενες («καθ' ἑξιν») αποβολές κνήματος. Η μελέτη γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές έχει μέχρι σήμερα δείξει ότι ο αριθμός των ανασταλτικών γονιδίων KIR είναι μειωμένος συγκριτικά με γυναίκες της ομάδας ελέγχου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη αναστολή της δράσης των NK κυττάρων, δημιουργία ιστικών βλαβών και τελικά την απώλεια του εμβρύου. Η μελέτη του ρεπερτορίου των KIRs σε ζευγάρια με τουλάχιστον τρεις «καθ' ἑξιν» αποβολές και σε ομάδα υγιών μαρτύρων, έδειξε σημαντικά συχνότερη ύπαρξη 3 μορφών ανασταλτικών υποδοχέων (p: 0,01) στις γυναίκες της ομάδας ελέγχου ενώ η έκφραση ενός μόνο ανασταλτικού KIR υποδοχέα καταγράφηκε στο 57,9% των γυναικών με αποβολές, έναντι 15,4% των γυναικών της ομάδας ελέγχου (p: 0,001)²⁶. Αντίστοιχα, στους συζύγους διαπιστώθηκε σημαντικά συχνότερη έλλειψη ανασταλτικών KIR (p: 0,001). Κατά συνέπεια, φαίνεται ότι οι γυναίκες με «καθ' ἑξιν» αποβολές παρουσιάζοντας μειωμένο ρεπερτόριο ανασταλτικών υποδοχέων KIR δεν αλληλεπιδρούν με τα HLA-C μόρια της τροφοβλάστης, με τελικό αποτέλεσμα την αδυναμία αναστολής της δράσης των NK κυ-

τάρων. Τα παραπάνω νεότερα σχετικά δεδομένα, τεκμηριώνουν την παλαιότερη άποψη ότι ετεροζυγωτικά άτομα πλεονεκτούν από αναπαραγωγικής πλευράς συγκριτικά με ομοζυγωτικά²⁸.

ABSTRACT

Kokaraki GX, Daniilidis M. Killer-cell immunoglobulin-like receptors and natural killer cells: Clinical perspectives. *Hell Iatr* 2007, 73: 7-16.

Killer-cell immunoglobulin-like receptors (KIRs) are transmembrane glycoproteins, that are members of a group of polymorphic regulatory molecules coded by genes on chromosome 19 and expressed by natural killer cells. Interactions between KIRs and their ligands, the MHC class I molecules, contribute to both innate and adaptive immune responses and influence, not only resistance to infection or cancer, but also susceptibility to autoimmune diseases, complications of pregnancy and the outcome of haematopoietic cell transplantation. In conclusion, it seems that KIR and MHC interplay is a decisive factor in human survival, reproduction and health.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bubenik J, Jakoubkova J, Krakora P, et al. Cellular immunity to renal carcinomas in man. *Int J Cancer* 1971, 8: 503-13.
2. Baldwin RW, Embleton MJ, Jones JS, Langman MJ. Cell-mediated and humoral immune reactions to human tumours. *Int J Cancer* 1973, 12: 73-83.
3. Gahmberg CG, Andersson LC, Rutu P, et al. Decrease of the major high molecular weight surface glycoprotein of human granulocytes in monosomy-7 associated with defective chemotaxis. *Blood* 1979, 54(2):401-6.
4. Robertson MJ, Ritz J. Biology and clinical relevance of human natural killer cells. *Blood* 1990, 76: 2421-38.
5. Hokland M, Kuppen PJK. Natural killer cells: from “disturbing” background to central players of immune responses. *Molecular Immunol* 2004, 42: 4-9.
6. Uhrberg M. The KIR gene family: life in the fast lane of evolution. *Eur J Immunol* 2005, 35(1):10-5.
7. Uhrberg M, Valiante NM, Shum BP, et al. Human diversity in killer cell inhibitory receptor genes. *Immunity* 1997, 7(6): 753-63.
8. Shilling HG, Guethlein LA, Cheng NW, et al. Allelic polymorphism synergizes with variable gene content to individualize human KIR genotype. *J Immunol* 2002, 168(5): 2307-15.
9. Robinson J, Waller MJ, Stoehr P, Marsh S. IPD—the Immuno Polymorphism Database. *Nucleic Acids Res* 2005, 33: D523-D6.
10. Khakoo SI, Thio CL, Martin MP, et al. HLA and NK Cell Inhibitory Receptor Genes in Resolving Hepatitis C

- Virus Infection. Science 2004, 305: 872-4.
11. *Martin MP, Gao X, Lee JH, et al.* Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. Nat Genet 2002, 31(4): 429-34.
 12. *Carrington M, Wang S, Martin MP, et al.* Hierarchy of resistance to cervical neoplasia mediated by combinations of killer immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen loci. J Exp Med 2005, 201(7): 1069-75.
 13. *Van der Slik AR, Koelman BPC, Verduijn W, et al.* KIR in type 1 diabetes: Disparate distribution of activating and inhibitory natural killer cell receptors in patients versus HLA-matched control subjects. Diabetes 2003, 52(10): 2639-42.
 14. *Williams F, Halfpenny I, Helms C, Bowcock A, Tuomilehto-Wolf E, Middleton D.* Investigation of KIR gene associations within two disease groups Type I diabetes and psoriasis Human Immunology 2004, 65(9-10): S32.
 15. *Suzuki Y, Hamamoto Y, Ogasawara Y, et al.* Genetic polymorphisms of killer cell immunoglobulin-like receptors are associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. J Invest Dermatol 2004, 122(5): 1133-6.
 16. *Nelson GW, Martin MP, Gladman D, Wade J, Trowsdale J, Carrington M.* Cutting edge: heterozygote advantage in autoimmune disease: hierarchy of protection/ susceptibility conferred by HLA and killer Ig-like receptor combinations in psoriatic arthritis. J Immunol 2004, 173: 4273-6.
 17. *Luszczek W, Manczak M, Cislo M, et al.* Gene for the activating natural killer cell receptor, KIR2DS1, is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. Hum Immunol 2004, 65: 758-66.
 18. *Holm SJ, Sakuraba K, Mallbris L, Wolk K, Ståhle M, Sánchez FO.* Distinct HLA-C/KIR genotype profile associates with guttate psoriasis. J Invest Dermatol 2005, 125(4): 721-30.
 19. *Yen JH, Moore BE, Nakajima T, et al.* Major Histocompatibility complex class I recognizing receptors are disease risk genes in rheumatoid arthritis. J Exp Med 2001, 193: 1159-68.
 20. *Momot T, Koch S, Hunzelmann N, et al.* Association of killer cell immunoglobulin-like receptors with scleroderma. Arthritis Rheum 2004, 50(5):1561-5.
 21. *Naumova, E, Mihaylova A, Stoitchkov K, Ivanova M, Quin L, Toneva M.* Genetic polymorphism of NK receptors and their ligands in melanoma patients: prevalence of inhibitory over activating signals. Cancer Immunol. Immunother 2005, 54:172-8.
 22. *Hsu KC, Keever-Taylor CA, Wilton A, et al.* Improved outcome in HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia (AML) predicted by KIR and HLA genotypes. Blood 2005, 24.
 23. *Tran TH, Mytilineos J, Scherer S, Laux G, Middleton D, Opelz G.* Analysis of KIR ligand incompatibility in human renal transplantation. Transplantation 2005, 80(8): 1121-3.
 24. *Leung W, Iyengar R, Triplett B, et al.* Comparison of Killer Ig-Like Receptor Genotyping and Phenotyping for Selection of Allogeneic Blood Stem Cell Donors. J Immunol 2005, 174: 6540-5.
 25. *Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy KM, et al.* Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. J Exp Med 2004, 9: 57-965.
 26. *Varla-Leftherioti M.* Role of a KIR/HLA-C allorecognition system in pregnancy. J Reprod Immunol 2004, 62(1-2): 19-27.
 27. *INk cell and Trophoblasts: Partners in Pregnancy.* JEM 2004, 200(8): 951-5.
 28. *Wold D, Anne S.* A Natural killer cells and reproductive failure. Curr Opinion Obstet & Gynecol 2005, 17(3): 237-41.
- Αλληλογραφία:*
 Γ. Κοκαράκη
 Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
 Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
 Στίλπωνος Κυριακίδη 1
 540 06 Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*
 G. Kokaraki
 Α' Medical Department
 Aristotle University AHEPA Hospital
 1, Stilponos Kyriakidi Str.
 540 06 Thessaloniki
 Greece

Ενδείξεις εγχειρητικής θεραπείας στις παθήσεις του θυρεοειδούς – τεχνική της θυρεοειδεκτομής

Ιωάννης Μ. Ντοκμετζίου

Γ' Χειρουργική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Αναλύονται λεπτομερώς οι ενδείξεις της θυρεοειδεκτομής στους ασθενείς με διάφορες παθήσεις του θυρεοειδούς όπως οι τοξικές, οι οζώδεις ευθυρεοειδικές βρογχοκήλες, οι θυρεοειδίτιδες, καθώς και σε αυτούς με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας. Όσον αφορά στην τεχνική της θυρεοειδεκτομής

γίνεται μια σύντομη ιστορική αναδρομή για την επέμβαση αυτή, αναφέρονται οι βασικές αρχές για την επιτυχία της, οι διάφοροι τύποι των εγχειρήσεων στο θυρεοειδή αδένα, καθώς και οι βηματισμοί σε κάθε τύπο επέμβασης.
Ελλην Ιατρ 2007, 73: 17 - 30.

Η θυρεοειδεκτομή σήμερα είναι μια καθιερωμένη μέθοδος θεραπείας στις παθήσεις του θυρεοειδή αδένα. Οι ενδείξεις της, ανάλογα με το είδος της πάθησης, μπορούν να καταταχθούν σε 4 ομάδες ασθενών:

- A. Ασθενείς με τοξική βρογχοκήλη.
- B. Ασθενείς με οζώδη ευθυρεοειδική βρογχοκήλη.
- Γ. Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας.
- Δ. Ασθενείς με θυρεοειδίτιδα.

Στον πίνακα 1 αναφέρονται οι ενδείξεις θυρεοειδεκτομής στους ασθενείς με τοξική βρογχοκήλη. Αναλυτικότερα, η θυρεοειδεκτομή ενδείκνυται στους υπερθυρεοειδικούς ασθενείς όταν η χορήγηση των αντιθυρεοειδικών φαρμάκων αποτύχει να ελέγξει τη νόσο.

Η αποτυχία των αντιθυρεοειδικών φαρμάκων χαρακτηρίζεται από την υποτροπή της νόσου μετά τη θεραπευτική αντιμετώπιση. Τα ποσοστά υποτροπής κυμαίνονται από 40-60% σε διάφορες μελέτες¹⁻³. Μετά την πρώτη υποτροπή και κατ' άλλους συγγραφείς μετά τη δεύτερη, έχει ένδειξη η θυρεοειδεκτομή^{4,5}. Εναλλακτική λύση είναι η χορήγηση θεραπευτικής δόσης ραδιενεργού ιωδίου με τους περιορισμούς που υπάρχουν, οι οποίοι θα

αναφερθούν στη συνέχεια.

Ορισμένοι ασθενείς επιθυμούν είτε για προσωπικούς, είτε για επαγγελματικούς λόγους την ταχεία και μόνιμη υποχώρηση τόσο της συμπτωματολογίας της νόσου, όσο και της αντικαταστατικής διόγκωσης στον τράχηλο. Η χορήγηση των αντιθυρεοειδικών φαρμάκων δεν ικανοποιεί την επιθυμία τους αυτή, αφού η υποχώρηση των ενοχλημάτων επιτυγχάνεται σε σχετικά μεγάλο χρονικό διάστημα, που κυμαίνεται από 2-4 μήνες. Για την οριστική ίαση της νόσου απαιτείται ακόμη μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (18-24 μήνες) με ταυτόχρονη παρακολούθηση των ασθενών, σε τακτά χρονικά διαστήματα, για το ενδεχόμενο της υποτροπής^{4,5}. Όσον αφορά στη διόγκωση του τραχήλου, αυτή, είναι δυνατό να ελαττωθεί σε μέγεθος με τη χορήγηση των αντιθυρεοειδικών φαρμάκων, υπάρχει όμως το ενδεχόμενο να παραμείνει ή και να αυξηθεί σε μέγεθος. Ειδικότερα στην οζώδη τοξική βρογχοκήλη το σύννηθες είναι να παραμείνουν οι οζώδεις αλλοιώσεις⁴. Σε αντίθεση με τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα, η θυρεοειδεκτομή συμβάλλει αφενός στην ταχεία υποχώρηση των ενοχλημάτων και αφετέρου στην άμεση εξοφάνι-

Πίνακας 1. Ενδείξεις θυρεοειδεκτομής στους ασθενείς με τοξική βρογχοκήλη

<i>Αποτυχία των αντιθυρεοειδικών φαρμάκων</i>
<i>Υποτροπή της νόσου μετά τη θεραπεία</i>
<i>Ασθενείς που ενδιαφέρονται για το αισθητικό αποτέλεσμα</i>
<i>Αντενδείξεις στη χορήγηση αντιθυρεοειδικών φαρμάκων</i>
<i>Ευαισθησία στα αντιθυρεοειδικά φάρμακα</i>
<i>Γυναίκες που κυοφορούν και θηλάζουν</i>
<i>Αντενδείξεις στη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου</i>
<i>Ασθενείς μικρότεροι των 18 χρόνων</i>
<i>Γυναίκες που κυοφορούν και θηλάζουν</i>
<i>Ασθενείς που αρνούνται τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο</i>
<i>Τοξικό αδένωμα</i>
<i>Συνύπαρξη ψυχρού όζου</i>
<i>Υπερλειτουργούσες μεταστάσεις διαφοροποιημένου θυρεοειδικού καρκινώματος</i>

ση της αντικαισθητικής διόγκωσης στον τράχηλο. Συνεπώς στους ασθενείς αυτούς ενδείκνυται η θυρεοειδεκτομή, αφού ικανοποιεί άμεσα και τις δύο επιθυμίες τους.

Η θυρεοειδεκτομή έχει ένδειξη στους υπερθυρεοειδικούς ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η χορήγηση των αντιθυρεοειδικών φαρμάκων (Πίν. 1). Η κυριότερη ομάδα από τους ασθενείς αυτούς είναι οι παρουσιάζοντες *ευαισθησία στα αντιθυρεοειδικά φάρμακα*. Η ευαισθησία μπορεί να εκδηλωθεί με ήπια συμπτωματολογία όπως εξάνθημα, πυρετική κίνηση, αρθραλγίες και μυαλγίες που συνήθως υποχωρούν. Είναι δυνατόν όμως να εκδηλωθεί με σοβαρές αιματολογικές διαταραχές όπως λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία ή και απλαστική αναιμία οι οποίες εντυγχώνονται σε πολύ μικρό ποσοστό (<1%) ασθενών^{4,6}. Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται άμεση διακοπή της αγωγής, αντιμετώπιση της αιματολογικής διαταραχής και στη συνέχεια αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού, είτε με θεραπευτική δόση ραδιενεργού ιωδίου, είτε με θυρεοειδεκτομή, ανάλογα με την περίπτωση.

Οι γυναίκες που κυοφορούν και θηλάζουν αποτελούν άλλη μια ομάδα ασθενών, στην οποία η χορήγηση των αντιθυρεοειδικών φαρμάκων έχει ορισμένους περιορισμούς. Όπως είναι γνωστό, τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα περνούν τον πλακούντιο φραγμό και περιέχονται στο μητρικό γάλα⁷. Είναι δυνατό, λοιπόν, να προκαλέσουν βρογχοκήλη στο έμβρυο με τον κίνδυνο δυσπνοιικών φαινομένων στο νεογέννητο, καθώς επίσης και διαταραχές στην λειτουργία του θυρεοειδή του αδένου^{7,8}. Η

μείωση της δοσολογίας των αντιθυρεοειδικών φαρμάκων μειώνει συνήθως τους κινδύνους αυτούς, είναι δυνατό όμως να μειώσει και τα ποσοστά επιτυχίας στην αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού⁷. Τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα μπορούν να χορηγηθούν στην διάρκεια του Α' τριμήνου της εγκυμοσύνης, χωρίς να δημιουργήσουν προβλήματα στο έμβρυο, αφού στο χρονικό διάστημα αυτό ολοκληρώνεται η διάπλαση του θυρεοειδή αδένου, η λειτουργία του οποίου αρχίζει στη 12η εβδομάδα^{7,8}. Κατά τη διάρκεια του Β' και Γ' τριμήνου της εγκυμοσύνης η θυρεοειδεκτομή ενδείκνυται στις γυναίκες, στις οποίες οι χαμηλές δόσεις αντιθυρεοειδικών φαρμάκων είναι αναποτελεσματικές. Εξάλλου, η συχνότητα αποβολής του εμβρύου λόγω της θυρεοειδεκτομής, στα δύο τελευταία τρίμηνα της εγκυμοσύνης, είναι χαμηλή⁸. Ωστόσο η καλύτερη τακτική είναι να συνιστούμε στις υπερθυρεοειδικές γυναίκες να προγραμματίζουν την εγκυμοσύνη τους μετά τη θεραπεία της πάθησης τους.

Μια άλλη ομάδα υπερθυρεοειδικών ασθενών που η θυρεοειδεκτομή έχει ένδειξη είναι οι ασθενείς στους οποίους είναι επικίνδυνη η χορήγηση θεραπευτικής δόσης ραδιενεργού ιωδίου, ως εναλλακτική λύση, στην αντιμετώπιση με αντιθυρεοειδικά φάρμακα (Πίν. 1). Την ομάδα των ασθενών αυτών αποτελούν:

α) *Οι υπερθυρεοειδικοί ασθενείς κάτω των 18 χρόνων* επειδή οι θεραπευτικές δόσεις του ραδιενεργού ιωδίου είναι δυνατό να προκαλέσουν τη δημιουργία όζων στο θυρεοειδή αδένου, με την πιθανότητα ανάπτυξης θυρεοειδικού καρκινώματος σε χρονικό διάστημα που κυμαίνεται από 10-25 χρόνια⁹. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έχουν ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο αυτό και υποστηρίζουν ότι μόνον οι ασθενείς που έχουν πάρει μικρές θεραπευτικές δόσεις ραδιενεργού ιωδίου, κάτω των 35 Gy (3500 Rads – μονάδα που χρησιμοποιούσαν παλαιότερα), κινδυνεύουν να αναπτύξουν θυρεοειδικό καρκίνωμα^{9,10}.

β) *Οι υπερθυρεοειδικές γυναίκες που κυοφορούν και θηλάζουν*, αφού το ραδιενεργό ιώδιο περνά τον πλακούντιο φραγμό και περιέχεται στο μητρικό γάλα, δημιουργώντας κινδύνους τόσο στο έμβρυο όσο και στο βρέφος που θηλάζει^{7,8}.

γ) *Οι υπερθυρεοειδικοί ασθενείς που αρνούνται να υποβληθούν στη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο*. Τα τελευταία χρόνια τα διάφορα ατυχήματα στα πυρηνικά εργοστάσια, έχουν ευαισθητοποιήσει τον κόσμο για τους κινδύνους της ραδιενέργειας και πολλοί από τους ασθενείς δε δέχονται τη

θεραπευτική αυτή αντιμετώπιση.

Η θυρεοειδεκτομή έχει απόλυτη ένδειξη στην ομάδα των υπερθυρεοειδικών ασθενών που την αποτελούν:

α) *Ασθενείς με τοξικό αδένωμα* (Πίν. 1) στους οποίους αφενός τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα είναι αναποτελεσματικά, λόγω του ότι τα τοξικά αδενώματα λειτουργούν αυτόνομα, και αφετέρου δεν μπορεί να αποκλειστεί η συνύπαρξη θυρεοειδικού καρκινώματος. Ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν ως εναλλακτική λύση τη χορήγηση θεραπευτικής δόσης ραδιενεργού ιωδίου, κυρίως σε μικρά αδενώματα, η διάμετρος των οποίων δεν ξεπερνά τα 2 εκ.¹¹. Το κυριότερο μειονέκτημα του ραδιενεργού ιωδίου είναι η πιθανότητα μετατροπής του τοξικού αδενώματος σε ψυχρό όζο⁵.

β) *Ασθενείς στους οποίους συνυπάρχει ψυχρός όζος* (Πίν. 1) όπου η θυρεοειδεκτομή έχει απόλυτη ένδειξη, αφού ο όζος αυτός δεν είναι δυνατό να αντιμετωπιστεί ούτε με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, ούτε με θεραπευτική δόση ραδιενεργού ιωδίου. Εξάλλου, δεν μπορεί να αποκλειστεί η συνύπαρξη καρκινώματος. Σήμερα είναι γνωστό ότι ο υπερθυρεοειδισμός δεν αποκλείει τη συνύπαρξη καρκινώματος, άποψη που επικρατούσε πριν τη δεκαετία του 1960. Με τη δημοσίευση, τα τελευταία 30 χρόνια, πολλών εργασιών¹²⁻¹⁵, αποδείχτηκε ότι η συνύπαρξη αυτή είναι γεγονός και συμβαίνει σε ποσοστά που κυμαίνονται από 3-10%, με ελαφρά υπερχή των ποσοστών στην οζώδη τοξική βρογχοκήλη. Στον πίνακα 2 αναφέρονται ποσοστά συνύπαρξης καρκίνου και διαφόρων μορφών τοξικής βρογχοκήλης από τη διεθνή βιβλιογραφία¹⁶ και τα αντίστοιχα ποσοστά από το υλικό μας¹⁷.

γ) *Ασθενείς στους οποίους ο υπερθυρεοειδισμός οφείλεται σε σύγχρονες με το θυρεοειδικό καρκίνωμα υπερλειτουργούσες απομακρυσμένες μεταστάσεις* (Πίν. 1). Η ταυτόχρονη παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων είναι χαρακτηριστι-

Πίνακας 2. Ποσοστά συνύπαρξης τοξικής βρογχοκήλης και καρκίνου

	Διεθνώς	Στο υλικό μας
- Υπερθυρεοειδισμός και καρκίνος	3-10%	4,5%
- Πολυοζώδης τοξική βρογχοκήλη και καρκίνος	7,5%	4,6%
- Διάχυτη τοξική βρογχοκήλη και καρκίνος	6,9%	2,5%
- Τοξικό αδένωμα και καρκίνος	2,5%	6,3%

Πίνακας 3. Ενδείξεις θυρεοειδεκτομής στους ασθενείς με οζώδη μη τοξική βρογχοκήλη

Ευμεγέθης βρογχοκήλη
Βρογχοκήλες που δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση θυροξίνης
Καταδυόμενη βρογχοκήλη
Αισθητικοί, ψυχολογικοί λόγοι
Υπόνοια για συνύπαρξη καρκινώματος

κό του διαφοροποιημένου θυρεοειδικού καρκινώματος και κυρίως του θυλακιδώδους που συμβαίνει σε ποσοστά 15% περίπου¹⁸. Οι μεταστάσεις αυτές εντοπίζονται συνήθως στα οστά και στους πνεύμονες και σε σπάνιες περιπτώσεις είναι δυνατό να υπερλειτουργούν προκαλώντας υπερθυρεοειδισμό. Στην παγκόσμια βιβλιογραφία αναφέρονται 32 τέτοιες περιπτώσεις από τις οποίες η μία αφορά σε δική μας περίπτωση που δημοσιεύθηκε στην ελληνική βιβλιογραφία¹⁹. Στις σπάνιες αυτές περιπτώσεις η θυρεοειδεκτομή έχει απόλυτη ένδειξη, αφενός για την αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς θυρεοειδικού καρκινώματος και αφετέρου για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της απομακρυσμένης μετάστασης.

Στον πίνακα 3 αναφέρονται ομάδες ασθενών με οζώδη μη τοξική βρογχοκήλη, στις οποίες η θυρεοειδεκτομή έχει απόλυτη ένδειξη. Οι ομάδες αυτές αποτελούνται από:

α) *Ασθενείς με ευμεγέθεις βρογχοκήλες*, οι οποίες συνήθως δημιουργούν πιεστικά φαινόμενα.

β) *Ασθενείς με βρογχοκήλες* που δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση θυροξίνης.

γ) *Ασθενείς με καταδυόμενη βρογχοκήλη* η οποία αφενός προκαλεί πιεστικά φαινόμενα και αφετέρου δεν επιτρέπει την εκτέλεση της βιοψίας με βελόνη, που μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση του συνυπάρχοντος καρκινώματος. Η συχνότητα της συνύπαρξης καρκίνου στην καταδυόμενη βρογχοκήλη δε διαφέρει από αυτή που παρατηρείται στην τυπική οζώδη βρογχοκήλη και κυμαίνεται από 1-16%²⁰.

δ) *Ασθενείς με ψυχολογικά προβλήματα και λόγους αισθητικής* είτε γιατί πάσχουν από καρκινοφοβία και έχουν μια συνεχή αγχώδη κατάσταση εξαιτίας της τραχηλικής διόγκωσης, είτε γιατί επιθυμούν για επαγγελματικούς ή προσωπικούς λόγους την άμεση εξαφάνιση της αντιαισθητικής διόγκωσης στον τράχηλο.

ε) *Ασθενείς με υπόνοια για συνύπαρξη καρκινώματος* που τίθεται από το ιστορικό, την κλινική εξέταση και τις παρακλινικές εξετάσεις (Πίν. 4).

Πίνακας 4. Ενδείξεις θυρεοειδεκτομής στους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας

Στοιχεία από το ιστορικό
Ευρήματα από την κλινική εξέταση
Ευρήματα από τις παρακλινικές εξετάσεις

Πίνακας 5. Ενδείξεις θυρεοειδεκτομής στους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας.

Στοιχεία από το ιστορικό
Ηλικία
Φύλο
Εξωτερική ακτινοβολία
Ραδιενεργό ιώδιο
Καρκίνος θυρεοειδούς σε άλλο μέλος της οικογένειας
Ενδημική βρογχοκήλη

Το ιστορικό μας παρέχει στοιχεία τα οποία ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη του θυρεοειδικού καρκινώματος (Πίν. 5). Η ηλικία του ασθενούς αποτελεί σημαντικό στοιχείο, καθόσον έχει διαπιστωθεί ότι θυρεοειδικοί όζοι σε άτομα ηλικίας κάτω των 15 και άνω των 65 χρόνων μπορεί να είναι κακοήθεις σε ποσοστά που φθάνουν το 50% των περιπτώσεων^{21,22}.

Ως προς το φύλο έχει διαπιστωθεί ότι ενώ η οξώδης ευθυρεοειδική βρογχοκήλη είναι συχνότερη στις γυναίκες, η συχνότητα του καρκινώματος είναι μεγαλύτερη στους άνδρες²³.

Η εξωτερική ακτινοβολία της κεφαλής και του τραχήλου έχει αποδειχτεί ότι προκαλεί αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης θυρεοειδικού καρκινώματος στα πειραματόζωα²⁴ και στον άνθρωπο²⁵. Η θεραπευτική αυτή μέθοδος ήταν πολύ διαδεδομένη στις ΗΠΑ, πριν τη δεκαετία του 1950, για την αντιμετώπιση διαφόρων καλοήθων παθήσεων του θύμου αδένου, των αμυγδαλών, του προσώπου (ακμή), του τριχωτού της κεφαλής (διαταραχές τριχοφυΐας), στα παιδιά και στους εφήβους. Οι Duffy και Fitzgerald το 1950 ήταν οι πρώτοι που απέδειξαν ότι τα άτομα που ακτινοβολήθηκαν στην κεφαλή και τον τράχηλο έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν θυρεοειδικό καρκίνωμα, καθόσον από τους 28 ασθενείς τους, που χειρουργήθηκαν με την πάθηση αυτή, οι 10 είχαν ακτινοβοληθεί στο παρελθόν. Η παρουσία του θυρεοειδικού καρκινώματος στην παιδική ηλικία σχετίζεται άμεσα με την εξωτερική ακτινοβολία, αφού σε μία μελέτη²⁶ της συχνότητάς του στα παιδιά, διαπιστώθηκε ότι το 80% των παιδιών που πάσχουν από τη νόσο είχαν ακτινοβοληθεί στο παρελθόν. Το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την ανάπτυξη θυρεοειδικού

καρκινώματος μετά την εξωτερική ακτινοβολία είναι ευρύ και κυμαίνεται από 5-25 χρόνια²⁷.

Το ραδιενεργό ιώδιο σε θεραπευτικές δόσεις ενοχοποιήθηκε στο παρελθόν για την ανάπτυξη θυρεοειδικού καρκινώματος²⁸. Πρόσφατες μελέτες περιόρισαν τον κίνδυνο αυτό στους ασθενείς στους οποίους έχουν χορηγηθεί μικρές θεραπευτικές δόσεις ραδιενεργού ιωδίου κάτω των 35 Gy (3500 Rads)^{10,29}.

Το οικογενειακό ιστορικό θυρεοειδικού καρκινώματος εγείρει σοβαρές υπόνοιες για κακοήθεια, αφού είναι γνωστό ότι όπως η βρογχοκήλη, έτσι και το θυρεοειδικό καρκίνωμα, παρουσιάζεται πιο συχνά μεταξύ των μελών της ίδιας οικογένειας³⁰. Δεν είναι γνωστό εάν το γεγονός αυτό οφείλεται σε γενετικούς ή περιβαλλοντολογικούς παράγοντες. Ωστόσο, ο οικογενής τύπος του μυελοειδούς καρκινώματος κληρονομείται με τον επικρατούντα χαρακτήρα σύμφωνα με τους νόμους του Mendel και συνδυάζεται συχνά με τα πολυαδενικά σύνδρομα MEN IIa και MEN IIβ³¹.

Η ενδημική βρογχοκήλη φαίνεται να προδιαθέτει στην ανάπτυξη θυρεοειδικού καρκινώματος, κυρίως θυλακιδώδους τύπου, αφού η συχνότητά του είναι μεγαλύτερη σε περιοχές ενδημικής βρογχοκήλης. Ο Taylor³⁰ το 1965 διαπίστωσε ότι η θνητότητα από θυρεοειδικό καρκίνωμα στην Ελβετία, η οποία ήταν χώρα ενδημικής βρογχοκήλης, ήταν δεκαπλάσια σε σχέση με αυτήν της Αγγλίας.

Τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης που υπονοούν κακοήθεια φαίνονται στον πίνακα 6.

Ο αριθμός των όζων έχει ιδιαίτερη σημασία, αφού το καρκίνωμα παρατηρείται πιο συχνά στους μονήρεις όζους (15-25%) απ' ό,τι στις πολυοζώδεις (5-10%) βρογχοκήλες^{22,32,33}.

Η σύσταση του όζου βοηθάει σημαντικά στη διάκριση της φύσης του, αφού όζοι σκληροί με ανώμαλη επιφάνεια είναι συχνά κακοήθεις. Ω-

Πίνακας 6. Ενδείξεις θυρεοειδεκτομής στους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας

Ευρήματα κλινικής εξέτασης που υπονοούν κακοήθεια
Αριθμός των όζων
Σύσταση του όζου
Ταχεία ανώδυνη διόγκωση ενός προϋπάρχοντος όζου
Καθήλωση του όζου στους γύρω ιστούς
Βράγχος φωνής, δύσπνοια, δυσφαγία, σύνδρομο άνω κοίλης
Διόγκωση τραχηλικών λεμφαδένων
Κλινικά σημεία απομακρυσμένων μεταστάσεων, πνευμονικές (βήχας, απόχρεμψη, αιμόπτυση), οστικές (άλγος, διόγκωση, αυτόματα κατάγματα)

στόσο, διαφοροποιημένα θυρεοειδικά καρκινώματα μπορεί να εντοπίζονται σε όζους με καλοήγη χαρακτηριστικά (μαλακοί με ομαλή επιφάνεια), καθώς και σκληροί όζοι στην ψηλάφηση μπορεί να είναι καλοήγητες σε ποσοστό 10%³⁴.

Η ταχεία και ανώδυνη διόγκωση ενός προϋπάρχοντος όζου είναι εύρημα ύποπτο κακοήθειας. Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί ότι η ταχεία και επώδυνη διόγκωση σχεδόν πάντα οφείλεται είτε σε αιμορραγία που συμβαίνει μέσα στον προϋπάρχοντα όζο, είτε σε υποξεία θυρεοειδίτιδα³⁴.

Η καθήλωση του όζου στους γύρω ιστούς είναι από τα αξιόπιστα κλινικά ευρήματα, αφού παρουσιάζεται μόνο στο καρκίνωμα και στη θυρεοειδίτιδα Riedel η οποία είναι σπάνια³⁴.

Το βράγχος φωνής, η δύσπνοια, η δυσφαγία, το σύνδρομο άνω κοίλης είναι κλινικά σημεία που δηλώνουν κακοήθεια έχουν όμως περισσότερη σχέση με το μέγεθος και την εντόπιση του όζου και λιγότερη με την ιστολογική του ταυτότητα³⁴.

Η διόγκωση των τραχηλικών λεμφαδένων είναι το πιο αξιόπιστο κλινικό εύρημα, αφού με την αφαίρεση και ιστολογική εξέταση του διογκωμένου λεμφαδένα καθορίζεται η διάγνωση. Οι τραχηλικές μεταστάσεις παρουσιάζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στο θηλώδες και το μυελοειδές θυρεοειδικό καρκίνωμα σε ποσοστά που κυμαίνονται από 30-50%. Σε άτομα κάτω των 15 χρόνων με θηλώδες καρκίνωμα η συχνότητα των τραχηλικών μεταστάσεων μπορεί να φθάσει το 90% των περιπτώσεων³⁵. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι το θηλώδες καρκίνωμα μπορεί να εκδηλωθεί μόνο με τις τραχηλικές του μεταστάσεις, χωρίς κλινικά εμφανή πρωτοπαθή όγκο, σε ποσοστό 20%³⁵.

Το θυρεοειδικό καρκίνωμα πολλές φορές συνυπάρχει με τις απομακρυσμένες του μεταστάσεις στην πρώτη εξέταση του πάσχοντα^{18,35,36}. Κατά συνέπεια, τα κλινικά σημεία των απομακρυσμένων μεταστάσεων, όταν υπάρχουν, έχουν παθογνωμονικό χαρακτήρα στη διάγνωση.

Ο βήχας, η απόχρεμψη και η αιμόπτυση είναι τα κλινικά σημεία που εμφανίζονται συνήθως στους ασθενείς με πνευμονικές μεταστάσεις οι οποίες είναι πιο συχνές στο θηλώδες, στο μυελοειδές και στο αναπλαστικό θυρεοειδικό καρκίνωμα^{18,32,35}.

Το άλγος, η διόγκωση και τα αντόματα κατάγματα οφείλονται συχνά στις οστικές μεταστάσεις, οι οποίες παρουσιάζονται συχνότερα στο θυλακιδώδες και στο εκ κυττάρων Hürthle θυρεοειδικό καρκίνωμα^{18,35,36}.

Πίνακας 7. Ενδείξεις θυρεοειδεκτομής στους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας

Ευρήματα παρακλινικών εξετάσεων που υπονοούν κακοήθεια

Ακτινογραφία τραχήλου, θώρακος, σκελετού (Ψαμμώδη σωματίδια, μεταστάσεις)
Σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς (ψυχρός όζος)
Υπερηχογράφημα θυρεοειδούς (συμπαγής όζος)
Καλσιτονίνη (μυελοειδές καρκίνωμα)
Βιοψία με βελόνη

Οι παρακλινικές εξετάσεις, τα ευρήματα των οποίων, είτε άμεσα είτε έμμεσα θέτουν την υπόνοια για την ύπαρξη καρκινώματος, φαίνονται στον πίνακα 7.

Η ακτινογραφία του τραχήλου είναι δυνατό να αποκαλύψει την ύπαρξη των ψαμμωδών σωματίων που είναι κοκκιώδεις επασβεστώσεις στον θυρεοειδή αδένα και χαρακτηρίζουν το διαφοροποιημένο θυρεοειδικό καρκίνωμα συχνότερα το θηλώδες³⁵.

Το σπινθηρογράφημα και το υπερηχογράφημα του θυρεοειδή αδένα δίνουν μόνο έμμεσα στοιχεία για την ύπαρξη καρκινώματος, αφού είναι γνωστό ότι ένας κλινικά μονήρης όζος, ψυχρός στο σπινθηρογράφημα και συμπαγής στο υπερηχογράφημα, είναι δυνατό να περιέχει καρκίνωμα σε ποσοστά που κυμαίνονται από 15-25%^{32,33}. Οι κυστικές βλάβες σπάνια περιέχουν καρκίνωμα. Ωστόσο, κύστες μεγαλύτερες των 4 εκ. σε διάμετρο και αυτές που υποτροπιάζουν μετά από εκκενωτικές παρακεντήσεις πρέπει να θεωρηθούν ύποπτες³⁷. Εξάλλου, υπόνοια κακοήθειας δίνει μια ευμεγέθους μικτή (κυστική και συμπαγής) βλάβη, αφού καρκινώματα μεγαλύτερα των 4 εκ. σε διάμετρο είναι δυνατό να νεκρωθούν κεντρικά και να παρουσιάσουν κυστική εκφύλιση³⁸.

Η αυξημένη τιμή της *καλσιτονίνης* στον ορό είναι ενδεικτική της ύπαρξης του μυελοειδούς καρκινώματος. Επειδή το καρκίνωμα αυτό έχει οικογενή χαρακτήρα σε ποσοστό 20%, η εξέταση της καλσιτονίνης του ορού πρέπει να γίνεται σε όλα τα μέλη της οικογένειας του πάσχοντα^{31,39}. Ωστόσο, φυσιολογικές τιμές καλσιτονίνης στον ορό των πασχόντων δεν αποκλείουν την νόσο, αφού είναι δυνατό με τις δοκιμασίες διέγερσης της έκκρισης της καλσιτονίνης (χορήγηση ασβεστίου ή πενταγαστρίνης ενδοφλεβίως ή οιοπνευματούχου ποτού) να επιτευχθούν υψηλές τιμές³⁹.

Η βιοψία με λεπτή βελόνη είναι απλή και αξιόπιστη παρακλινική εξέταση, αφού η διαγνωστική

της ακρίβεια ξεπερνά το 95%, εφόσον εκτελείται από έμπειρο κλινικό κι ερμηνεύεται από έμπειρο κυτταρολόγο³⁴. Μειονεκτήματα της μεθόδου αυτής είναι τα ψευδώς αρνητικά και τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα, που κυμαίνονται από 1-3% έκαστο σε διάφορες μελέτες^{34,40}. Η αναρρόφηση ανεπαρκούς για την εξέταση υλικού, είναι ένα άλλο μειονέκτημα της μεθόδου που παρατηρείται στο 5% των περιπτώσεων³⁴.

Στον πίνακα 8 αναφέρονται οι λόγοι που θα οδηγήσουν σε θυροειδεκτομή στις ομάδες των ασθενών με τις διάφορες μορφές θυροειδίτιδας.

Στην ομάδα των ασθενών με *χρόνια λεμφοκυτταρική θυροειδίτιδα* (Hashimoto) η θυροειδεκτομή έχει ένδειξη: α) Στους ασθενείς που παρουσιάζουν πιεστικά συμπτώματα από μεγάλη διόγκωση του θυροειδή αδένου, η οποία δεν υποχωρεί στη χορήγηση θυροξίνης⁴¹. β) Στους ασθενείς στους οποίους υπάρχει υπόνοια για συνύπαρξη καρκινώματος που καθορίζεται από την παρουσία μονήρους ψυχρού όζου. Η συχνότητα συνύπαρξης καρκινώματος στους ασθενείς με θυροειδίτιδα Hashimoto είναι η ίδια με αυτή των ασθενών που πάσχουν από οξώδη βρογχοκήλη (1-15%)^{41,42}. Ωστόσο, η συνύπαρξη λεμφώματος στους ασθενείς με θυροειδίτιδα Hashimoto είναι σαφώς υψηλότερη⁴².

Στην ομάδα των ασθενών με *υποξεία κοκκιώδη θυροειδίτιδα* (De Quervain) η θυροειδεκτομή ενδείκνυται μόνο όταν υπάρχει υπόνοια συνύπαρξης καρκινώματος. Η υπόνοια αυτή τίθεται όταν η διόγκωση είναι ετερόπλευρη, ή όταν συνυπάρχουν όζοι που παραμένουν μετά την παρέλευση 2 μηνών, χρονικό διάστημα κατά το οποίο υποχωρεί πλήρως η νόσος^{4,41}.

Στην ομάδα των ασθενών με *χρόνια διηθητική ινώδη θυροειδίτιδα* (Riedel) η θυροειδεκτομή ενδείκνυται αφενός για τον αποκλεισμό του καρκινώματος και αφετέρου για την ανακούφιση του ασθενούς από τα πιεστικά συμπτώματα^{4,41}. Στην θυροειδίτιδα του Riedel, λόγω της ίνωσης ο θυρε-

οειδής αδένου είναι πολύ σκληρός και καθηλωμένος στους γύρω ιστούς. Ο αποκλεισμός με την κλινική εξέταση του καρκινώματος είναι πολύ δύσκολος. Εξάλλου, η βιοψία με βελόνη, λόγω της έντονης σκληρίας, πολλές φορές δεν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί⁴¹. Στις περιπτώσεις αυτές ενδείκνυται η εκτομή τμήματος του θυροειδή αδένου, κυρίως του ισθμού, αφενός για την ιστολογική επιβεβαίωση της πάθησης και αφετέρου για την ανακούφιση του ασθενούς από τα πιεστικά συμπτώματα^{4,41}. Η ολοκλήρωση της θυροειδεκτομής είναι δύσκολη κι επικίνδυνη λόγω της καθήλωσης του θυροειδή αδένου στους γύρω ιστούς^{4,41}.

ΤΕΧΝΙΚΗ ΘΥΡΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗΣ

Ιστορική αναδρομή

Η θυροειδεκτομή καθιερώθηκε ως παραδεκτή χειρουργική επέμβαση για τις παθήσεις του θυροειδή, στις τελευταίες δεκαετίες του 19^{ου} αιώνα. Χειρουργικές επεμβάσεις στο θυροειδή αναφέρονται σποραδικά από την εποχή του Γαληνού, που αφορούσαν είτε στην απολίνωση ορισμένων αγγείων του αδένου, είτε στη μερική εκτομή του⁴.

Η πρώτη επιτυχημένη θυροειδεκτομή έγινε από τον Μαυριτανό Χειρουργό Albucasis το 952 στη Ζάχρα, που ήταν μία Αραβική πόλη της Ισπανίας⁶. Από τότε μέχρι και τα τέλη του 19^{ου} αιώνα δε σημειώθηκε καμία πρόοδος, αφού οι θυροειδεκτομές που έγιναν κατά καιρούς συνοδεύτηκαν από υψηλή θνητότητα που έφθανε το 50% και οφειλόταν είτε στη μη ελεγχόμενη μαζική αιμορραγία, είτε στην επιμόλυνση των τραυμάτων^{4,6,43}. Έτσι η θυροειδεκτομή έμεινε στο περιθώριο, ως θεραπευτική επιλογή, αφού διακεκριμένοι Χειρουργοί του 19^{ου} αιώνα, όπως ο Leipzig και ο Gross, τη θεωρούσαν επικίνδυνη και απαράδεκτη μέθοδο θεραπείας. Εξάλλου, ο Samuel Gross για να δείξει την πλήρη αντίθεσή του στη θυροειδεκτομή τη χαρακτήρισε, σε μια ομιλία του το 1866, ως σφαγή και τον ασθενή ως υποψήφιο θύμα⁶. Ωστόσο, ο Kocher, που είχε αντίθετη γνώμη πραγματοποίησε το 1872 την πρώτη επιτυχημένη θυροειδεκτομή για ιωδοπενική βρογχοκήλη στη Βέρνη. Κατά τη διάρκεια της καριέρας του πραγματοποίησε γύρω στις 5.000 θυροειδεκτομές με θνητότητα 0,5% και τιμήθηκε το 1909 με το βραβείο Nobel Ιατρικής. Το Nobel αυτό ήταν το πρώτο και το τελευταίο που δόθηκε για κλινική εργασία αποδεικνύοντας τη σπουδαιότητα της προσφοράς του Kocher στο πεδίο της χειρουργικής του θυροειδή αδένου^{43,44}.

Πίνακας 8. Ενδείξεις θυροειδεκτομής στους ασθενείς με θυροειδίτιδα

<i>Χρόνια λεμφοκυτταρική θυροειδίτιδα (Hashimoto)</i>
Συμπτώματα πίεσης
Υπόνοια συνύπαρξης καρκινώματος ή λεμφώματος
<i>Υποξεία κοκκιώδης θυροειδίτιδα (De Quervain)</i>
Υπόνοια συνύπαρξης καρκινώματος
<i>Χρόνια διηθητική ινώδης θυροειδίτιδα (Riedel)</i>
Αποκλεισμός καρκινώματος
Συμπτώματα πίεσης

Την ίδια χρονική περίοδο ο Billroth στη Γερμανία ασχολήθηκε επίσης με τις θυρεοειδεκτομές. Οι δύο αυτοί πρωτοπόροι της χειρουργικής, συνέβαλαν ουσιαστικά στην καθιέρωση της θυρεοειδεκτομής ως παραδεκτής μεθόδου θεραπείας των θυρεοειδοπαθειών.

Στις αρχές του 20ου αιώνα η εξέλιξη της ιατρικής επιστήμης στις ΗΠΑ συνέβαλε στη στροφή του ενδιαφέροντος των Αμερικανών ιατρών προς τις Πανεπιστημιακές Κλινικές της Ευρώπης, όπου φιλοξενούνταν μεγάλα ονόματα της χειρουργικής. Έτσι, ο W. Halsted, πρώτος Καθηγητής της Χειρουργικής του νεοϊδρυθέντος Πανεπιστημίου "Johns Hopkins" των ΗΠΑ, ήταν συχνός επισκέπτης των χειρουργικών κλινικών των Πανεπιστημίων της Ελβετίας και της Γερμανίας και θαυμαστής της τεχνικής του Kocher στις θυρεοειδεκτομές. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να αποδεχθεί και να εφαρμόσει την θυρεοειδεκτομή ως μέθοδο θεραπείας στις ΗΠΑ⁶.

Πλην του Halsted κι άλλοι επώνυμοι χειρουργοί των ΗΠΑ, όπως οι αδελφοί Mayo, ο Crile, ο Lahey, ήταν από τους πρωτοπόρους της χειρουργικής του θυρεοειδή αδένου. Με τη συμβολή των χειρουργών αυτών και τις συνεχείς βελτιώσεις της τεχνικής μειώθηκαν σημαντικά, τόσο οι μετεγχειρητικές επιπλοκές, όσο και η θνητότητα που στις μέρες μας είναι μηδενική^{4,6}.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΤΥΧΙΑ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗΣ

Για να μειωθούν οι πιθανότητες εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών ή υποτροπής της βρογχοκήλης και να υπάρξει το καλύτερο δυνατό αισθητικό αποτέλεσμα, ούτως ώστε η εγχείρηση να χαρακτηριστεί επιτυχής, πρέπει να τηρηθούν ορισμένες βασικές αρχές τόσο στην προεγχειρητική φάση, όσο και κατά τη διάρκεια της εγχείρησης.

Προεγχειρητικός έλεγχος

Αιματολογικός. Εκτός από τις συνήθεις αιματολογικές εξετάσεις πρέπει να ελεγχθούν οι τιμές των θυρεοειδικών ορμονών (FT₃, FT₄) και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (T.S.H.), αφού είναι γνωστό ότι ο ασθενής για να χειρουργηθεί πρέπει να είναι ευθυρεοειδικός. Στην περίπτωση που θα διαπιστωθεί υπερθυρεοειδισμός, η εγχείρηση αναβάλλεται μέχρι ο ασθενής να καταστεί, με την κατάλληλη αγωγή, ευθυρεοειδικός.

Απεικονιστικός. Η ακτινογραφία τραχήλου θα

δείξει την πιθανή παρεκτόπιση της τραχείας ή την πιθανή ύπαρξη ψαμμωδών σωματίων, τα οποία είναι ενδεικτικά κακοήθειας. Η ακτινογραφία θώρακα θα μας πληροφορήσει επίσης για την ύπαρξη καταδυομένου τμήματος του θυρεοειδή ή την πιθανή ύπαρξη πνευμονικών μεταστάσεων. Το σπινθηρογράφημα θυρεοειδή θα προσδιορίσει την ύπαρξη θερμών ή ψυχρών όζων, ενώ το υπερηχογράφημα θα αποκαλύψει την κυστική ή συμπαγή υφή τους.

Έλεγχος της κινητικότητας των φωνητικών χορδών. Απαραίτητη εξέταση στον προεγχειρητικό έλεγχο. Αν υπάρχει πρόβλημα στην κινητικότητα της μιας φωνητικής χορδής, τότε πρέπει απαραίτητα να διαφυλάξουμε, κατά την εγχείρηση, την κινητικότητα της άλλης.

Εγχείρηση

Θέση του ασθενή στο χειρουργικό τραπέζι. Ο ασθενής τοποθετείται ύπτια με ένα σκληρό μαξιλάρι κάτω από τους ώμους, για να επιτευχθεί η απαραίτητη υπερέκταση του τραχήλου, που πρέπει να είναι κάπως περιορισμένη στους υπερήλικες. Το τμήμα της χειρουργικής τραπέζης που αφορά στο θώρακα του ασθενή υπεγείρεται κατά 15°, για τη μείωση της φλεβικής στάσης. Η κεφαλή του ασθενή συγκρατείται σε ευθεία θέση, για να γίνει συμμετρική η τομή.

Εγχειρητική τομή. Το μήκος του εγχειρητικού τραύματος εξαρτάται άμεσα από το μέγεθος της βρογχοκήλης και πρέπει να είναι επαρκές για την ευρεία αποκάλυψη του αδένου. Η τομή γίνεται σε απόσταση 3-4 εκ. πάνω από τη σφαγιτιδική εντομή και πρέπει να είναι ελαφρώς ελλειπτική, για να είναι παράλληλη προς τις φυσικές δερματικές πτυχές του τραχήλου. Έτσι επιτυγχάνεται το καλύτερο δυνατό αισθητικό αποτέλεσμα, όσον αφορά στην εγχειρητική ουλή, που έχει πρωταρχική σημασία για τους ασθενείς και ιδιαίτερα για τις νεαρές γυναίκες.

Αναγνώριση και διαφύλαξη των ευγενών στοιχείων. Κατά τη διάρκεια της εγχείρησης πρέπει να αναγνωριστούν και να διαφυλαχθούν, το παλίνδρομο νεύρο και οι παραθυρεοειδείς αδένες για την πρόληψη των, σχετιζομένων με αυτά, επιπλοκών.

Επάρκεια θυρεοειδεκτομής. Ανάλογα με το είδος της πάθησης η εκτομή του θυρεοειδικού παρεγχύματος πρέπει να είναι επαρκής, για να είναι αποτελεσματική η θεραπεία.

Επιμελής αιμόσταση και ενεργητική παροχέ-

Πίνακας 9. Τύποι εγχειρήσεων στο θυρεοειδή αδέν

Ετερόπλευρη λοβεκτομή (και ισθμεκτομή)
Ομόπλευρη λοβεκτομή και ετερόπλευρη μερική λοβεκτομή
Αμφοτερόπλευρη υφολική θυρεοειδεκτομή
Σχεδόν ολική θυρεοειδεκτομή
Ολική θυρεοειδεκτομή
Ισθμεκτομή

τευση του τραύματος. Η αιμόσταση πρέπει να ελέγχεται σχολαστικά, τόσο κατά τη διάρκεια της εγχείρησης όσο και στο τέλος αυτής, για να αποφευχθεί το ενδεχόμενο μετεγχειρητικής αιμορραγίας, η οποία είναι σοβαρή επιπλοκή. Η τοποθέτηση ενεργητικής παροχέτευσης είναι απαραίτητη, αφενός για να διαπιστωθεί έγκαιρα η μετεγχειρητική αιμορραγία και αφετέρου για να αποτραπεί η δημιουργία μετεγχειρητικού αιματώματος.

ΤΥΠΟΙ ΕΓΧΕΙΡΗΣΕΩΝ ΣΤΟ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΑΔΕΝΑ

Οι διάφοροι τύποι θυρεοειδεκτομής φαίνονται στον πίνακα 9. Η επιλογή του τύπου της εγχείρησης εξαρτάται από το είδος και την έκταση της πάθησης.

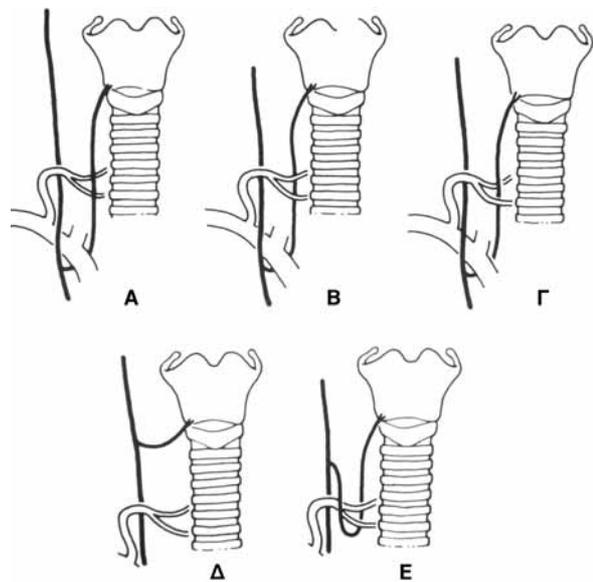
ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΤΥΠΩΝ ΘΥΡΕΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗΣ**Ετερόπλευρη λοβεκτομή (+ ισθμεκτομή)**

Η ετερόπλευρη λοβεκτομή θεωρείται σήμερα η μικρότερη σε έκταση παραδεκτή εκτομή του θυρεοειδή, αφού η εκπυρήνιση του όζου, που εφαρμόζονταν στο παρελθόν, θεωρείται στις μέρες μας ατελής επέμβαση. Ένδειξη για τη συγκεκριμένη επέμβαση αποτελούν συνήθως οι ετερόπλευρες αλλοιώσεις³⁶.

Μετά την τοποθέτηση του ασθενούς, όπως προαναφέρθηκε, εφαρμόζεται γενική ενδοτραχειακή αναισθησία και διατέμνεται το δέρμα 3-4 εκ. πάνω από τη σφαγιτιδική εντομή. Αφού διαταμούν το υποδόριο λίπος και το μυώδες πλάτυσμα, υπεγείρεται ο άνω κρημνός μέχρι την εντομή του θυρεοειδή χόνδρου σε όλο το μήκος της τομής. Υπεγείρεται παρομοίως και ο κάτω κρημνός μέχρι τη σφαγιτιδική εντομή. Οι δύο κρημνοί συγκρατούνται μακράν αλλήλων με το διαστολέα του Joll. Στη συνέχεια διανοίγεται κάθετα η τραχηλική περιτονία στη μέση γραμμή και διαχωρίζονται επιμήκως οι κάτωθεν του υοειδούς οστού μύς. Διατέμνεται επίσης επιμήκως η κάψα του θυρεοειδή και έλκεται μαζί με τους μύς προς τα πλάγια. Σπάνια θα απαιτηθεί εγκάρσια διατομή των μυών στις περι-

πτώσεις υπερμεγέθους βρογχοκήλης ή εκτεταμένου καρκινώματος. Ο λοβός έλκεται προς τη μέση γραμμή και αποκολλάται αμβλέως με τον δείκτη από τους μύς. Διατέμνεται, μέσω απολινώσεων, η μέση θυρεοειδική φλέβα. Συνεχίζεται η κινητοποίηση του λοβού με την παρασκευή και τμηματική διατομή εν μέσω διπλών απολινώσεων κεντρικά και μονών περιφερικά των άνω θυρεοειδικών αγγείων. Η έλξη του θυρεοειδικού λοβού προς τα κάτω βοηθάει ουσιαστικά στην ευκολότερη παρασκευή και απολίνωση των άνω θυρεοειδικών αγγείων. Οι απολινώσεις και η διατομή πρέπει να γίνουν τμηματικά όπως αναφέρθηκε και πολύ κοντά στον άνω πόλο του θυρεοειδή, για να αποφευχθεί βλάβη του έξω κλάδου του άνω λαρυγγικού νεύρου το οποίο, στο 20% των περιπτώσεων, πορεύεται μεταξύ των άνω θυρεοειδικών αγγείων. Στη φάση αυτή και πριν προχωρήσει περαιτέρω η παρασκευή του λοβού πρέπει να αναγνωριστεί το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο, το οποίο πορεύεται συνήθως στο βάθος της τραχειοοισοφαγικής αύλακας. Ωστόσο, υπάρχει μια τεράστια ποικιλία θέσεων και πορείας, η ακριβής γνώση των οποίων, έχει πρωταρχική σημασία για να το προφυλάξει από πιθανή κάκωση (Εικ. 1).

Η ψηλάφησή του ως χορδής επάνω στη τραχεία δίνει τη δυνατότητα της εντόπισης του νεύρου, στην επιφάνεια του οποίου αρκετά συχνά, πορεύεται μικρό αγγείο. Οι ήπιοι χειρισμοί επιβάλλονται για την αποκάλυψη του παλίνδρομου νεύρου,

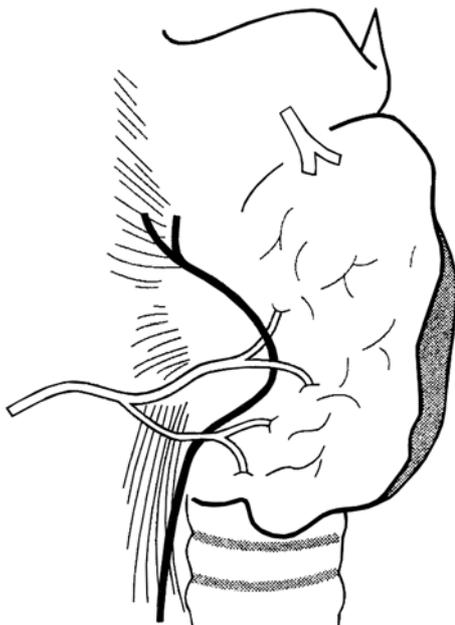


Εικ. 1. Ποικιλία θέσεων και πορείας του παλίνδρομου νεύρου.

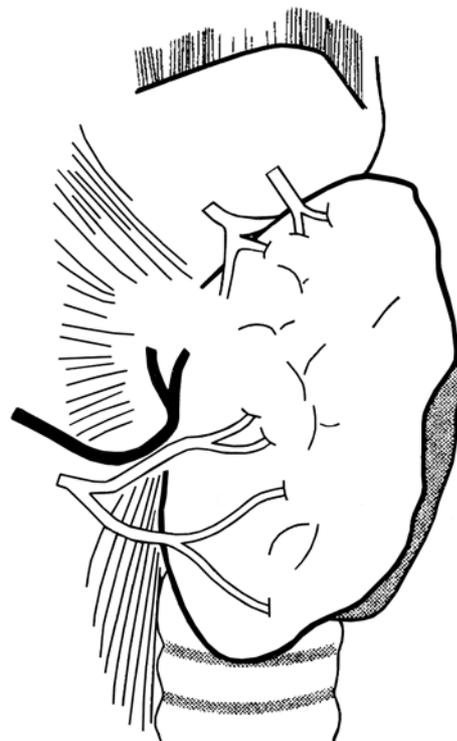
που συνήθως κείται στο βάθος κάτω από την κάτω θυρεοειδική αρτηρία. Υπάρχει όμως το ενδεχόμενο να καθιλώνεται στο πλάγιο του λοβού, από τους λοβιακούς κλάδους της κάτω θυρεοειδικής αρτηρίας, αυξάνοντας τις πιθανότητες κάκωσής του (Εικ. 2). Για το λόγο αυτό είναι σημαντικό να καθορισθεί επακριβώς η σχέση του παλίνδρομου νεύρου με την αρτηρία. Μια πιθανή παγίδα, για τον απρόσεκτο Χειρουργό, είναι η πορεία του νεύρου πάνω στην αρτηρία και λόγω των μεταδιδομένων σφύξεων να εκληφθεί ως αγγείο και να απολινωθεί. Η απώθηση του παλίνδρομου νεύρου προς τα εμπρός και κοντά στον κάτω πόλο από έναν όζο, που εντοπίζεται στην οπίσθια επιφάνεια του λοβού, μπορεί να γίνει αιτία για την απολίνωση και διατομή του. Για τους λόγους αυτούς οι κλάδοι της κάτω θυρεοειδικής αρτηρίας πρέπει να απολινώνονται χωριστά και κοντά στη θυρεοειδική κάψα χωρίς να θίγεται το στέλεχος της. Στη φάση αυτή η χρήση της διαθερμίας πρέπει να αποφεύγεται, αφού η μεταδιδόμενη, περιφερικά, θερμότητα μπορεί να βλάψει το παλίνδρομο νεύρο. Το κάτω λαρυγγικό νεύρο στη δεξιά πλευρά μπορεί να μην είναι παλίνδρομο σε συχνότητα 0,5-1%^{45,46} (Εικ. 3).

Μια επίσης επικίνδυνη θέση για κάκωση του νεύρου, εκτός από την τραχειοοισοφαγική αύλακα, είναι το σημείο εισόδου του στο λάρυγγα καθώς περνάει διαμέσου του συνδέσμου του Berry,

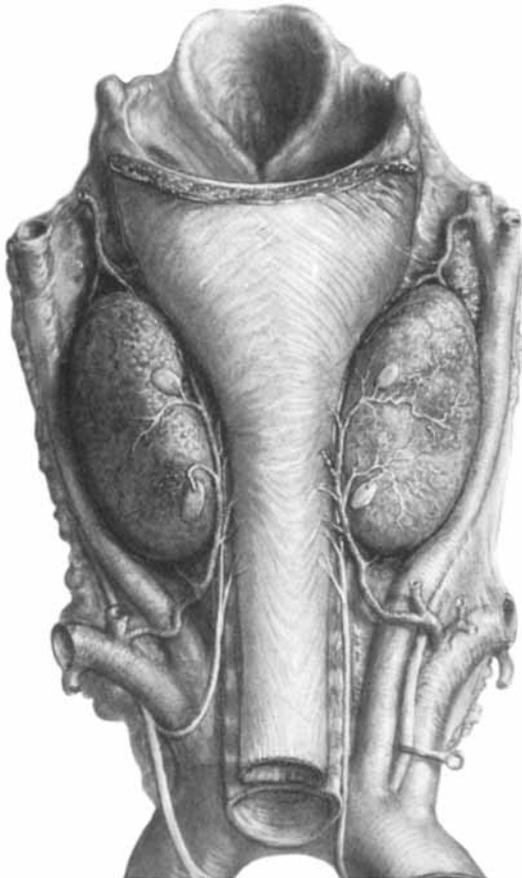
συχνά με ελικοειδή πορεία. Είναι δυνατόν το παλίνδρομο νεύρο να διακλαδίζεται πριν από την είσοδό του στο λάρυγγα. Για να αναγνωρισθεί το νεύρο, στη θέση αυτή, πρέπει να διαιρεθεί η κρεμαστήριος περιτονία πάντα κοντά στο θυρεοειδή με μικρά βήματα και επιμελή αιμόσταση. Η χρήση της διαθερμίας και στη φάση αυτή πρέπει να αποφεύγεται, για τον ίδιο λόγο που προαναφέρθηκε. Στη συνέχεια πρέπει να αναγνωριστούν οι παραθυρεοειδείς αδένες. Όταν είναι στη συνήθη θέση τους ο κάτω αδένας εντοπίζεται κοντά στον κάτω πόλο του θυρεοειδή, μπροστά από το παλίνδρομο νεύρο. Ο άνω παραθυρεοειδής αδένας εντοπίζεται στο 90% των περιπτώσεων λίγο πιο πάνω από την κάτω θυρεοειδική αρτηρία και σε ακτίνα 1 εκ. από τη διασπάρωσή της με το παλίνδρομο νεύρο (Εικ. 4). Η διόγκωση του θυρεοειδή αδένος μπορεί να μετατοπίσει τους παραθυρεοειδείς προς τα εμπρός στην προσθιοπλάγια επιφάνεια, με κίνδυνο να απαγγειωθούν ή να εκταμούν κατά την παρασκευή του λοβού. Για το λόγο αυτό πρέπει να απωθηθεί και να διαφυλαχθεί κάθε μόρφωμα που μοιάζει με παραθυρεοειδή αδένος. Η χρήση της διαθερμίας πρέπει να περιοριστεί στο ελάχιστο, καθώς η μεταδιδόμενη θερμότητα είναι δυνατόν να βλάψει την αγγείωση των παραθυρεοειδών και τη λεπτή άρθρωση στο λάρυγγα. Στην περίπτωση που θα



Εικ. 2. Καθίλωση του παλίνδρομου νεύρου στο πλάγιο του λοβού από τους κλάδους της κάτω θυρεοειδικής αρτηρίας.



Εικ. 3. Μη παλίνδρομο νεύρο.



Εικ. 4. Παραθυροειδείς αδένες.

αφαιρεθεί από λάθος κάποιος παραθυροειδής, εμφυτεύεται στο στερονοκλειδομαστοειδή μύ. Ο λοβός του θυροειδής έχει κινητοποιηθεί πλήρως και απομένει η παρασκευή του στη μέση γραμμή και η αποκόλληση του ισθμού από την τραχεία. Η εκτομή θα πρέπει να περιλαμβάνει τον ισθμό και τον πυραμοειδή λοβό, αν υπάρχει. Η διατομή γίνεται στα όρια του άλλου λοβού με τον ισθμό, αφού προηγουμένως τοποθετηθούν σε όλο το μήκος βαθιές διακεκομμένες αιμοστατικές ραφές. Η επιφάνεια κοπής ελέγχεται για αιμορραγία, η οποία αντιμετωπίζεται συνήθως με διαθερμία ή σπανιότερα με απολίνωση και στη συνέχεια καθλώνεται με διακεκομμένες ραφές στο πλάγιο τοίχωμα της τραχείας. Η ασφαλής θυροειδεκτομή εξαρτάται άμεσα από την αιμόσταση καθώς μόνο με την τακτική αυτή μπορούν να αναγνωριστούν με ακρίβεια και να διαφυλαχθούν το παλίνδρομο νεύρο και οι παραθυροειδείς αδένες.

Στη συνέχεια αφαιρείται το μαξιλαράκι κάτω από τους ώμους και ελέγχεται ξανά η αιμόσταση. Τοποθετείται ενεργητική παροχέτευση (Redon) και συρράπτεται το τραύμα κατά στρώματα με α-

πορροφήσιμο ράμμα. Το δέρμα συγκλείνεται με υποδόρια συνεχόμενη ραφή ή με διακεκομμένες ραφές δέρματος, που θα αφαιρεθούν την 3^η μετεγχειρητική μέρα, ή με βιολογική κόλλα.

Ολική θυροειδεκτομή

Η ολική θυροειδεκτομή έχει ένδειξη στις αμφοτερόπλευρες αλλοιώσεις όπως π.χ. στις πολυζώδεις τοξικές και μη βρογχοκήλες, σε ορισμένους ασθενείς με νόσο του Graves και στα καρκινώματα^{36,47,48}. Η τεχνική είναι πανομοιότυπη με αυτή της ετερόπλευρης λοβεκτομής, η οποία εφαρμόζεται και στον άλλο λοβό. Στις περιπτώσεις θυροειδικών καρκινωμάτων που συνοδεύονται από μεταστάσεις στους τραχηλικούς λεμφαδένες, επιβάλλεται η ταυτόχρονη εκτέλεση λεμφαδενικού καθαρισμού, που μπορεί να είναι είτε τροποποιημένη με διατήρηση του στερονοκλειδομαστοειδούς μύς και της έσω σφαγίτιδας, είτε ριζική με την αφαίρεση των ως άνω στοιχείων.

Ομόπλευρη λοβεκτομή και ετερόπλευρη μερική λοβεκτομή

Η επέμβαση αυτή δίνει τη δυνατότητα να εγκαταλειφθεί μεγαλύτερο κολόβωμα από τη μία πλευρά εφόσον οι αλλοιώσεις είναι περιορισμένες. Η τεχνική της κινητοποίησης των λοβών και της αναγνώρισης των ευγενών στοιχείων είναι η ίδια με τις προηγούμενες επεμβάσεις. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην αιμόσταση της επιφάνειας κοπής του υπολείμματος, η οποία επιτελείται με τον ήδη προαναφερθέντα τρόπο.

Αμφοτερόπλευρη υφολική θυροειδεκτομή

Η εγχείρηση αυτή ενδείκνυται σε αμφοτερόπλευρες αλλοιώσεις, που είναι περιορισμένες σε έκταση. Αφαιρούνται τα 3/4 από κάθε λοβό. Στις περιπτώσεις ασθενών με νόσο του Graves τα κολοβώματα που θα παραμείνουν πρέπει να είναι μικρά και να μην υπερβαίνουν τα 4 γρ. σε κάθε πλευρά. Η κινητοποίηση των λοβών γίνεται με τον ήδη περιγραφέντα τρόπο. Στα όρια διατομής τοποθετούνται κυρτές αιμοστατικές λαβίδες (Moskito) και τέμνονται οι λοβοί. Ελέγχεται με επιμέλεια η αιμόσταση των επιφανειών κοπής των κολοβωμάτων.

Σχεδόν ολική θυροειδεκτομή

Κατά την εκτέλεση της εγχείρησης αυτής, αφαιρείται σχεδόν ολόκληρος ο θυροειδής αδένας και εγκαταλείπεται μόνο η οπίσθια κάψα του με λεπτή

φλούδα θυρεοειδικού παρεγχύματος, ώστε να διαφυλαχθούν οι παραθυρεοειδείς αδένες και τα παλίνδρομα νεύρα. Ενδείκνυται σε ασθενείς με ευμεγέθεις πολυοζώδεις βρογχοκήλες όπου δεν υπάρχει υγιές θυρεοειδικό παρέγχυμα, καθώς και σε ασθενείς με διαφοροποιημένα θυρεοειδικά καρκινώματα. Η τεχνική της εγχείρησης είναι ίδια με την περιγραφείσα.

Ισθμεκτομή

Ενδείκνυται σε σπάνιες περιπτώσεις μονήρων όζων που εντοπίζονται στον ισθμό με υγιές το υπόλοιπο θυρεοειδικό παρέγχυμα, καθώς και για την απελευθέρωση της τραχείας σε περιπτώσεις διαφοροποιημένου καρκινώματος και σπανιότερα θυρεοειδίτιδας του Riedel. Η αποκάλυψη του θυρεοειδή αδένου γίνεται όπως έχει ήδη περιγραφεί. Κινητοποιούνται οι κάτω πόλοι και των δύο λοβών με το συνήθη τρόπο και αποκαλύπτεται η πρόσθια επιφάνεια της τραχείας. Παρασκευάζεται ο πυραμοειδής λοβός αν υπάρχει και αποκολλάται από την τραχεία. Με τις ενέργειες αυτές απελευθερώνεται ο ισθμός από πάνω και από κάτω. Ακολουθεί η αποκόλληση του από την πρόσθια επιφάνεια της τραχείας και τοποθετούνται αιμοστατικές λαβίδες στα όρια εκτομής εκατέρωθεν. Εκτέμνεται ο ισθμός, ελέγχεται η αιμόσταση των επιφανειών κοπής και συγκλείεται το τραύμα με τον ήδη περιγραφέντα τρόπο.

Θυρεοειδεκτομή για ενδοθωρακική βρογχοκήλη

Στην καταδυσόμενη βρογχοκήλη, που αποτελεί το 4% των βρογχοκηλών, τα άνω και κάτω θυρεοειδικά αγγεία είναι συνήθως προσιτά στον τράχηλο. Η απολίνωση και η διατομή των αγγείων του άνω πόλου είναι το ουσιαστικό προκαταρκτικό βήμα πριν την κινητοποίηση του λοβού προς την πλευρά της κατάδυσης. Απολινώνονται και διατέμνονται στη συνέχεια η μέση θυρεοειδική φλέβα, τα κάτω θυρεοειδικά αγγεία και αποκολλάται αμβλέως ο λοβός από τους πέριξ ιστούς προς τα πλάγια και πίσω. Ο λοβός έλκεται προς τα πάνω και αποκολλάται βαθμιαία δια του δακτύλου το καταδυσόμενο τμήμα, το οποίο απελευθερώνεται και αναδύεται στον τράχηλο. Το παλίνδρομο νεύρο απωθείται στο βάθος της τραχειοοισοφαγικής αύλακος από το καταδυσόμενο τμήμα και ο κίνδυνος κάκωσης του, στην ενδοθωρακική του πορεία, είναι ελάχιστος εφόσον η κινητοποίηση του καταδυσόμενου τμήμα-

τος γίνει με ήπιους χειρισμούς. Στον τράχηλο η αναγνώριση και η προφύλαξη του παλίνδρομου νεύρου γίνεται όπως έχει ήδη προαναφερθεί. Η μέση στερνοτομή σπανίως είναι αναγκαία για την αφαίρεση της ενδοθωρακικής βρογχοκήλης^{49,50}. Ωστόσο, επί πρωτοπαθούς ενδοθωρακικής βρογχοκήλης είναι απαραίτητη, αφού η αγγείωση του θυρεοειδή αδένου γίνεται από κλάδους των μεσοθωρακικών αγγείων⁵¹.

Θυρεοειδεκτομή για υποτροπιάσασα βρογχοκήλη

Η επέμβαση αυτή είναι εξαιρετικά δύσκολη και ιδιαίτερα επικίνδυνη για το παλίνδρομο νεύρο και τους παραθυρεοειδείς αδένες, η αναγνώριση των οποίων δυσχεραίνεται από την παρουσία ουλώδους ιστού που εγκλωβίζει και μετατοπίζει από τις τυπικές τους θέσεις τα ευγενή αυτά στοιχεία. Κατά συνέπεια, η συχνότητα των επιπλοκών είναι πολύ μεγαλύτερη εκείνης της τυπικής θυρεοειδεκτομής αφού, πέραν των δυσχερών συνθηκών, επιβάλλεται η εκτέλεση ολικής ή σχεδόν ολικής θυρεοειδεκτομής προς αποφυγή νέας υποτροπής⁵². Η κινητοποίηση των λοβών είναι ιδιαίτερα δύσκολη λόγω της εκτεταμένης ουλής από την προηγηθείσα εγχείρηση και η ολοκλήρωση της θυρεοειδεκτομής γίνεται άτυπα και επί εγχειρητικού πεδίου ιδιαίτερα αιμορραγικού.

Συμπερασματικά, η θυρεοειδεκτομή είναι μια ασφαλής επέμβαση όταν πραγματοποιείται από εξειδικευμένο, στη χειρουργική του θυρεοειδή, χειρουργό. Στην προεγχειρητική διαγνωστική φάση πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη σωστή διάγνωση που θα καθορίσει την ημερομηνία και την έκταση της εγχείρησης. Η θνητότητα της θυρεοειδεκτομής, στις μέρες μας, είναι μηδενική αλλά και η συχνότητα των μετεγχειρητικών επιπλοκών, όπως η αιμορραγία, οι κακώσεις του παλίνδρομου νεύρου και των παραθυρεοειδών αδένων, σε έμπειρα χέρια, είναι πολύ χαμηλή με ποσοστά κάτω του 1%⁵³⁻⁵⁵.

ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

Η θυρεοειδεκτομή είναι μια επέμβαση στην οποία οι βασικές αρχές της εγχειρητικής τεχνικής έχουν ελάχιστα διαφοροποιηθεί τα τελευταία 100 χρόνια. Ωστόσο οι πρόσφατες εξελίξεις στη γενική χειρουργική στον τομέα των ελάχιστα επεμβατικών εγχειρήσεων (λαπαροσκοπικών, ενδοσκοπικών) καθώς και στον τομέα των νέων μέσων αιμό-

στασης όπως το ψαλίδι-νυστέρι υπερήχων (Ultracision) και η ηλεκτροχειρουργική λαβίδα έμφραξης των αγγείων (LigaSure) έδωσαν τη δυνατότητα της εφαρμογής τους και στην εκτομή του θυρεοειδούς⁵⁶.

Όσον αφορά την ενδοσκοπική θυρεοειδεκτομή φαίνεται πως η πιο αποδεκτή μέθοδος είναι η υποβοηθούμενη με βίντεο (video-assisted thyroidectomy) από μικρή (1,5-2 εκ.) τραχηλική τομή, αφού έχει υιοθετηθεί από πολλές ομάδες χειρουργών και υπάρχουν δημοσιευμένες μονοκεντρικές και πολυκεντρικές μελέτες με ικανό αριθμό περιστατικών^{57,58}. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμοί στην εφαρμογή της γι' αυτό μόνο το 20% των ασθενών με θυρεοειδοπάθειες είναι δυνατό να αντιμετωπιστούν με τη μέθοδο αυτή. Οι ενδείξεις για την εφαρμογή της είναι: α) μικροί όζοι κάτω των 35 mm, β) μικρός θυρεοειδής αδέννας κάτω των 30 ml, γ) μόνο μικρά και χαμηλού κινδύνου θηλώδη καρκινώματα, δ) παρθένο χειρουργικά έδαφος⁵⁷. Με την απόκτηση μεγαλύτερης εμπειρίας πιθανότατα θα αυξηθούν οι ενδείξεις και θα αντιμετωπίζονται μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών. Αντίθετα, η ενδοσκοπική θυρεοειδεκτομή μέσω μασχάλιαίων ή παραθηλαίων τομών, για να μην υπάρχουν ουλές στον τράχηλο, έχει εφαρμοσθεί από μερίδα χειρουργών χωρίς όμως να έχει γίνει ευρέως αποδεκτή⁵⁷.

Η εφαρμογή των σύγχρονων μέσων αιμόστασης (Ultracision, LigaSure) στη θυρεοειδεκτομή, όπως διαπιστώθηκε από διάφορες μελέτες⁵⁹⁻⁶¹, περιόρισε τον εγχειρητικό χρόνο, την διεγχειρητική αιμορραγία και την μετεγχειρητική παροχή αίματος. Όσον αφορά όμως στη συχνότητα των μετεγχειρητικών επιπλοκών ορισμένοι συγγραφείς⁶⁰ αναφέρουν ότι παρατήρησαν μείωση με τα σύγχρονα μέσα αιμόστασης σε σχέση με τη συμβατική απολίνωση, ενώ άλλοι^{59,61} είχαν τα ίδια ποσοστά και στις δύο μεθόδους.

ABSTRACT

Ntokmetzioglou JM. Indications for surgical treatment in thyroid diseases. Technique of thyroidectomy. Hell Iatr 2007, 73: 17-30.

We analyze, in detail, the indications for thyroidectomy in patients with various thyroid diseases, such as toxic or euthyroidal goiters, thyroiditis, and patients with high risk for malignancy. Concerning the technique of thyroidectomy, we present a short historical review, highlight the basic principals for

successful surgery, the various types of operations and the steps in each type of procedure.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Totten MA, Wool MS. Medical treatment of hyperthyroidism. *Med Clin North Am* 1979, 63: 321-8.
2. Dahlberg PA, Karlsson PA, Jansson R, et al. Thyrotropin-releasing hormone testing during antithyroid drug treatment Graves' disease as an indicator of remission. *J Clin Endocrinol Metab* 1985, 61: 1100-4.
3. Van Ouwkerk BM, Krenning EP, Docter R, et al. Cellular and humoral immunity in patients with hyperthyroid Graves' disease before during and after antithyroid drug treatment. *Clin Endocrinol* 1987, 26: 385-94.
4. Παρράς Α. Νοσήματα του θυρεοειδούς αδένος. Εκδ. Παρισιάνος Αθήνα 1979, 20.
5. Wool MS. Hyperthyroidism in: Cady B, Rossi RL, eds *Surgery of the thyroid and parathyroid gland*. Third ed London: WB Saunders Co, 1991: 121.
6. Harrison ST. The thyroid gland in: Sabiston CD, ed. *Textbook of Surgery*. Thirteenth ed London: WB Saunders Co. 1986, 579.
7. Goluboff LG, Sisson JC, Hamburger JI. Hyperthyroidism associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974, 44: 107-10.
8. Mestman JH, Manning PR, Hodgman J. Hyperthyroidism and pregnancy. *Arch intern Med* 1974, 134: 434-9.
9. Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, et al. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism. A report of the cooperative thyrotoxicosis therapy. Follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 1974, 38: 976-80.
10. Spencer PR, Chapman NC, Hemelatha R. Thyroid carcinoma after radioiodide therapy for hyperthyroidism. Analysis based on age, latency and administered dose of I 131. *Clin Nucl Med* 1983, 8: 216-9.
11. Ross DS, Ridgway Ec, Daniels GH. Successful treatment of solitary toxic thyroid nodules with relatively low-dose iodine-131 with low prevalence of hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984, 501: 488-90.
12. Olen E, Klink GH. Hyperthyroidism and thyroid cancer. *Arch Path* 1966, 81: 531-5.
13. Shapiro SJ, Friedman NB, Perzik SL, et al. Incidence of thyroid carcinoma in Graves' disease. *Cancer* 1970, 26: 1261-70.
14. Behar R, Arganini M, Wu T, et al. Graves' disease and thyroid cancer. *Surgery* 1986, 100: 1121-4.
15. Edmondo CL, Teller M. Hyperthyroidism and cancer. *Clin Endocrinol* 1988, 28: 253-7.
16. Paul SJ, Sisson JC. Thyrotoxicosis and incidental thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1990, 19: 543-612.
17. Γαμβρός Ο, Ντοκμετζιόγλου Ι, Μηλιάς Κ, Παπαβραμίδης Σ, Κεϊσόγλου Ι, Αηδονόπουλος Α. Θυρεοειδικό καρκίνωμα και τοξική βρογχοκήλη. *Χειρουργικά Χρονικά* 2000, 5: 104-7.

18. *Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, et al.* Papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1987, 83: 479-82.
19. *Αηδονόπουλος Α, Ταυρίδης Γ, Οικονόμου Α, Αλετράς Ο.* Θυρεοτοξίκωση από ορμονοπαραγωγό μεταστατικό θυλακιώδες καρκίνωμα του θυρεοειδή αδένος (Ανακοίνωση μίας περίπτωσης). *Ελληνική Χειρουργική* 1988, 60: 301-6.
20. *Shahian DM, Rossi RL.* Posterior mediastinal goiter. *Chest* 1988, 94: 599-602.
21. *Harness JK, Thompson NW, Nishiyama RH.* Childhood thyroid carcinoma *Arch Surg* 1971, 102: 278-84.
22. *Katz AD, Zager WJ.* The malignant cold nodule of the thyroid. *Am J Surg* 1976, 132: 459-62.
23. *Mazzaferrri EL.* Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993, 328: 553-9.
24. *Doniach I.* The effect of radioactive iodine alone and in combination with methylthiouracil upon tumour production in the rat's thyroid gland. *Br J Cancer* 1953; 7: 181-5.
25. *Duffy BJ jr, Fitzgerald PJ.* Thyroid cancer in childhood and adolescence. A report on twenty-eight cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1950, 101: 1296-308.
26. *Winship T, Rosvoll RV.* Childhood thyroid carcinoma. *Cancer* 1961, 14: 734-43.
27. *Degroot LI, Paloyan E.* Thyroid carcinoma and radiation. A Chicago endemic *JAMA* 1973, 225: 487-91.
28. *Mc Dougall JR.* Thyroid cancer after iodine 131 therapy. *JAMA* 1974, 227: 438-9.
29. *Tomlinson C, Nowies KW, Mc Dougall RJ.* Papillary cancer in a patient treated with radioiodine for Graves hyperthyroidism. Case report and a review of the risk. *Clin Nucl Med* 1991, 16: 729-31.
30. *Taylor J.* Surgical treatment of carcinoma of the thyroid. *Br J Surg* 1965, 52: 740-2.
31. *Lynn J, Gamvros O, Taylor S.* Medullary carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 1981, 5: 27-32.
32. *Αηδονόπουλος Α, Γραμματικός Φ, Παπαγιαννοπούλου Δ. και συν.* Σχέσεις του κλινικού μονήρους όζου προς το καρκίνωμα του θυρεοειδούς αδένος. *Γαληνός* 1971, 13: 690-701.
33. *Αηδονόπουλος Α.* Ψυχρός όζος του θυρεοειδούς. Χειρουργική αντιμετώπιση. Εισήγηση σε συζήτηση Στοργύλου Τραπέζιου στο 2ο Πανελλήνιο Αντικαρκινικό Συμπόσιο. *Νοσοκομειακά Χρονικά* 1982, 44: 379-82.
34. *Wool MS.* Evaluation of thyroid nodules in: *Surgery of the thyroid and parathyroid gland* by Cady B and Rossi RL. Third ed. WB Saunders Co. London 1991: 83.
35. *Thompson NW, Nishiyama RH, Harness JK.* Thyroid carcinoma: current controversies. *Curr Probl Surg* 1978, 15: 5-67.
36. *Ντοκμετζιόγλου Ι.* Καρκίνωμα του θυρεοειδή αδένος, Ανάλυση 140 περιπτώσεων. *Διδακτορική Διατριβή* 1985, 59-98.
37. *Rosen JB, Wallace D, Strawbridge HG, et al.* Re-evaluation of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer, *Surgery* 1981, 90: 747-56.
38. *Rossen JB, Walfish PG, Miskin M.* The ultrasound of thyroid masses. *Surg Clin N Am* 1979, 58: 19-33.
39. *Jakson CE, Tashjian AH jr, Block MA.* Detection of medullary thyroid cancer by calcitonin assay in families. *Ann Intern Med* 1973, 78: 845-52.
40. *Ashcraft MW, Van Herle AJ.* Management of thyroid nodules. *Head Neck Surg* 1981, 3: 216-230 and 297-322.
41. *Woll MS.* Thyroiditis in: *Surgery of the thyroid and parathyroid gland* by Cady B, Rossi RL Third ed. WB Saunders Co, London 1991, 135.
42. *Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T.* Cancer risk in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985, 312: 601-4.
43. *Becker WF.* Pioneers in thyroid surgery *Ann Surg* 1977, 185: 493-504.
44. *Cady B.* History of thyroid and parathyroid surgery in: *Surgery of the thyroid and parathyroid glands* by Cady B and Rossi RL. Third ed. WB Saunders Co, London 1991: 1.
45. *Fardon JR.* *Breast and Endocrine Surgery*, W.B. Saunders London 1977, 65-75.
46. *Reeve T, Thompson NW.* Complications of thyroid surgery: How to avoid them, how to manage them and observations on their possible effect on the whole patient. *World J Surg* 2000, 24: 971-75.
47. *Aidonopoulos A, Gamvros O, Deligianidis N, Kesisoglou I, Ntokmetzioglou I, Filos G.* Total or near total thyroidectomy. *Surgical Chronicles, Suppl.* 1998: 57-9.
48. *Αηδονόπουλος Α.* Ολική θυρεοειδεκτομή – Ενδείξεις και τεχνική. *Χειρουργικά Χρονικά* 2000, 5: 149-51.
49. *Michel LA, Bradpiece HA.* Surgical management of substernal goiter. *Br J Surg* 1988, 75: 565-9.
50. *Aidonopoulos A, Vogiatzis I, Gamvros O, Doulgarakis M.* Substernal goiter, *Surgical Chronicles, Suppl* 1997: 48-51.
51. *Αηδονόπουλος Α.* Χειρουργικές παθήσεις τραχήλου. University Studio Press 1995: 18-21.
52. *Αηδονόπουλος Α, Γαμβρός Ο, Δεληγιαννίδης Ν, Κεσίσογλου Ι, Τζιρής Ν.* Επανεργχειρήσεις στο θυρεοειδή αδένος. *Γαληνός* 1996, 38: 66-73.
53. *Jatko GR, Lisbor RH, Muller GM, Wette WM.* Recurrent nerve palsy after thyroid operations. Principal nerve identification and literature review. *Surgery* 1994, 115: 139-44.
54. *Wingert JD, Frieesn RS, Iliopoulos II, Pierce EG, Thomas HJ, Hermreck SA.* Post thyroidectomy hypocalciemia. Incidence and risk factors. *Am J Surg* 1985, 152: 606-10.
55. *Αηδονόπουλος Α, Ντοκμετζιόγλου Ι, Γαμβρός Ο, Παπαβραμίδης Σπ, Δουλγεράκης Μ, Δεληγιαννίδης Ν, Βογιατζής Ι.* Επιπλοκές θυρεοειδεκτομής (επί 3434 εγχειρήσεων). *Χειρουργικά Χρονικά* 1996, 1: 216-23.
56. *Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW.* Surgeon's approach to the thyroid gland: Surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg* 2000, 24: 891-97.
57. *Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, DeCrea C, Bellantone R.* Video-assisted thyroidectomy: Report on the expe-

- rience of a single center in more than four hundred cases. *World J Surg* 2006, 30: 794-800.
58. *Miccoli P, Bellantone R, Mourad M, Walz M, Raffaelli M, Berti P.* Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: multiinstitutional experience. *World J Surg* 2002, 26: 972-75.
59. *Voutilainen PE, Haapiainen RK, Haglund CH.* Ultrasonically activated shears in thyroid surgery. *Am J Surg* 1998, 175: 491-93.
60. *Petrakis IE, Kogerakis NE, Lasithiotakis KG, Vrachassotakis N, Chalkiadakis GE.* LigaSure versus clamp-and-tie thyroidectomy for benign nodular disease. *Head Neck* 2004, 26: 903-09.
61. *Franco J, Kish KJ, Pezzi CM, Pak H, Kukora JS.* Safely increasing the efficiency of thyroidectomy using a new bipolar electrosealing device (LigaSure) versus conventional clamp-and-tie technique. *Am Surg* 2006, 72: 132-36.

Αλληλογραφία:

I.M. Ντοκμετζιόγλου
Γ' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Στύλωνος Κυριακίδη 1
540 06 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

I.M. Dokmetzioglou
C' Surgical Department
Aristotle University
AHEPA Hospital
1, St. Kyriakidi str.
540 06 Thessaloniki
Greece

Επιδημιολογική προσέγγιση των προβλημάτων υγείας των ηλικιωμένων: από το νόσημα στη λειτουργική αξιολόγηση

Ευστάθιος Γιαννακόπουλος, Αλέξιος Μπένος

Εργαστήριο Υγιεινής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η επιδημιολογική έρευνα έχει στρέψει τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον της από τα λοιμώδη νοσήματα στη διερεύνηση των πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των διαφόρων παραγόντων κινδύνου και της κατάστασης υγείας του πληθυσμού. Παρά την αναμφισβήτητη μεγάλη αξία των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών (RCT), οι περιγραφικές μελέτες χρονικής στιγμής για την ανάλυση των χαρακτηριστικών του πληθυσμού είναι πάντοτε χρήσιμες. Ειδικά για τους ηλικιωμένους, η έρευνα στρέφεται από την κλασική προσέγγιση της επιδημιολογίας μεμονωμένων νοσημά-

των στην εκτίμηση του επιπέδου λειτουργικότητας στο καθημερινό τους περιβάλλον και στην αξιολόγηση της ποιότητας ζωής. Τα αναδυόμενα πεδία στην έρευνα των ηλικιωμένων είναι η αυτοεκτίμηση του επιπέδου υγείας, οι αισθητηριακές λειτουργίες (όραση και ακοή) και τα προβλήματά τους, η κινητικότητα και η λειτουργική αυτονομία, η άνοια και η κατάθλιψη, η ακράτεια, η επίδραση των κοινωνικών σχέσεων, η χρήση των φαρμάκων και η πολυφαρμακία και τέλος η αυξημένη νοσηρότητα και συννοσηρότητα.

Ελλην Ιατρ 2007, 73: 31 - 39.

1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΚΑΙ ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ

Η επιδημιολογία αποτελεί ένα διαρκώς αναπτυσσόμενο κλάδο των επιστημών υγείας, που σκοπό έχει «την μελέτη των παραγόντων που επηρεάζουν την υγεία του ανθρώπου στο πλαίσιο σαφώς ορισμένων πληθυσμιακών ομάδων, καθώς και την εφαρμογή των απαιτούμενων παρεμβάσεων για τον έλεγχο αυτών των παραγόντων¹». Η επιδημιολογική παρατήρηση είναι αναπόσπαστο στοιχείο της ιατρικής πράξης ήδη από την εποχή του Ιπποκράτη².

Σταθμοί στη θεμελίωση της σύγχρονης επιδημιολογίας είναι οι παρατηρήσεις του John Graunt το 1662 για την θνησιμότητα στην Αγγλία, η συμβολή του James Lind³ το 1753 στην ανεύρεση των αιτιολογικών παραγόντων που προκαλούν το

σχορβούτο, καθώς και η μελέτη του Snow⁴ για τις αιτίες της χολέρας με τη διερεύνηση μιας επιδημίας στο Λονδίνο το 1850. Στη Βρετανία, ήδη από τα μέσα του 19^{ου} αιώνα, είχε αρχίσει η συστηματική καταγραφή δεδομένων σχετικών με τη θνησιμότητα με τη δημιουργία της πρώτης βάσης επιδημιολογικών δεδομένων.

Μέχρι και τον 19^ο αιώνα αντικείμενο της επιδημιολογικής έρευνας αποτελούσε σχεδόν αποκλειστικά η μελέτη των λοιμωδών νοσημάτων, μια που αυτά κατείχαν τη συντριπτική πλειοψηφία ανάμεσα στις αιτίες θανάτου των ανθρώπων. Με τις κοινωνικές αλλαγές και τη βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης που επέφεραν αυτές σε μεγάλα τμήματα του πληθυσμού κατά τον 20^ο αιώνα, παράλληλα με τις ραγδαίες εξελίξεις στη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων, τα χρόνια νοσήματα (καρδιαγγειακά, νεοπλασμάτα κ.λπ.) κατέ-

λαβαν τις πρώτες θέσεις στον πίνακα των αιτιών θνησιμότητας. Η πρόοδος της επιδημιολογίας ήρθε να ακολουθήσει τις εξελίξεις αυτές με την ανάπτυξη της ερευνητικής μεθοδολογίας που διερευνά τη σχέση της έκθεσης στους παράγοντες κινδύνου και της έκβασης – νόσου. Αποτέλεσμα της εξέλιξης αυτής ήταν η συσχέτιση μειζόνων παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, διατροφή, άσκηση κλπ.) με συγκεκριμένα νοσήματα και η προσπάθεια ελέγχου των παραγόντων αυτών με αλλαγή του τρόπου ζωής ομάδων του πληθυσμού.

Ο 21ος αιώνας έφερε μια καινούργια εποχή, εγκαινιάζοντας την Οίκο-Επιδημιολογία: το επίκεντρο της έρευνας βρίσκεται στις σχέσεις μεταξύ και εντός των διαφόρων δομών που διέπουν την αλληλεπίδραση των παραγόντων κινδύνου, όπως αυτοί οργανώνονται σε αλληπάλλληλα ιεραρχικά επίπεδα. Η θεωρία των «κινέζικων κουτιών» επιβάλλει την ανάλυση των παραγόντων που επιδρούν στην έκβαση, στα διάφορα επίπεδα οργάνωσης: σε πλάτος και σε βάθος, με τη χρήση των νέων πληροφοριακών συστημάτων και των επιτευγμάτων της βιοϊατρικής τεχνολογίας. Η σημερινή εποχή χαρακτηρίζεται από την εφαρμογή της πληροφορικής και της βιοϊατρικής τεχνολογίας για την αποτελεσματική μελέτη των συσχετίσεων, όχι μόνο στο επίπεδο του περιεχομένου αλλά και στο μοριακό επίπεδο, ενώ παράλληλα αναδύονται ξανά στο Δυτικό κόσμο από καιρό ξεχασμένα λοιμώδη νοσήματα του παρελθόντος (φυματίωση, διφθερίτιδα κλπ.)⁵.

2. ΕΙΔΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Οι επιδημιολογικές μελέτες μπορούν να διακριθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τις μελέτες παρατήρησης και τις μελέτες παρέμβασης. Οι μελέτες παρατήρησης περιλαμβάνουν τόσο περιγραφικές, όσο και αναλυτικές έρευνες. Τα δύο αυτά είδη ερευνών χρησιμοποιούν διαφορετικούς δείκτες και μεθόδους και συμβάλλουν από διαφορετικές οπτικές γωνίες στην επιστημονική προσέγγιση των προβλημάτων υγείας.

Η περιγραφική έρευνα μετρά το «βάρος» που έχει ένα πρόβλημα σε ένα πληθυσμό, ποσοτικοποιώντας την έκταση του και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στο σχεδιασμό των υπηρεσιών υγείας. Χρησιμοποιεί βασικούς δείκτες, όπως η επίπτωση, ο επιπολασμός και η θνησιμότητα, αλλά και πιο σύνθετους, όπως το προσδόκιμο επιβίωσης. Οι δείκτες αυτοί, για τα περισσότερα από τα χρόνια νοσήματα αυξάνουν σημαντικά με την ηλικία, ενώ εμφανί-

ζουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων αλλά και μεταξύ των διάφορων ηλικιακών υποομάδων. Λόγω των διαφορών αυτών, είναι σημαντική τόσο η παρουσίασή τους ανά φύλο και ηλικία του υπό μελέτη πληθυσμού, όσο και ο υπολογισμός ενιαίων περιγραφικών μέτρων για τη σύγκριση με άλλους πληθυσμούς.

Η αναλυτική έρευνα έχει σκοπό την ανίχνευση των παραγόντων κινδύνου, τη διερεύνηση της σχέσης έκθεσης – έκβασης και την ποσοτικοποίηση της επίδρασης των νοσημάτων στον πληθυσμό. Χρησιμοποιεί δείκτες συσχέτισης όπως είναι ο σχετικός κίνδυνος (Relative risk – RR) και το πηλίκιο πιθανοτήτων (Odds ratio – OR), καθώς και πιο σύνθετα μοντέλα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, όπως η λογιστική παλινδρόμηση (logistic regression) regression. Τα είδη της αναλυτικής έρευνας είναι οι μελέτες κοόρτης (cohort), οι μελέτες ασθενών – ομάδας ελέγχου (case – control) και οι μελέτες χρονικής στιγμής (cross sectional).

Στις μελέτες κοόρτης, μια ομάδα υγιών ατόμων με γνωστή έκθεση σε έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου παρακολουθούνται για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα και εξετάζεται η επίπτωση μιας έκβασης – νόσου. Οι μελέτες αυτές διερευνούν τις αιτίες αλλά και τη φυσική ιστορία μιας νόσου και χρησιμεύουν όπου η έκθεση είναι σπάνια και όπου διερευνώνται περισσότερες από μια καταστάσεις ή νοσήματα. Έχουν το μειονέκτημα ότι κοστίζουν πολύ σε χρόνο και εργασία, ενώ είναι σχετικά αναξιόπιστες όταν η υπό παρατήρηση κατάσταση είναι σπάνια. Λόγω της ταυτόχρονης παρουσίας πολλών προβλημάτων υγείας, το είδος αυτό των μελετών είναι ενδεδειγμένο για την έρευνα στους ηλικιωμένους. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν η μελέτη Framingham Heart Study¹² και η Rotterdam study¹³.

Στις μελέτες ασθενών – ομάδας ελέγχου, μια ομάδα ατόμων που πάσχουν από το υπό διερεύνηση νόσημα συγκρίνεται με άλλη, αντιπροσωπευτική του γενικού πληθυσμού ομάδα ανθρώπων που δεν πάσχουν από το νόσημα (ομάδα ελέγχου). Οι δύο πληθυσμοί συγκρίνονται ως προς την έκθεσή τους στο παρελθόν σε ένα παράγοντα κινδύνου. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στη διερεύνηση σπάνιων ή καταστάσεων με μακρά λανθάνουσα περίοδο. Μειονεκτούν στην πιθανή ανακρίβεια της εκ των υστέρων συλλογής πληροφοριών, ενώ χρήζει ιδιαίτερης προσοχής η επιλογή της ομάδας ελέγχου, ώστε να είναι συγκρίσιμα τα αποτελέσματα.

Στις μελέτες χρονικής στιγμής μετρώνται και

συγκρίνονται η συχνότητα της έκθεσης και της έκβασης σε ένα πληθυσμό σε μια δεδομένη χρονική στιγμή. Ο κύριος δείκτης που υπολογίζεται είναι ο επιπολασμός ενός νοσήματος ή μιας κατάστασης. Η συλλογή των δεδομένων της έκθεσης και της έκβασης γίνεται ταυτόχρονα. Οι μελέτες αυτές χρησιμεύουν στην εκτίμηση των αναγκών μιας συγκεκριμένης κοινότητας και στη διερεύνηση κοινών παραγόντων κινδύνου και νοσημάτων. Αφορούν όμως ένα συγκεκριμένο πληθυσμό και μια ορισμένη χρονική στιγμή και γι' αυτό τα συμπεράσματά τους δεν είναι άμεσα γενικεύσιμα για όλο τον πληθυσμό, ενώ δεν είναι πλήρως αξιόπιστες στη διερεύνηση αιτιολογικών συσχετίσεων.

Στις μελέτες παρατήρησης υπεισέρχονται μεθοδολογικά σφάλματα στην εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ της έκθεσης και της έκβασης. Τα σφάλματα αυτά προκύπτουν από την ύπαρξη συγχυτικών μεταβλητών (confounders), από την επίδραση συστηματικής μεροληψίας (bias) - σφάλματος κατά το σχεδιασμό της μελέτης ή από τυχαίους παράγοντες. Τα συστηματικά σφάλματα και η επίδραση τυχαίων παραγόντων αντιμετωπίζονται με την προσεκτική σχεδίαση της μελέτης και τη σωστή επιλογή του μεγέθους και της σύνθεσης του δείγματος. Συγχυτικοί παράγοντες όμως θα υπάρχουν πάντοτε, ειδικά όταν οι σχέσεις μεταξύ των παραγόντων κινδύνου και των αποτελεσμάτων τους είναι πολύπλοκες, όπως συμβαίνει συχνά στην πράξη. Το ιδανικό μοντέλο έρευνας για την αποφυγή συγχυτικών παραγόντων είναι η τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη (Randomized controlled trial – RCT). Όμως, ο πειραματισμός με ανθρώπους και η έκθεσή τους σε βλαπτικούς παράγοντες αντιβαίνει στους θεμελιώδεις κανόνες της επιστημονικής ηθικής. Για το λόγο αυτό οι προσεκτικά σχεδιασμένες μελέτες παρατήρησης θα βρίσκονται πάντοτε στο επίκεντρο της αιτιολογικής επιδημιολογικής έρευνας⁶.

3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ ΤΩΝ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ

Οι ηλικιωμένοι δεν αποτελούν μια ομοιογενή πληθυσμιακή ομάδα. Στη γηριατρική, υπάρχει η τάση να θεωρούνται ηλικιωμένοι οι άνω των 65 ετών, ηλικία που συμπίπτει συνήθως με τη συνταξιοδότηση. Το αυθαίρετο αυτό χρονικό όριο δεν αποτελεί για όλους το ορόσημο της απόσυρσης από τη ζωή. Η μεγάλη ηλικία δε συνδέεται κατ' ανάγκη με αρρώστια και αναπηρία, ενώ οι διαφορές στη σω-

ματική και ψυχολογική κατάσταση των ανθρώπων είναι πολύ μεγάλες. Στις περισσότερες μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία το ορόσημο μετάβασης στην λεγόμενη «τρίτη» ηλικία είναι η συνταξιοδότηση. Το χρονικό όριο της συνταξιοδότησης επηρεάζεται σημαντικά από τις διεθνείς και εθνικές πολιτικές για τα εργατικά ζητήματα, που είναι συνάρτηση της ανάπτυξης, της ανεργίας, του ρυθμού ανανέωσης του εργατικού δυναμικού και έχει αποτελέσει σημείο αντιπαράθεσης μεταξύ εργαζομένων και εργοδοτών. Ιστορικά, η θέσπιση των ορίων συνταξιοδότησης και οι τάσεις στη θνησιμότητα, που παρουσιάζει μια απότομη άνοδο πάνω από αυτή την ηλικία, συμβαδίζουν⁷.

Χαρακτηριστικό της διαδικασίας της γήρανσης είναι η προοδευτική έκπτωση των μηχανισμών της ομοιόστασης και της προσαρμογής, της ικανότητας δηλαδή ενός οργανισμού να διατηρεί τη λειτουργικότητα και την ακεραιότητά του παρά την επίδραση εξωτερικών παραγόντων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου με μικρή σημασία για τους ενήλικες (π.χ. ζέστη, ψύχος, πτώσεις κλπ.) σε νεαρότερες ηλικίες, να γίνονται σημαντικές αιτίες θνησιμότητας στις τελευταίες δεκαετίες της ζωής⁸.

Για τους παραπάνω λόγους είναι συχνά δύσκολο να γίνει η διάκριση μεταξύ νόσου και «φυσιολογικής» διαδικασίας γήρανσης. Τις περισσότερες φορές η διάκριση αυτή γίνεται μόνο για λειτουργικούς ή διαχειριστικούς λόγους. Είναι δύσκολο να ξεχωρίσει κανείς πού σταματά η φυσιολογική έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, η ελάττωση της συσταλτικής ικανότητας της καρδιάς, η έκπτωση των μηχανισμών της αντίληψης και πού αρχίζει η βαρηκοΐα, η καρδιακή ανεπάρκεια και η άνοια. Από επιδημιολογική άποψη, ο διαχωρισμός αυτός είναι άχρηστος και μάταιος. Συνήθως, οι ίδιοι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη διαδικασία της γήρανσης, παίζουν πρωτεύοντα ρόλο και στην παθόγνεση μιας νόσου.

Η συμβολή της επιδημιολογίας στη μελέτη των προβλημάτων υγείας των ηλικιωμένων ήταν μικρή μέχρι και τις αρχές της δεκαετίας του '80. Η διερεύνηση των προβλημάτων αυτών από τη σκοπιά των ξεχωριστών κλάδων (κοινωνιολογία, ψυχολογία, δημογραφία, φυσιολογία, παθολογία, μοριακή βιολογία, οικονομία της υγείας) διαφώτιζε μόνο μέρος των προβλημάτων κάθε φορά, ενώ ήταν λίγες οι προσπάθειες ολιστικής προσέγγισης⁹. Η πρώτη οργανωμένη προσπάθεια για μια σφαιρική προσέγγιση έγινε με τη σύσταση μιας ομάδας ερ-

γασίας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας το 1983 με σκοπό τη διερεύνηση της διατήρησης της υγείας, της αυτονομίας και του ενεργού ρόλου των ηλικιωμένων¹⁰. Η έκθεση αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μεθοδολογία της εκτίμησης των αναγκών υγείας των ηλικιωμένων δεν είχε αναπτυχθεί επαρκώς, ενώ η γνώση για τους περιβαλλοντικούς, κοινωνικούς αλλά και σχετιζόμενους με την υγεία παράγοντες που επηρεάζουν τη λειτουργική αυτονομία είχε πολλά κενά. Τονίστηκε η αναμενόμενη συμβολή της επιδημιολογίας τόσο στην ανίχνευση των προσδιοριστών της υγείας, όσο και στην ανάπτυξη στρατηγικών για τη βελτίωσή της.

Σκοπός των υπηρεσιών υγείας πρέπει να είναι η προαγωγή της υγείας και της ευεξίας των ηλικιωμένων μέσα στα πλαίσια του ιδιαίτερου κοινωνικού και πολιτισμικού τους περιβάλλοντος. Για τη συμβολή σε αυτό το σκοπό, η επιστημονική έρευνα πρέπει να συμπεριλάβει, πέρα από τη βασική και κλινική έρευνα των συχνών νοσημάτων, την εκτίμηση των δεικτών υγείας και ευεξίας, όπως είναι η λειτουργικότητα, η αυτονομία και η αντίληψη του ατόμου για την υγεία του. Το επιδημιολογικό ενδιαφέρον πρέπει να μεταταθεί προς ένα νέο παράδειγμα πρόληψης της νοσηρότητας και της αναπηρίας, να μετατοπιστεί από τη μελέτη των νοσημάτων προς την «επιτυχημένη πορεία προς τα γηρατεία»¹¹.

4. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΤΩΝ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ

Η σύγχρονη επιδημιολογική έρευνα των προβλημάτων υγείας των ηλικιωμένων βασίζεται σε μεγάλες μελέτες που συνεκτιμούν πολλές παραμέτρους^{12,13}. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ερευνών αυτών είναι αφενός μεν η πληθυσμιακή αναφορά τους και συγκεκριμένα η έρευνα στον πληθυσμό που ζει στην κοινότητα (και όχι μόνον στους ασθενείς που νοσηλεύονται) και αφετέρου η αλλαγή του επίκεντρου ενδιαφέροντος από το νόσημα στην λειτουργική αξιολόγηση. Ειδικότερα, το σύστημα υγείας της Μεγάλης Βρετανίας, έχει εισάγει την ετήσια εκτίμηση της υγείας των ηλικιωμένων που ζουν στην κοινότητα από τους Γενικούς ιατρούς, βασισμένη σε ένα πλήθος λειτουργικών παραμέτρων¹⁴. Παράτιθενται οι κυριότερες από αυτές όπως παρουσιάζονται στη διεθνή βιβλιογραφία:

1. Αυτοεκτίμηση του επιπέδου υγείας

Οι γιατροί και οι άλλοι επαγγελματίες υγείας σπάνια αναρωτιούνται ή ρωτούν τους ασθενείς τους

πως οι ίδιοι αντιλαμβάνονται την υγεία και το επίπεδο λειτουργικότητάς τους, οπότε παίρνουν τις αποφάσεις τους βασισμένοι μόνο στις διαγνώσεις των νοσημάτων. Η αυτοεκτίμηση του επιπέδου υγείας (self-rated health) έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες ότι συνιστά ένα χρήσιμο και έγκυρο μέτρο για την εκτίμηση της υγείας των ηλικιωμένων στο περιβάλλον της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας¹⁵. Η χαμηλή αυτοεκτίμηση της υγείας είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για τη θνησιμότητα¹⁶. Πολλά χρόνια νοσήματα (όπως νευρολογικά νοσήματα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, νεοπλάσματα), αλλά και κοινά συμπτώματα (όπως καταβολή – εύκολη κόπωση, μυοσκελετικά άλγη) συνδέονται στενά με χαμηλή αυτοεκτίμηση της υγείας στο γενικό πληθυσμό¹⁷. Η κατάθλιψη συνδέεται αυτόνομα με αυξημένη θνησιμότητα, αλλά η αλληλεπίδραση με την χαμηλή αυτοεκτίμηση της υγείας κάνει το φαινόμενο ακόμη ισχυρότερο¹⁸.

2. Αισθητηριακές λειτουργίες (όραση και ακοή)

Ο επιπολασμός της έκπτωσης της ακουστικής και οπτικής οξύτητας είναι μεγάλος και υπάρχει τεκμηριωμένη σχέση με τις πτώσεις¹⁹. Ο καταρράκτης, το γλαύκωμα και η αμφιβληστροειδοπάθεια είναι δυνητικά θεραπεύσιμες καταστάσεις και η έγκαιρη διάγνωσή τους μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής, καθώς και τη λειτουργικότητα των ηλικιωμένων. Ο επιπολασμός της έκπτωσης της ακουστικής οξύτητας είναι εξ' ίσου υψηλός. Σημαντική βελτίωσή της μπορεί να προκύψει από την αντιμετώπιση απλών αιτιών, όπως η παρουσία βύσματος κυψελίδας, ενώ η χρήση βοηθημάτων της ακοής δεν είναι συχνή, κυρίως λόγω έλλειψης ενημέρωσης, υποστήριξης και πρόσβασης σε υπηρεσίες που τα παρέχουν²⁰.

3. Κινητικότητα και λειτουργική αυτονομία

Η έκπτωση της κινητικότητας μπορεί να συμβεί σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, αλλά η συχνότητά της αυξάνεται σταθερά με την ηλικία²¹. Η έκπτωση ή απώλεια της κινητικότητας δεν είναι θανατηφόρα, αλλά επιδρά έντονα αρνητικά την ποιότητα ζωής και προκαλεί εξάρτηση ακόμη και για απλές καθημερινές λειτουργίες²². Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι και η ήπια κατάθλιψη συνδέεται με διαταραχή της λειτουργικότητας και την παρουσία χρόνιων νοσημάτων²³. Η απώλεια της ανεξαρτησίας στις Δραστηριότητες της Καθημερινής Διαβίωσης

(Activities of Daily Living) είναι καλός δείκτης ευπάθειας των ηλικιωμένων καθώς και αυξημένης χρήσης των υπηρεσιών υγείας^{24,25}. Η λειτουργική αυτονομία, δηλαδή η ικανότητα για εκτέλεση των δραστηριοτήτων που επιτρέπουν σε ένα άτομο να είναι ανεξάρτητο στην καθημερινή του διαβίωση και στις κοινωνικές του υποχρεώσεις παίζει σημαντικότατο ρόλο στην εκτίμηση της υγείας των ηλικιωμένων. Οι δύο κύριες κατηγορίες της καθημερινής δραστηριότητας είναι οι φυσικές (σωματικές), δηλαδή οι δραστηριότητες αυτοεξυπηρέτησης και οι «ενόργανες», δηλαδή οι δραστηριότητες που απαιτούνται για την αυτόνομη διαβίωση στην κοινότητα²⁶. Υπάρχουν δοκιμασμένες και αξιόπιστες κλίμακες αξιολόγησης στη διεθνή βιβλιογραφία, όπως η Barthel Index και η IADL (Instrumental Activities of Daily living)^{27,28}.

4. Άνοια και κατάθλιψη

Η κατάθλιψη επηρεάζει έναν στους πέντε ηλικιωμένους και σχετίζεται με προοδευτική έκπτωση της λειτουργικότητας, αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα²⁹. Αν και σήμερα η διάγνωση και θεραπεία της κατάθλιψης στους ηλικιωμένους θεωρείται αμοδιότητα των ομάδων Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας και όχι απαραίτητα κάθετων δομών και εξειδικευμένων ομάδων ειδικών³⁰, οι γιατροί της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας παραδοσιακά τείνουν να υποδιαγνώσκουν και υποθεραπεύουν την κατάθλιψη³¹.

Η κατάθλιψη στους ηλικιωμένους δεν είναι ομοιογενής στα χαρακτηριστικά της, με αποτέλεσμα οι γενικοί γιατροί να επικεντρώνονται στα συμπτώματα και όχι στην ψυχοπαθολογία. Παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία συμπτωμάτων (συνά με κυρίαρχο το άγχος), σωματοποίηση και συνδέεται με την έκπτωση της λειτουργικότητας και την αναπηρία³². Συχνά είναι δύσκολο να την ξεχωρίσουμε από άλλες παθήσεις, όπως η άνοια, καθώς και από οργανικά αίτια (συνήθως ενδοκρινικά) ή από παρενέργειες φαρμάκων. Παρ' όλα αυτά, η κατάθλιψη μπορεί να έχει κοινωνικά και ιστορικά αίτια και η θεραπεία της να βρίσκεται στην ενεργοποίηση στον τοπικό κοινωνικό ιστό, την κοινωνική δραστηριότητα, την απασχόληση, τη φυσική άσκηση, την ψυχολογική υποστήριξη.

Η άνοια αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας. Από άνοια κάθε αιτιολογίας πάσχει περίπου το 5% των ανθρώπων άνω των 65 ετών, το 8% αυτών άνω των 75 και ο ένας στους πέντε ηλικίας

άνω των 85 ετών¹⁴. Υπάρχουν διάφορες αιτίες για τις οποίες η άνοια δε γίνεται πρώιμα αντιληπτή: Τα συμπτώματά της αποδίδονται στη φυσιολογική έλευση των «γηρατειών», κανείς δεν τα επισημαίνει από σεβασμό στους ηλικιωμένους γονείς και αρχικά δεν αποτελούν σημαντικό πρόβλημα για τη ζωή της οικογένειας³³. Δεν υπάρχει οριστική θεραπεία για την άνοια, αλλά η έγκαιρη διάγνωσή της σε πρώιμα στάδια μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη, ενώ με την έγκαιρη κινητοποίηση των υπηρεσιών μπορεί να ελαττωθεί το στρες των ατόμων που φροντίζουν τον άρρωστο.

5. Ακράτεια

Η ακράτεια ούρων έχει μεγάλη επίδραση στην ποιότητα ζωής³⁴, ενώ μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην απόφαση για ιδρυματοποίηση και έχει και υψηλό κόστος για το σύστημα υγείας³⁵. Είναι συχνότερη στις γυναίκες, τόσο μετά την εγκυμοσύνη όσο και (κυρίως) με την πάροδο της ηλικίας. Υπολογίζεται ότι μια στις τέσσερις ηλικιωμένες γυναίκες έχουν ακράτεια, έστω και περιστασιακά³⁶, που σημαίνει ότι σε αυτή την ηλικία έχει ήδη καθυστερήσει πολύ ο προσυμπτωματικός έλεγχος. Η ακράτεια μπορεί να προληφθεί με ασκήσεις των μυών του πυελικού εδάφους και να αντιμετωπιστεί θεραπευτικά με φαρμακευτική ή χειρουργική θεραπεία³⁷.

6. Κοινωνική στήριξη και περιβάλλον

Η μεγάλη ηλικία συχνά σημαίνει εξάρτηση από την οικογένεια και τις υπηρεσίες υγείας και κοινωνικής φροντίδας. Η αλλαγή του κοινωνικού ρόλου που επέρχεται και αυτή με την πάροδο του χρόνου επηρεάζει αυτόνομα και με σύνθετους τρόπους την υγεία, καθώς συνδέεται τόσο με τη σωματική υγεία, όσο και την πνευματική και ψυχολογική κατάσταση³⁸. Ειδικότερα, οι πάσχοντες από χρόνιες ασθένειες τείνουν να είναι πιο ευαίσθητοι στις αλλαγές του κοινωνικού τους περιβάλλοντος.

Η εκτίμηση της κοινωνικής κατάστασης των ηλικιωμένων επικεντρώνεται στην έκταση και την επάρκεια των επαφών τους με συγγενείς και φίλους, καθώς και στο βαθμό της παροχής βοήθειας από αυτούς ή στη δυνατότητα παροχής βοήθειας όταν χρειαστεί^{39,40}. Ο καθοριστικός παράγοντας κινδύνου φαίνεται να είναι η ποιότητα και όχι η ποσότητα των κοινωνικών επαφών. Από τη διεθνή βιβλιογραφία φαίνεται ότι το μεγαλύτερο τμήμα της φροντίδας υγείας των ηλικιωμένων στην κοινότητα

παρέχεται από τον/την σύντροφο, τους συγγενείς, φίλους ή γείτονες, και σε μικρότερο βαθμό από τις υπηρεσίες υγείας⁴¹. Ειδικότερα στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας μεγαλύτερη σημασία έχει η εκτίμηση της δυνατότητας του ηλικιωμένου να ζει με ασφάλεια στο περιβάλλον της κοινότητας⁴².

7. Χρήση φαρμάκων

Οι ηλικιωμένοι αποτελούν την πληθυσμιακή ομάδα με τους μεγαλύτερους δείκτες χρήσης φαρμάκων. Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι το φαινόμενο της χρήσης πολλών διαφορετικών φαρμάκων χωρίς σαφείς και αναγκαίες ενδείξεις (πολυφαρμακία) είναι έντονο διεθνώς⁴³⁻⁴⁵, ενώ πολύ συχνά γίνεται χρήση ακατάλληλων φαρμάκων με σοβαρές αντενδείξεις για την ηλικία και αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους^{46,47}. Η καταγραφή των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων, τόσο των συνταγογραφούμενων όσο και αυτών που λαμβάνονται χωρίς συνταγή, μπορεί να μειώσει τα προβλήματα της πολυφαρμακίας και της αλόγιστης χρήσης.

8. Νοσηρότητα και συννοσηρότητα

Η πολυπαραγοντική και σύνθετη παθολογία των ηλικιωμένων καθιστούν δυσκολότερο τον καθορισμό μιας διάγνωσης που να βασίζεται σε ασφαλή και ειδικά κριτήρια. Συνήθως τα προβλήματα υγείας (πτώσεις, ακράτεια, δυσκινησία) δεν αποτελούν σαφώς καθορισμένα κλινικά σύνδρομα αλλά εμπεριέχουν διάφορες παθολογικές καταστάσεις και φυσικά αίτια. Στις περιπτώσεις αυτές, για την καταγραφή των προβλημάτων υγείας είναι προτιμότερη η χρήση ενός ευέλικτου συστήματος ταξινόμησης, που να περιέχει εκτός από νοσήματα και συμπτώματα και καταστάσεις, όπως είναι το ICPC (International Classification in Primary Care), παρά του ακριβέστερου ICD (International Classification of diseases)⁴⁸. Μετά την 6^η δεκαετία της ζωής αυξάνεται ραγδαία ο επιπολασμός των χρόνιων νοσημάτων «φθοράς» στον πληθυσμό, παράλληλα με τη λειτουργική έκπτωση⁴⁹. Το γεγονός αυτό σημαίνει ότι ένα μικρό αλλά σημαντικό τμήμα του γενικού πληθυσμού δοκιμάζεται καθημερινά από δυσάρεστα συμπτώματα, μειωμένη λειτουργικότητα ή και αναπηρία. Η χρήση των υπηρεσιών υγείας είναι επίσης σημαντικά αυξημένη, με συνέπεια την επιβάρυνση των υπηρεσιών αλλά και την εξάρτηση των ηλικιωμένων από αυτές ή ακόμη και τον ιδρυματισμό τους. Τέλος, όλο και περισσότεροι ηλικιωμένοι ασθενείς παρου-

σιάζονται να πάσχουν από περισσότερες της μιας παθολογικές καταστάσεις, εμφανίζουν δηλαδή αυξημένη συννοσηρότητα.

Η υψηλή συννοσηρότητα συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα και λειτουργική εξάρτηση⁵⁰. Οι διάφορες παθολογικές καταστάσεις είναι στενά συνδεδεμένες μεταξύ τους. Η παρουσία μιας νόσου που από μόνη της δεν προκαλεί συνήθως σημαντική αναπηρία, σε συνδυασμό με άλλες καταστάσεις μπορεί να προκαλέσουν σημαντική διαταραχή της καθημερινής λειτουργικότητας. Για παράδειγμα, η κατάθλιψη μπορεί να οδηγήσει σε ελαττωμένη κινητικότητα και αδυναμία των μυών, που με τη σειρά τους προκαλούν αύξηση του πόνου των αρθρώσεων και μπορεί να οδηγήσουν στην ακινητοποίηση και τον περιορισμό της κοινωνικής ζωής. Μια και μόνο αφορμή για διαταραχή της εύθραυστης ισορροπίας των μηχανισμών προσαρμογής μπορεί να προκαλέσει μια χιονοστιβάδα αλληπάλιων προβλημάτων, που τελικά καταλήγουν στη νόσο, την αναπηρία ή και το θάνατο. Η συστηματική καταγραφή και κωδικοποίηση των νόσων, συμπτωμάτων και καταστάσεων αποτελεί τη σημαντικότερη ενέργεια στο πλαίσιο της επιδημιολογικής εκτίμησης της κατάστασης υγείας των ηλικιωμένων.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι σύγχρονες τάσεις της Επιδημιολογίας των προβλημάτων υγείας των ηλικιωμένων προτάσσουν την προσέγγισή τους με επίκεντρο τη λειτουργικότητα και τη διατήρηση της αυτονομίας. Υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις ότι η προσέγγιση με βάση τα επιμέρους νοσήματα δεν αποδίδει την πραγματική, σφαιρική εικόνα της υγείας των ηλικιωμένων μέσα στο κοινωνικό τους πλαίσιο, ενώ ο τακτικός και λεπτομερής εργαστηριακός επανέλεγχος όχι μόνον δεν ανιχνεύει τα πραγματικά προβλήματα λειτουργικότητας στην καθημερινή διαβίωση αλλά διογκώνει το κόστος και αποτελεί το βασικό μηχανισμό αύξησης της ιατρογενούς νοσηρότητας.

Η ολιστική προσέγγιση που αναφέρθηκε είναι πολύ δύσκολο να επιτευχθεί μέσα από ευκαιριακές ερευνητικές προσπάθειες, αφού απαιτεί μεγάλες επενδύσεις εργασία και ανθρώπινο δυναμικό. Αντίθετα, η τεχνολογία που χρειάζεται είναι ελάχιστη. Κατάλληλες συνθήκες για την ευόδωση τέτοιων ερευνητικών προσπαθειών μπορούν να βρεθούν σε οργανωμένες δομές Πρωτοβάθμιας Φρο-ντίδας Υγείας, με τη συνεργασία ειδικά εκ-

παιδευμένων επαγγελματιών υγείας, οι οποίοι κατέχουν, πέρα από κλινικές δεξιότητες, εκπαίδευση στις επικοινωνιακές τεχνικές, κοινωνιολογικό υπόβαθρο, διεπιστημονική κουλτούρα και γνώσεις ερευνητικής μεθοδολογίας. Η απουσία δομών με αυτά τα χαρακτηριστικά δυσχεραίνει την ανάπτυξη τέτοιων προσπαθειών στην Ελλάδα. Οι μόνες προσπάθειες που αναφέρονται στην Ελληνική βιβλιογραφία με αυτή τη μεθοδολογική προσέγγιση προέκυψαν από σύμπραξη ερευνητικών ομάδων των Πανεπιστημίων Θεσσαλονίκης και Κρήτης με την τοπική αυτοδιοίκηση (Μονάδα Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας Τριανδρίας, όπου συμμετείχαν και οι συγγραφείς και Μονάδα Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας Αρχαίων Ηρακλείου Κρήτης αντίστοιχα).

Από την μέχρι τώρα εμπειρία φαίνεται ότι τα κυριότερα προβλήματα βρίσκονται: στη δημιουργία αντιπροσωπευτικών βάσεων δεδομένων σε πληθυσμιακό επίπεδο, στην ένταξη των ηλικιωμένων στη διαδικασία καταγραφής και ανίχνευσης των προβλημάτων υγείας, στην πολυδιάσπαση των υπηρεσιών υγείας σε αστικό επίπεδο που καθιστά ιδιαίτερα δύσκολη τη συνεργασία μεταξύ τους και στην έλλειψη ευκαιριών χρηματοδότησης από τους επίσημους φορείς. Η ανάπτυξη δομών Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας που να καλύπτουν όλο τον πληθυσμό και ο προσανατολισμός σε ερευνητικές δραστηριότητες των λειτουργιών υγείας θα συνέβαλαν στην αντιμετώπιση των προβλημάτων αυτών.

ABSTRACT

Giannakopoulos E, Benos A. Epidemiological approach to health problems in the elderly: from disease to functional evaluation. *Hell Iatr* 2007, 73: 31-39.

Epidemiologic research in the elderly, in the recent years, has turned its interest away from infectious diseases and focused on the examination of the complex interactions between various risk factors and the health status of the population. Randomized controlled trials (RCT's) are undeniably important, but descriptive cross-sectional studies analyzing the characteristics of the population, are always useful. For the elderly, in particular, research has shifted from the classical approach of disease epidemiology, to the assessment of the level of functionality in their every-day environment, as well as the evaluation of quality of life. Emerging aspects of research include

self-rated health status, sensory functions (vision, hearing) and their impairments, mobility and functional autonomy, dementia and depression, incontinence, the effects of social relationships, the use of drugs and polypharmacy and finally, the high rate of morbidity and co-morbidity.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Last J.M.* A dictionary of Epidemiology. 2001, 4th edition, New York, Oxford University Press.
2. Hippocrates: *Airs, Waters, Places.* Jones W.H.S. Ed. Cambridge: Harvard University Press, 1948.
3. *Lind J.* A treatise of the scurvy in three parts, containing an inquiry into the nature, causes and cure of that disease, together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. Edinburgh: Sands, Murray and Cochrane, 1753.
4. *Snow J.* The cholera near Golden square. In *The challenge of epidemiology: Issues and selected readings.* Pan-American Health Organization 1998, 415-8.
5. *Susser M., Susser E.* Choosing a future for epidemiology: II. From Black box to Chinese boxes and Eco-Epidemiology. *Am J Public Health* 1996, 86: 674-7.
6. *Brenner H, Arndt V.* Epidemiology in aging research. *Exp Gerontol* 2004, 39: 679-86.
7. *Minkler M, Este CL.* (eds) *Readings in the political economy of aging.* Amityville, NY: Baywood Publishing Company 1984.
8. *Μπένος Α.* Φροντίδα των ηλικιωμένων στο σπίτι και στην κοινότητα. Στο: Κωσταρίδου – Ευκλείδη Α. (επιμ.). *Θέματα γηροψυχολογίας και γεροντολογίας.* Αθήνα: Ελληνικά γράμματα, 1999.
9. *Davies AM.* Epidemiology and the challenge of aging. *Int J Epidemiol* 1985, 14: 9-21
10. *World Health Organisation.* The uses of epidemiology in the study of the elderly. Report of a WHO scientific group on the Epidemiology of Aging. 1984, World Health Organisation Technical Report Series, Geneva, 706.
11. *Andrews GR.* Epidemiology and aging research. *Aging (Milano)* 1998, 10: 172-3.
12. *Wilson PW, Nam BH, Pencina M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ, O'Donnell CJ.* C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 2005, 28: 165(21): 2473-8.
13. *Ruitenberg A, van Swieten JC, Witteman JC, et al.* Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: The Rotterdam Study. 2004, 34, 195-202.
14. *Iliffe S, Drennan V.* Primary Care for Older People. Oxford University Press, 2000.
15. *Meurer LN, Layde PM, Guse CE.* Self-rated health status: a new vital sign for primary care? *WMJ* 2001, 100(7): 35-9.
16. *Burstrom B, Fredlund P.* Self rated health: Is it as good a

- predictor of subsequent mortality among adults in lower as well as in higher social classes? *J Epidemiol Community Health* 2001, 55(11): 836-40.
17. *Molarius A, Janson S.* Self-rated health, chronic diseases, and symptoms among middle-aged and elderly men and women. *J Clin Epidemiol* 2002, 55(4): 364-70.
 18. *Han B.* Depressive symptoms and self-rated health in community-dwelling older adults: a longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 2002, 50(9): 1549-56.
 19. *Nnodim JO, Alexander NB.* Assessing falls in older adults: a comprehensive fall evaluation to reduce fall risk in older adults. *Geriatrics*. 2005, 60 (10): 24-8.
 20. *Smeeth L, Fletcher A, Siu-Woon Ng E, et al.* Reduced hearing, ownership, and use of hearing aids in elderly people in the UK—the MRC Trial of the Assessment and Management of Older People in the Community: a cross-sectional survey. *The Lancet*, 359, 9316: 1466-70.
 21. *McClymont M, MyLill K, Ford P.* Health assessment of people over 75. *Nursing Standard*. 1995, 9: 30-5.
 22. *Greiner PA, Snowdaon DA, Schmitt FA.* The loss of independence in activities of daily living: The role of low normal cognitive function in elderly. *Nurs. Am. J. Public Health* 1996, 86: 62-6.
 23. *Dean K, Holstein BE.* Health promotion among the elderly. In: *Health promotion research*. WHO Regional Publications, European Series No. 37. 1991, 37: 341-63.
 24. *Glomski N.* Assessment of functional Independence In: *Eliopoulos Ch. ed. Health assessment of the older adult*. Redwood City: Addison-Wesley Nursing Benjamin/Cuming Company Inc 1990.
 25. *Melillo KD, et al.* Perceptions of physical fitness and exercise activity among older adults. *J Advan Nurs* 1996, 23: 542-7.
 26. *Iliffe S, See Thai S, Haines A, et al.* Assessment of elderly people in general practice. 4. Depression, Functional ability and contact with services. *Br J Gen Pract* 1993, 43: 371-4.
 27. *Wilkin D, Hallam L, Doggett MA.* Measures of functioning. In: *Measures of need and outcome for primary health care*. Oxford, Oxford University Press; 1992.
 28. *Heyink J.* The Barthel Index. In: *Hutchinson A, Bentzen N, Konig-Zahn C. eds. Cross Cultural Health Outcome Assessment; a user's guide*. European Research Group on Health Outcomes.
 29. *Ganguli M, Dodge HH, Mulsant BH.* Rates and predictors of mortality in an aging, rural, community-based cohort: the role of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002, 59(11): 1046-52.
 30. *NHS centre for reviews and dissemination.* The University of York. Improving the recognition and management of depression in Primary Care. *Effective Health Care The Royal society of Medicine* 2002, 7(5).
 31. *Gurland BJ, Cross PS.* Epidemiology of psychopathology in old age. Some implications for clinical services. *Psych Clin N Am* 1982, 5: 11-26.
 32. *Gallo JJ, Rabins PV, Iliffe S.* The “research magnificent” in later life: psychiatric epidemiology and the primary health care of older adults. *Int J Psychiatry Med* 1997, 27 (3): 185-204.
 33. *Antonelli Incalzi R, Ineichen B, et al.* Unrecognised dementia: sociodemographic correlates. *Aging (Milano)* 1992, 4: 327-32.
 34. *Norton PA, MacDonald LD, Sedgwick PM, et al.* Distress and delay associated with urinary incontinence, frequency and urgency in women. *BMJ* 1988, 297: 1187-9.
 35. *U.K. Department of Health: Agenda for action on incontinence.* London DOH, 1991.
 36. *Thuroff JW, Chartier-Kastler E, Corcus J, et al.* Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol* 1998, 16: 48-S61.
 37. *Button D, Roe B, Webb C, et al.* Consensus guidelines – continence promotion and management by the primary health care team. London: Whurr Publishers Ltd, 1998.
 38. *Iliffe S, Haines AN, Stein AIR, Galdivan ST.* Assessment of elderly people in General Practice: 3. Confiding Relationships. *Br J Gen Pract* 1991, 41: 459-61.
 39. *Cane RA.* Assessment of social functioning: recommendation for comprehensive geriatric assessment In: *Rubenstein LZ, Wieland D, Bernabei R. Eds: Geriatric Assessment Technology: The State of the Art*. Milano, Italy: Kurtis, 1995: 91-110.
 40. *Caldock K, Wenger GC.* Social and psychological gerontology, sociological aspects of health, dependency and disability. *Rev Clin Gerontol* 1993, 3: 85- 96.
 41. *Bisschop MI, Kriegsman DM, van Tilburg TG, Penninx BW, van Eijk JT, Deeg DJ.* The influence of differing social ties on decline in physical functioning among older people with and without chronic diseases: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Aging clinical and experimental research* 2003 15(2): 164-73.
 42. *De Bruin A, Pricavet HSI, Nossikov A.* Common Instruments for Health for All Indicators. In: *Health interview surveys*. WHO Regional Publications, European series, No 58. WHO 1996.
 43. *Jorgensen TM, Isacson DG, Thorslund M.* Prescription drug use among ambulatory elderly in a Swedish municipality. *Ann Pharmacother* 1993, 27(9): 1120-5.
 44. *Chen YF, Dewey ME, Avery AJ.* Analysis Group of The MRCCFA Study. The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). Self-reported medication use for older people in England and Wales. *J Clin Pharm Ther* 2001, 26(2): 129-40.
 45. *Bjerrum L, Sogaard J, Hallas J, Kragstrup J.* Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. A prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol* 1998, 54(3): 197-202.
 46. *Huang B, Bachmann KA, He X, Chen R, McAllister JS, Wang T.* Inappropriate prescriptions for the aging population of the United States: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey, 1997. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002, 11(2): 127-34.
 47. *Fincke BG, Snyder K, Cantillon C, et al.* Three compli-

- mentary definitions of polypharmacy: methods, application and comparison of findings in a large prescription database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005, 14(2): 121-8.
48. *Okkes IM, Becker HW, Bernstein RM, Lamberts H.* The March 2002 update of the electronic version of ICPC-2. A step forward to the use of ICD-10 as a nomenclature and a terminology for ICPC-2. *Family Practice*. 2002, 19 (5): 543-6.
49. *Kriegsman DMW, Deeg DJH, Stalman WAB.* Comorbidity of somatic chronic diseases and decline in physical functioning: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Epidemiol* 2004, 57: 55-65.
50. *Fillenbaum GG, Pieper CF, Cohen HJ, Cornoni-Huntley JC, Guralnik JM.* Comorbidity of five chronic health conditions in elderly community residents: determinants and impact on mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000, 55 (2): M84-9.

Αλληλογραφία:

Ε. Γιαννακόπουλος
Πριάμου 10
544 53 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

E. Giannakopoulos
10, Priamou Str.
544 53 Thessaloniki
Greece

Διείσδυση της λινεζολίδης στο οστό του στέρνου ασθενών κατά τη διάρκεια αορτοστεφανιαίας παράκαμψης μετά από μια ενδοφλέβια δόση 600 mg

Σ. Μεταλλίδης, Ε. Κουμεντάκη, Ι. Νικολαΐδης, Γ. Λαζαράκη, Α. Τσώνα, Π. Κολλάρας, Π. Νικολαΐδης

Τμήμα Λοιμώξεων, Α' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η οστεομυελίτιδα του στέρνου είναι μια σημαντική επιπλοκή που παρατηρείται μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις σε ποσοστό 1-5%. Τα κυρίαρχα μικρόβια είναι gram (+) με τους σταφυλοκόκκους να κυριαρχούν και τους εντεροκόκκους να έπονται. Σκοπός της εργασίας είναι να καταδειχθεί η αξία της λινεζολίδης, μιας οξαζολιδινόνης με δράση έναντι των gram (+) μικροβίων στην προεγχειρητική προφύλαξη, και έμμεσα στη θεραπεία της οστεομυελίτιδας. Οκτώ ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη λόγω στεφανιαίας νόσου έλαβαν 600 mg λινεζολίδης σε έγχυση 30 min. Δύο ώρες μετά ελήφθησαν δείγματα οστού από τη λαβή και το σώμα του στέρνου και ορός. Η συγκέντρωση της λινεζολίδης στα ιστικά δείγματα και

στον ορό προσδιορίστηκαν με την μέθοδο της υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης. Οι συγκεντρώσεις της λινεζολίδης στον ορό 2 ώρες μετά την έγχυση ήταν ικανοποιητικές με ένα μέσο όρο $10,57 \pm 1,8$ $\mu\text{g/ml}$. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ιστικών συγκεντρώσεων της λαβής και του σώματος του στέρνου ($4,54 \pm 0,44$ και $4,61 \pm 0,46$ $\mu\text{g/g}$ ιστού, αντίστοιχα). Το ποσοστό διείσδυσης ήταν παρόμοιο ($43,67 \pm 5,2\%$ και $44,28 \pm 5,43\%$). Οι ιστικές συγκεντρώσεις ήταν >4 $\mu\text{g/ml}$ που είναι η MIC₉₀ για τους ευαίσθητους μικροοργανισμούς. Άρα η λινεζολίδη αποτελεί ένα δραστικό παράγοντα για προεγχειρητική προφύλαξη και, κατά επέκταση, για θεραπεία οστεομυελίτιδας.

Ελλην Ιατρ 2007, 73: 40 - 44.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οστεομυελίτιδα του στέρνου αυξάνει σημαντικά την θνητότητα και νοσηρότητα που σχετίζεται με τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Μετά από μέση στερνοτομή ένα ποσοστό 1-5% των ασθενών αναπτύσσουν λοιμώξεις που απαιτούν επανεγχείρηση και χειρουργικό καθαρισμό¹. Η χημειοπροφύλαξη κατά τη διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων είναι συνήθης κλινική πρακτική και η αξία της είναι αποδεδειγμένη. Ο *Staphylococcus aureus* και ο *Staphylococcus epidermidis* είναι τα πιο συχνά εμπλεκόμενα μικρόβια στις λοιμώξεις επιπλοκές αυτού του είδους των επεμβά-

σεων, ενώ η εμφάνιση των enterococci καταγράφεται συνεχώς αυξανόμενη². Είναι γενικά αποδεκτό ότι η επιτυχία της χημειοπροφύλαξης εξαρτάται από την ικανότητα της επίτευξης και διατήρησης ιστικών συγκεντρώσεων μεγαλύτερων από τις Ελάχιστες Ανασταλτικές Συγκεντρώσεις (Minimum Inhibitory Concentrations MIC) για τα πιο συχνά μικρόβια. Επίσης, είναι γνωστό ότι η επιτυχία της χημειοπροφύλαξης είναι, κύρια, αποτέλεσμα της έκθεσης στα αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια της επέμβασης και ότι η συνέχιση της αντιβίωσης μετά το τέλος της επέμβασης δεν προσθέτει μεγαλύτερη ωφέλεια. Τα γλυκοπεπτιδία (βανκομυκίνη

και τεϊκοπλανίνη) είναι αποτελεσματικά σαν χημειοπροφύλαξη έναντι των σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων, ιδιαίτερα παρουσία ανθεκτικών στην μεθικιλίνη στελεχών^{3,4}. Η αυξανόμενη χρήση των γλυκοπεπτιδίων αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση των ανθεκτικών στην βανκομυκίνη εντεροκόκκων. Υπάρχει μια τάση σήμερα να περιορίζεται η χρήση των γλυκοπεπτιδίων και να αναζητούνται εναλλακτικές επιλογές.

Η λινεζολίδη είναι το πρώτο μέλος μιας νέας συνθετικής τάξης αντιμικροβιακών των οξαζολιδινονών που εισέρχονται στην κλινική πρακτική. Η λινεζολίδη χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα έναντι Gram-θετικών μικροοργανισμών⁵. Ο μηχανισμός δράσης στηρίζεται στην αναστολή του δρόμου της πρωτεϊνικής σύνθεσης σε ένα αρχικό στάδιο⁶. Ο μηχανισμός αυτός δράσης, αν και δεν είναι πλήρως κατανοητός, δεν είναι ίδιος με τα αντιβιοτικά άλλων τάξεων και η διασταυρούμενη αντοχή με τους γνωστούς μηχανισμούς υπεύθυνους για την επίκτητη αντοχή δε συμβαίνει με την λινεζολίδη⁷. Ως αποτέλεσμα, η λινεζολίδη διατηρεί τη δραστηριότητα της έναντι των κλινικά σημαντικών στελεχών του *Staphylococcus aureus* του ανθεκτικού στην μεθικιλίνη (MRSA), του *Staphylococcus aureus* με ενδιάμεση αντοχή στα γλυκοπεπτιδία (GISA) και των enterococci ανθεκτικών στα γλυκοπεπτιδία (GRE)⁸.

Η λινεζολίδη έχει το πλεονέκτημα της χορήγησης και από το στόμα. Απορροφάται ταχύτατα μετά από δόση από το στόμα, επιτυγχάνοντας συγκεντρώσεις παρόμοιες με αυτές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση με βιοδιαθεσιμότητα 100%⁹. Η λινεζολίδη έχει μεγάλο σχετικά όγκο κατανομής (περίπου 50 L σε ενήλικες)¹⁰ και επιτυγχάνει επίπεδα σε φλεγμονώδη υγρά παρόμοια με αυτά του αίματος¹¹. Αυτό οδηγεί στην υπόθεση ότι η λινεζολίδη επιτυγχάνει ικανοποιητικά επίπεδα και στους ιστούς.

Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογήσουμε τα επίπεδα της λινεζολίδης στον ορό και το οστό του στέρνου κατά τη διάρκεια επεμβάσεων αορτοστεφανιαίας παράκαμψης έτσι ώστε να καταδειχθεί η αξία της στην προεγχειρητική προφύλαξη και, έμμεσα, στη θεραπεία της οστεομυελίτιδας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πρωτόκολλο μελέτης

Οκτώ ασθενείς, 5 άνδρες και τρεις γυναίκες, με μέση ηλικία τα 65 έτη, που υποβλήθηκαν σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη. Όλοι οι

ασθενείς ενημερώθηκαν και υπέγραψαν δήλωση συγκατάθεσης. Το μέσο βάρος των ασθενών ήταν 75 κιλά (SD = 15) και είχαν φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η αλλεργία στη λινεζολίδη, η ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια και οι αιματολογικές διαταραχές.

Τριάντα λεπτά πριν την εισαγωγή στην αναισθησία οι ασθενείς έλαβαν 600 mg λινεζολίδης σε ενδοφλέβια έγχυση 30 λεπτών ακολουθούμενη από την χορήγηση μιας δόσης 1,5 g κεφουροξίμης. Η εγχείρηση ξεκινούσε αμέσως μετά το τέλος της χορήγησης των φαρμάκων και όλοι οι χρόνοι εκφράζονται μετά από αυτό το σημείο.

Δυο ώρες μετά την λήξη της χορήγησης λαμβάνονταν ιστοτεμάχια από την λαβή και το σώμα του στέρνου και ταυτόχρονα, δείγματα αίματος. Τα ιστικά δείγματα ξεπλένονταν με φυσιολογικό ορό, ώστε να απομακρυνθεί κατά το δυνατό μεγαλύτερη ποσότητα αίματος. Τα δείγματα του αίματος μετά από φυγοκέντρηση και λήψη του ορού αποθηκεύονταν στους -80° C. Τα ιστικά δείγματα, αφού ξηγούνταν, αποθηκεύονταν και αυτά στους -80° C.

Για την ανάλυση των ιστικών δειγμάτων έγινε ανάμιξη του δείγματος με 1 ml phosphate-buffered saline (PBS) και στη συνέχεια τα δείγματα τοποθετήθηκαν σε λουτρό υπερήχων (transonic 460/H της εταιρείας ELMA) για ομογενοποίηση και εξαγωγή του ενδοκυττάρου φαρμάκου.

Η συγκέντρωση της λινεζολίδης στα δείγματα του ορού και στα ομογενοποιημένα ιστικά δείγματα έγινε με τη μέθοδο της γρήρης χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC)¹². Η διάταξη Υγρής Χρωματογραφίας Υψηλής Πίεσης που χρησιμοποιήθηκε περιελάμβανε:

- Αντλία Spectroflow 400.
- Χρωματογραφική στήλη Perfectsil 100 Phenyl - 3, 5 μm, 250 x 4 mm της εταιρείας MZ AnalysenTechnik.
- Ανιχνευτής Jasco UVVIDEC - 100 - IV UV SPECTROPHOTOMETER.

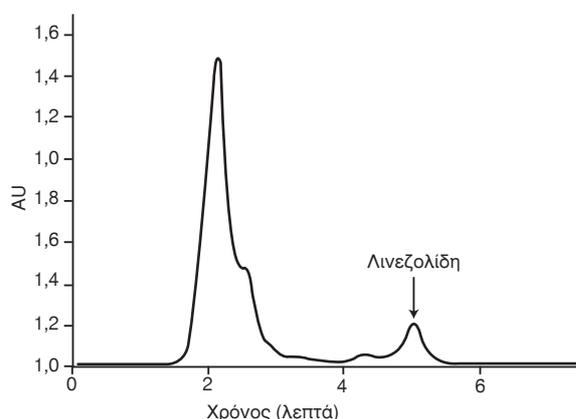
Μετά από μια σειρά δοκιμών επιλέχθηκε η στήλη 100 Perfectsil 100 Phenyl - 3, 5 μm, 250 x 4 mm της εταιρείας MZ AnalysenTechnik. Ως κινητή φάση επιλέχθηκε μίγμα CH₃OH-CH₃CN-υδατικό διάλυμα 0,05 M CH₃COONH₄ 45-10-45 v/v/v. Η ροή του εκλουστικού ρυθμίστηκε στα 1,3 ml/min. Η ανίχνευση της λινεζολίδης έγινε στα 251 nm στον ανιχνευτή υπεριώδους. Το όριο ανίχνευσης της μεθόδου ήταν 0,042 μg/L. Ένα τυπικό χρωματογράφημα σε δείγμα οστού του στέρνου φαίνεται στην εικόνα 1.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η λινεζολίδη ήταν καλά ανεκτή από όλους τους ασθενείς. Η συγκεντρώσεις της λινεζολίδης στα ιστικά δείγματα και τον ορό φαίνονται στον πίνακα 1. Μετά από την χορήγηση μιας δόσης 600 mg λινεζολίδης ενδοφλέβια η μέση συγκέντρωση στον ορό ήταν 10,57 μg/ml (SD=1,8) δύο ώρες μετά το τέλος της έγχυσης. Οι συγκεντρώσεις στα ιστικά δείγματα ήταν 4,61 μg/g ιστού (SD=0,44) για το σώμα του στέρνου και 4,54 μg/g ιστού (SD=0,46) για τα δείγματα από την λαβή του στέρνου. Το ποσοστό διεύθυνσης ήταν 44,28% στο σώμα του στέρ-

Πίνακας 1. Συγκεντρώσεις της λινεζολίδης στον ορό και τα δείγματα του στέρνου και ποσοστό διείσδυσης στα οστικά δείγματα

Ασθενείς	Ορός Συγκέντρωση (μg/ml)	Σώμα στέρνου Συγκέντρωση (μg/g ιστού)	Λαβή στέρνου	% Διείσδυση Σώμα	Λαβή
1ος	10,94	5,21	5,14	47,62	46,98
2ος	12,5	4,72	4,9	37,76	39,2
3ος	12,06	5	4,93	41,45	40,87
4ος	9,85	4,82	4,3	48,93	43,65
5ος	7,82	3,9	3,65	49,87	46,67
6ος	8,55	4,22	4,5	49,35	52,63
7ος	12,69	4,8	4,42	37,82	34,83
8ος	10,2	4,23	4,54	41,47	44,50
Μέσος όρος	10,57	4,61	4,54	44,28	43,67
SD	1,80	0,44	0,46	5,20	5,43
Min	12,69	5,21	5,14	49,87	52,63
Max	7,82	3,9	3,65	37,76	34,83

**Εικ. 1.** Χρωματογράφημα λινεζολίδης δείγματος στέρνου.

νου και 43,67 στην λαβή του στέρνου. Η ιστική συγκέντρωση της λινεζολίδης ήταν σχεδόν η υποδιπλάσια από αυτή του ορού.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτή την μελέτη προσπαθήσαμε να αναλύσουμε την ιστική κατανομή της λινεζολίδης στο οστό του στέρνου κατά την διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Παρόλο που ο ρόλος της χορήγησης της λινεζολίδης ήταν η χημειοπροφύλαξη, σκοπός της μελέτης ήταν να εξαχθούν και συμπεράσματα χρήσιμα για τη θεραπεία της οστεομυελίτιδας.

Μετά τη χορήγηση 600 mg λινεζολίδης ενδοφλέβια παρατηρήθηκαν υψηλές συγκεντρώσεις στον ορό (Μ.Ο. = 10,57 μg/ml) που συμβαδίζουν με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας¹³⁻¹⁵. Τα ποσοστά διείσδυσης στο σώμα και την λαβή του στέρνου

ήταν 44,28% και 43,67% από τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις στον ορό. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρουν και μελέτες σε δείγματα οστού από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις αντικατάστασης της άρθρωσης του ισχίου και του γόνατος^{12,13}. Όλοι οι ασθενείς με εξαίρεση τον ασθενή 5 είχαν ιστικές συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από 4 μg/g ιστού που είναι η MIC για τα ευαίσθητα παθογόνα^{11,16,17}. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει την αποτελεσματικότητα της λινεζολίδης στην χημειοπροφύλαξη αλλά και την θεραπεία της οστεομυελίτιδας.

Η λινεζολίδη είναι ένα αντιβιοτικό με εξαιρετική δραστηριότητα έναντι των πολυανθεκτικών Gram-θετικών μικροβίων. Πρόσφατες μελέτες έχουν καταδείξει την αποτελεσματικότητα της λινεζολίδης σε λοιμώξεις από πολυανθεκτικά Gram-θετικά μικρόβια και σε περιπτώσεις οστεομυελίτιδας¹⁸⁻²⁰.

Θα ήταν συνετό να διατηρηθεί η χρήση της λινεζολίδης για την θεραπεία των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram-θετικά μικρόβια οστών και αρθρώσεων όπως από *Staphylococcus aureus* ανθεκτικού στην μεθικιλίνη (MRSA), *Staphylococcus aureus* με ενδιάμεση αντοχή στα γλυκοπεπτιδία (GISA) και *enterococci* ανθεκτικών στα γλυκοπεπτιδία (GRE). Η λινεζολίδη μπορεί να καταστεί χρήσιμη σε ασθενείς νεφρική ανεπάρκεια και σε αυτούς με δυσανεξία στα γλυκοπεπτιδία. Παρόλο που η λινεζολίδη είναι ένα αντιβιοτικό με αρκετά πλεονεκτήματα, η παρατεταμένη χορήγηση της αυξάνει το ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών και κύρια τη μυελοτοξί-

κότητα και την περιφερική νευροπάθεια^{21,22}. Οι αναφορές για ανάπτυξη αντοχής είναι σπάνιες, αλλά είναι υπαρκτές και πρέπει να λαμβάνονται πάντα υπόψη²³.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της μελέτης καταδεικνύουν ικανοποιητική διείσδυση της λινεζολίδης στο στέρνο. Έτσι η λινεζολίδα μπορεί να αποτελέσει ένα εναλλακτικό αντιβιοτικό στα γλυκοπεπτιδία για την χημειοπροφύλαξη στην καρδιοχειρουργική και για τη θεραπεία των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram-θετικά μικρόβια.

ABSTRACT

Metallidis S, Koumentaki E, Nikolaidis J, Lazaraki G, Tsona A, Kollaras P, Nikolaidis P. Penetration of Linezolid into sternal bone during cardiopulmonary by-pass after one dose of 600 mg IV. Hell Iatr 2007, 73: 40-44.

Sternal osteomyelitis is a serious complication of cardiothoracic surgery, that occurs in 1-5% of cases. The most common pathogens are staphylococci and enterococci. The purpose of this study, was to evaluate the efficacy of linezolid, a new oxazolidinone antibiotic, with activity against gram(+) bacteria, in prophylaxis and therapy of osteomyelitis. Eight patients, who had cardiopulmonary bypass surgery, received 600 mg of linezolid, in a 30 min. infusion. Two hours after the end of the infusion, we obtained blood samples and tissue samples from the sternum. The concentrations of linezolid were assessed by high performance liquid chromatography. The mean serum drug concentration was 10.57 ± 1.8 µg/ml. There were no differences between the mean drug concentration in the manubrium and in the body of the sternum (4.54 ± 0.44 and 4.61 ± 0.46 µg/g, respectively) and similar results were found for drug penetration ($43.67 \pm 5.2\%$ and $44.28 \pm 5.43\%$). The tissue concentrations were >4 µg/ml, which is the MIC₉₀ for the susceptible organisms. Linezolid appears to be an effective antibiotic for prophylaxis and therapy of sternal osteomyelitis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rasaretnam R, Wijesekera C, Wickramasekera D. Sternal osteomyelitis. Ceylon Med J 1997, 42(4): 198-9.
2. Scholl L, Chang E, Reitz B, Chang J. Sternal osteomyelitis: use of vacuum-assisted closure device as an adjunct to definitive closure with sternectomy and muscle flap reconstruction. J Card Surg 2004, 19(5): 453-61.
3. Canas-Canas A, Lima-Canadas PP, Lopez-Almodovar LF, et al. Prophylaxis of sternal dehiscence in obese patients through systematic application of Robicsek closure. Cir Esp 2005, 78(2): 100-2.
4. Chupryna VV, Pogrebniak VV, Shapovalov NA. Prevention of suppurative complications after a trans-sternal approach to the organs of the anterior mediastinum. Vestn Khir Im I I Grek 1988, 141(9): 52-3.
5. Linezolid for gram-positive infections. Drug Ther Bull 2001, 39(7): 54-6.
6. Livermore DM. Linezolid in vitro: mechanism and antibacterial spectrum. J Antimicrob Chemother 2003, 51 Suppl 2: 9-16.
7. Mutnick AH, Enne V, Jones RN. Linezolid resistance since 2001: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Ann Pharmacother 2003, 37(6): 769-74.
8. Anderson S. Linezolid, new antibiotic studied for MRSA, available for compassionate use. AIDS Treat News. 1997(No 281): 7.
9. Welshman IR, Sisson TA, Jungbluth GL, Stalker DJ, Hopkins NK. Linezolid absolute bioavailability and the effect of food on oral bioavailability. Biopharm Drug Dispos 2001, 22(3): 91-7.
10. Bouza E, Munoz P. Linezolid: pharmacokinetic characteristics and clinical studies. Clin Microbiol Infect. 2001, 7 Suppl 4: 75-82.
11. Narang M, Gomber S. Linezolid. Indian Pediatr 2004, 41(11): 1129-32.
12. Rana B, Butcher I, Grigoris P, Murnaghan C, Seaton RA, Tobin CM. Linezolid penetration into osteoarticular tissues. J Antimicrob Chemother 2002, 50(5): 747-50.
13. Lovering AM, Zhang J, Bannister GC, et al. Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement. J Antimicrob Chemother 2002, 50(1): 73-7.
14. Slatter JG, Stalker DJ, Feenstra KL, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of [(14)C]linezolid to healthy human subjects. Drug Metab Dispos 2001, 29(8): 1136-45.
15. Gordi T, Tan LH, Hong C, et al. The pharmacokinetics of linezolid are not affected by concomitant intake of the antioxidant vitamins C and E J Clin Pharmacol 2003, 43(10): 1161-7.
16. Linezolid breakpoints. Clin Microbiol Infect 2001, 7(5): 283-4.
17. Rebenok Zh A. Linezolid (Zivox), a new highly efficient antibiotic for therapy of Gram-positive infections. Antibiot Khimioter 2004, 49(2): 26-8.
18. Melzer M, Goldsmith D, Gransden W. Successful treatment of vertebral osteomyelitis with linezolid in a patient receiving hemodialysis and with persistent methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant Enterococcus bacteremias. Clin Infect Dis 2000, 31(1): 208-9.
19. Mogenet I, Raetz-Dillon S, Canonge JM, Archambaud M, Bonnet E. Successful treatment of Staphylococcus epidermidis hip prosthesis infection with oral linezolid.

- Ann Pharmacother 2004, 38(6): 986-8.
20. *Hachem R, Afif C, Gokaslan Z, Raad I.* Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus meningitis* with linezolid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001, 20(6): 432-4.
21. *Wilcox MH.* Update on linezolid: the first oxazolidinone antibiotic. *Expert Opin Pharmacother* 2005, 6(13): 2315-26.
22. *De Vriese AS, Coster RV, Smet J, et al.* Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. *Clin Infect Dis* 2006, 42(8): 1111-7.
23. *Gales AC, Sader HS, Andrade SS, Lutz L, Machado A, Barth AL.* Emergence of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* during treatment of pulmonary infection in a patient with cystic fibrosis. *Int J Antimicrob Agents* 2006, 27(4): 300-2.

Αλληλογραφία:

Σ. Μεταλλίδης
Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Στύλπωνος Κυριακίδη 1
540 06 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

S. Metallidis
A' Medical Department
AHEPA Hospital
1, St. Kyriakidi Str
540 06 Thessaloniki
Greece

Νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet σε ασθενείς από τη Βόρειο Ελλάδα. Ο ρόλος της ανοσογενετικής επιβάρυνσης (HLA-B51) στην έκφραση και εξέλιξη της νόσου

Π. Μπούρα, Κ. Τσέλιος, Σ. Κάμαλη, Π. Σκένδρος, Α. Σαραντόπουλος, Φ. Τοπούζης, Μ. Ραπτοπούλου-Γιγή

Τμήμα Κλινικής Ανοσολογίας, Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet αποτελεί πολυσυστηματική αγγειίτιδα άγνωστης αιτιολογίας, χαρακτηριστικής γεωγραφικής κατανομής, που εμπλέκει αγγεία όλων των μεγεθών και των τύπων και χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες βλάβες των βλεννογόνων, του δέρματος και των οφθαλμών. Στην παρούσα μελέτη αναλύονται 36 ασθενείς από τη Βόρειο Ελλάδα από επιδημιολογικής, κλινικής, ανοσολογικής και θεραπευτικής πλευράς. Μελετήθηκαν αναδρομικά οι ιατρικοί φάκελοι των ασθενών βάσει προκαθορισμένου ερωτηματολογίου. Όλοι οι ασθενείς (36/36, 100%) εμφάνισαν υποτροπιάζουσες εξελκώσεις του στοματικού βλεννογόνου, 23/36 (63,9%) παρουσίασαν υποτροπιάζουσες εξελκώσεις του γεννητικού συστήματος και 22/36 (61,1%) ανέπτυξαν οφθαλμικές βλάβες, κυρίως πρόσθια ή οπίσθια ραγοειδίτιδα. Δερματικές εκδηλώσεις της νόσου παρατηρήθηκαν σε 23/36 ασθενείς (63,9%), ενώ η δοκιμασία παθήργειας βρέθηκε θετική σε 14/36 ασθενείς (38,9%). Άλλες κλινικές εκδηλώσεις περιλάμβαναν αρθραλγίες, επιπολής θρομβοφλεβίτιδα και άσηπτες φλεγμονές

του ουρογεννητικού, ενώ εμπλοκή του ΚΝΣ παρατηρήθηκε σε 2 ασθενείς. Τα εργαστηριακά ευρήματα αν και μη-ειδικά αντανάκλασαν τη βαρύτητα της φλεγμονής. Το αλληλίο HLA-B51 βρέθηκε θετικό σε 20/31 ασθενείς και επιβάρυνε τη συχνότητα εμφάνισης και τη σοβαρότητα των κλινικών εκδηλώσεων. Η θεραπεία βάσεως περιλάμβανε μεθυλπρεδνιζολόνη, κυκλοσπορίνη-Α, αζαθειοπρίνη και ασπιρίνη σε συνδυασμούς. Σε έξι ασθενείς με ανθεκτική νόσο χορηγήθηκε θεραπεία ενδοφλεβίων ώσεων κυκλοφωσφαμίδης και μεθυλπρεδνιζολόνης, ενώ σε ασθενείς με στάδιο ενεργότητας IV-V, σύμφωνα με τα Ιαπωνικά κριτήρια βαρύτητας, χορηγήθηκε αντι-TNF θεραπεία (infliximab). Συζητούνται οι ομοιότητες και διαφορές μεταξύ των ευρημάτων της παρούσας μελέτης και της διεθνούς βιβλιογραφίας, καθώς και ο ρόλος της ανοσογενετικής επιβάρυνσης στην επιθετικότητα της νόσου, την ανταπόκριση στη θεραπεία και την πρόγνωση των ασθενών με νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet.

Ελλην Ιατρ 2007, 73: 45 - 53.

Ήσαν δε και άλλοι πυρετοί, περί ών γεγράψαται.

Στόματα πολλοίσιν αφθώδεα, έλκώδεα.

*Ρεύματα περί αιδοία πολλά, ελκώματα, φύματα
έξωθεν, έσωθεν τα περί βουβόνας.*

Οφθαλμίαι υγραί μακροχροόναι, μετά πόνων....

Ιπποκράτης, Περί Επιδημιολογίας, 5^{ος} αιώνας π.Χ.

Η νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet (AB) αποτελεί μια νοσολογική οντότητα άγνωστης αιτιολογίας, ανοσολογικής ωστόσο βάσης, που χαρακτηρίζεται από ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων. Ορίζεται ως πολυσυστηματική αγγειίτιδα, χαρακτηριστικής γεωγραφικής κατανομής (από την Άπω Ανατολή στη Μέση Ανατολή και στις χώρες της Μεσογείου), που

εμπλέκει αγγεία όλων των μεγεθών και των τύπων και χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες βλάβες των βλεννογόνων, του δέρματος και των οφθαλμών.¹

Η πρώτη περιγραφή της συμπτωματολογίας της νόσου αναφέρεται από τον Ιπποκράτη στο 3^ο βιβλίο των Επιδημιολογικών.² Το 1930, ο Βενέδικτος Αδαμαντιάδης παρουσίασε στην Ιατρική Εταιρεία Αθηνών μια περίπτωση «υποτροπιάζουσας ιριδοκυκλίτιδας με υπόπυο» και τη δημοσίευσε αργότερα σε γαλλικό οφθαλμολογικό περιοδικό.³ Το 1937, ο Τούρκος δερματολόγος Hulusi Behçet περιέγραψε δύο ασθενείς με παρόμοια συμπτώματα.⁴ Έκτοτε, η νόσος ονομάστηκε νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet ή μόνο Behçet.

Η νόσος AB είναι δυνατό να προσβάλλει κάθε όργανο ή ιστό του σώματος, ταυτόχρονα ή διαδοχικά, ενώ η πρόγνωση της καθορίζεται κατά κύριο λόγο από τα εμπλεκόμενα όργανα. Διάφοροι παράγοντες φαίνεται ότι εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της νόσου, όπως προδιαθεσικό γενετικό υπόστρωμα, ορισμένοι λοιμώδεις παράγοντες και διαταραχή της ανοσιακής απόκρισης, που μέσω μοριακής μιμικής στρέφεται έναντι αυτοαντιγόνων, οδηγώντας στην εκδήλωση βλάβης από τα όργανα-στόχους.¹ Η ανοσογενετική επιβάρυνση που χαρακτηρίζει τη νόσο συνιστάται, κυρίως, στην παρουσία του HLA-B51 αλληλίου.⁵ Από το 1982, όταν αναφέρθηκε για πρώτη φορά πιθανή συσχέτιση του συγκεκριμένου γονιδίου με τη νόσο, ακολούθησαν μελέτες σε διάφορες εθνικότητες, οι οποίες κατέδειξαν τη σχέση του HLA-B51 με την έκφραση και τη βαρύτητα της νόσου.^{5,6}

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανάλυση των επιδημιολογικών, κλινικών και ανοσολογικών παραμέτρων 36 ασθενών με τυπική νόσο AB από τη Βόρειο Ελλάδα, η αποτίμηση της χορηγηθείσας θεραπείας, καθώς και η διερεύνηση της ανοσογενετικής επιβάρυνσης στην έκφραση και πρόγνωση της νόσου.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν 36 ασθενείς από τη Βόρειο Ελλάδα (21 άνδρες και 15 γυναίκες, αναλογία 1,4:1). Μελετήθηκαν αναδρομικά οι ιατρικοί φάκελοι των ασθενών βάσει προκαθορισμένου ερωτηματολογίου και αναζητήθηκαν οι κλινικές και ανοσολογικές παράμετροι της νόσου, καθώς και η ανταπόκριση των ασθενών στη χορηγηθείσα θεραπεία. Η μέση ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση ήταν 42,6 ± 14,4 έτη, ενώ η μέση διάρκεια της νόσου ήταν 11,6 έτη και η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 4,4 έτη, όπως φαίνεται στον πίνακα 1. Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα διαγνωστικά

Πίνακας 1. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών

Αριθμός ασθενών	36
Εθνικότητα	Ελληνική
Άνδρες/Γυναίκες	21/15 (αναλογία 1,4:1)
Μέση ηλικία (±SD)	42,6± 14,4 έτη
Μέση διάρκεια νόσου	11,6 έτη
Μέση διάρκεια παρακολούθησης	4,4 έτη
HLA-B51 θετικότητα	20/31 (64,5%)

κριτήρια του International Study Group for Behçet's Disease του 1990 (ευαισθησία 91%, ειδικότητα 96%).^{7,8}

Οι βλάβες του στόματος και των γεννητικών οργάνων, καθώς και οι δερματικές εκδηλώσεις εκτιμήθηκαν με επισκόπηση, ενώ οι οφθαλμικές εκδηλώσεις εκτιμήθηκαν από συνεργαζόμενους οφθαλμιάτρους. Η δοκιμασία παθήργειας αξιολογήθηκε εντός 24-48 ωρών από τη διενέργειά της.

Η εργαστηριακή διερεύνηση περιέλαβε εξετάσεις ρουτίνας και δείκτες φλεγμονής (TKE, CRP), ενώ ο ανοσολογικός έλεγχος περιέλαβε ένα ολοκληρωμένο προφίλ αυτοαντισωμάτων στον ορό των ασθενών. Τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (anticardiolipin antibodies, ACA) και τα αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) ανιχνεύθηκαν με ανοσοενζυμική μέθοδο (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA). Τα αντιτυρονητικά αντισώματα (ANA) μελετήθηκαν με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού (IFA) σε Hep-2 υπόστρωμα, ενώ η τεχνική της ανοσοπροσρόφησης χρησιμοποιήθηκε όπου κρίθηκε απαραίτητο. Τα κλάσματα του συμπληρώματος C₃ και C₄ καθώς και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) καθορίστηκαν με νεφελομετρία (Behring, Germany).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κλινικές εκδηλώσεις

Στην παρούσα μελέτη, το σύνολο των ασθενών (36/36, 100%) εμφάνισε αφθώδεις εξελκώσεις του στοματικού βλεννογόνου, οι οποίες υποτροπίασαν τουλάχιστον τρεις φορές κατά τη διάρκεια περιόδου 12 μηνών. Τριάντα πέντε ασθενείς (35/36, 97,2%) παρουσίασαν ελάχιστονες εξελκώσεις διαμέτρου <10 mm, ενώ έξι ασθενείς (6/36, 16,7%) εμφάνισαν μείζονες εξελκώσεις διαμέτρου μεγαλύτερης των 10 mm και μόνο ένας (1/36, 2,8%) ερπητόμορφες εξελκώσεις (συρρέουσες, ρηχές, μικρής διαμέτρου).

Υποτροπιάζουσες εξελκώσεις του γεννητικού συστήματος εμφάνιζαν 23/36 ασθενείς (63,9%), ενώ μια γυναίκα ασθενής ανέπτυξε ουλοποίηση των έξω γεννητικών οργάνων κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Δεκαέξι ασθενείς ήταν άνδρες (16/23, 69,6%) και ανέπτυξαν εξελκώσεις κυρίως στο όσχεο, στη βάση του πέους και στην περιεδρική περιοχή. Επτά ασθενείς (7/23, 30,4%) ήταν γυ-

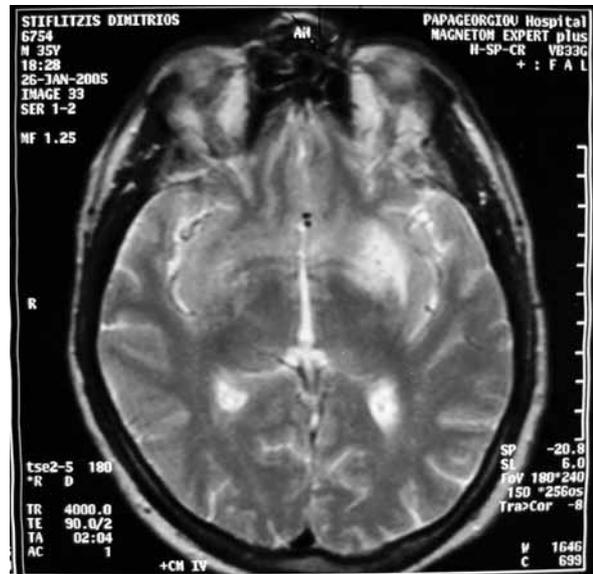
ναίκες και εμφάνισαν εξελκώσεις στα μεγάλα χείλη του αιδοίου και στον κόλπο. Έξι άνδρες ασθενείς υπέφεραν από υποτροπιάζουσες άσηπτες φλεγμονές του ουρογεννητικού συστήματος, τέσσερις από ορχεοεπιδιδυμίτιδα και δύο από προστατίτιδα (6/36, 16,7%).

Δερματικές εκδηλώσεις παρατηρήθηκαν σε 23/36 ασθενείς (63,9%), κυρίως οζώδες ερύθημα σε 13/23 ασθενείς (56,5%), ακμοειδή οζίδια σε 10/23 ασθενείς (43,5%) και ψευδοθυλακίτιδα σε 6/23 ασθενείς (26,1%).

Η δοκιμασία παθέρειας διενεργήθηκε σύμφωνα με τις οδηγίες του International Study Group for Behcet's Disease και ήταν θετική σε 14/36 ασθενείς (38,9%).⁷

Οφθαλμικές εκδηλώσεις παρατηρήθηκαν σε 22/36 ασθενείς (61,1%). Αυτές αφορούσαν, κυρίως, πρόσθια και οπίσθια ραγοειδίτιδα (ιριδοκνκλίτιδα ή αμφιβληστρο-χοριοειδίτιδα) σε 15/22 ασθενείς (68,2%), αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς σε 9/22 ασθενείς (40,9%), φλεγμονή του υαλοειδούς σώματος σε 7/22 (31,8%), οίδημα της ωχράς κηλίδας σε 4/22 ασθενείς (18,2%), ατροφία του οπτικού νεύρου σε 4/22 ασθενείς (18,2%), γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας σε 3/22 ασθενείς (13,6%), αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς σε 2/22 ασθενείς (9,1%) και καταράκτη σε 6/22 ασθενείς (27,3%), κυρίως από μακρόχρονη θεραπεία με κορτικοειδή. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι ελάττωση της οπτικής οξύτητας παρατηρήθηκε σε 12/22 ασθενείς (54,5%), ενώ σε τέσσερις άνδρες ασθενείς η νόσος ήταν απειλητική για την όραση.

Εμπλοκή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) παρατηρήθηκε σε πέντε ασθενείς (5/36, 13,9%) και εκδηλώθηκε σε 2/5 με διαταραχές μνήμης, 1/5 με επιληψία (τύπου grand mal), 1/5 με αριστερή πυραμιδική συνδρομή, ημιπάρεση, ημιπαισθησία και σπασμούς και σε 1/5 με γνωστικές διαταραχές και διαταραχές μνήμης. Μόνο στους τελευταίους δύο ασθενείς υπήρχαν παθολογικά ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία (MRI) του ΚΝΣ, όπως βλάβες στα βασικά γάγγλια, μεσεγκεφαλο και ιππόκαμπο με χαρακτηριστική υπερχλωσία της μικρογλοίας. Στον έναν ασθενή υπήρχαν ευρήματα στη μαγνητική φλεβογραφία (magnetic resonance venography, MRV) του ΚΝΣ, που καταδείκνυαν θρόμβωση στον ευθύ φλεβώδη κόλπο. Στον ασθενή διαγνώστηκε συνδυασμένη παρεγγυματική και αγγειακή προσβολή του ΚΝΣ, ενώ στον άλλο ασθενή διαπιστώθηκε μόνο παρεγγυματική βλάβη (Εικ. 1).



Εικ. 1. Ευρήματα τύπου αγγειίτιδας στην αριστερή έξω κάψα σε ασθενή με συνδυασμένη παρεγγυματική-αγγειακή νόσο.

Επιπλέον, 5/36 ασθενείς (13,9%) εμφάνισαν επιπολής θρομβοφλεβίτιδα των κάτω άκρων, 1/36 παρουσίασε θρόμβωση της κοιλιακής αορτής και 1/36 παρουσίασε εμπλοκή του αναπνευστικού συστήματος με ψευδοανευρύσματα και διάμεση πνευμονική νόσο, η οποία οδήγησε σε περιοριστική πνευμονοπάθεια. Αρθραλγίες παρουσίασαν 11/36 ασθενείς (30,6%), ενώ τενοντίτιδα και τενοντοελωτρίτιδα του ώμου και του Αχιλλείου τένοντα παρουσίασαν 4/36 ασθενείς (11,1%). Κανείς από τους ασθενείς δεν παρουσίασε ιερολαγονίτιδα κατά την έναρξη και την εξέλιξη της νόσου.

Οι κλινικές εκδηλώσεις των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 2.

Αξιολόγηση δραστηριότητας νόσου

Η βαρύτητα της νόσου, σύμφωνα με τα κριτήρια που προτάθηκαν από την Επιτροπή για την έρευνα της νόσου AB στην Ιαπωνία το 2003,⁹ ήταν η ακόλουθη (Πίν. 3): 9 ασθενείς βρισκόταν στο στάδιο I (χωρίς οφθαλμική εμπλοκή), 12 ήταν στο στάδιο II (ιριδοκνκλίτιδα), 5 ασθενείς ήταν στο στάδιο III (αμφιβληστροειδίτιδα-χοριοειδίτιδα), 9 ασθενείς βρισκόταν στο στάδιο IV, το οποίο αντιπροσωπεύει ειδικές περιπτώσεις της νόσου (νευρο-Behcet, αγγειακό Behcet) ή ασθενείς με πιθανή απώλεια όρασης, ενώ ένας ασθενής ήταν στο στάδιο V, το οποίο αντιπροσωπεύει το προοδευτικό νευρο-Behcet (neuroBehcet disease, NBD).

Πίνακας 2. Κλινικές εκδηλώσεις των ασθενών από τα εμπλεκόμενα συστήματα

Κλινικές εκδηλώσεις των ασθενών					
Στοματικές εξελκώσεις	36/36	100%	Οφθαλμικές εκδηλώσεις	22/36	61,1%
Ελάσσονες άφθες	35/36	97,2%	Πρόσθια ραγοειδίτιδα	8/22	36,4%
Μείζονες άφθες	6/36	16,7%	Οπίσθια ραγοειδίτιδα	7/22	31,8%
Ερπητόμορφες άφθες	1/36	2,8%	Αγγειίτιδα αμφιβληστροειδούς	9/22	40,9%
Εξελκώσεις γεννητικού	23/36	63,9%	Υαλίτιδα	7/22	31,8%
Ουλοποίηση	1/36	2,8%	Οίδημα ωχράς κηλίδας	4/22	18,2%
Υποτροπιάζουσες φλεγμονές	6/36	16,7%	Ατροφία οπτικού νεύρου	4/22	18,2%
Δερματικές εκδηλώσεις	23/36	63,9%	Γλαύκωμα ανοικτής γωνίας	3/22	13,6%
Οζώδες ερύθημα	13/23	56,5%	Αιμορραγία αμφιβληστροειδούς	2/22	9,1%
Ακμοειδή οζίδια	10/23	43,5%	Απώλεια οπτικής οξύτητας	12/22	54,5%
Ψευδοθυλακίτιδα	6/23	26,1%	Νόσος απειλητική για την όραση	4/22	18,2%
Εμπλοκή ΚΝΣ	5/36	13,9%	Επιπολής θρομβοφλεβίτιδα	5/36	14%
Διαταραχές μνήμης	3/5	60%	Θρόμβωση αορτής	1/36	2,8%
Σπασμοί	2/5	40%	Αρθραλγίες	11/36	30,6%
Παρεγχυματική-αγγειακή νόσος	1/5	20%	Παθήργεια	14/36	38,9%

Πίνακας 3. Αξιολόγηση βαρύτητας νόσου σύμφωνα με τα αναθεωρημένα Ιαπωνικά κριτήρια του 2003

Αξιολόγηση βαρύτητας νόσου		
I	9/36	25%
II	12/36	33,3%
III	5/36	13,9%
IV	9/36	25%
V	1/36	2,8%

Εργαστηριακή διερεύνηση

Όσον αφορά τα εργαστηριακά ευρήματα αυτής της σειράς ασθενών, 33/36 ασθενείς είχαν αυξημένη ΤΚΕ και 26/36 είχαν αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) κατά τη διάγνωση της νόσου. Τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής συσχετίζονταν σαφώς με βαρύτερη έκφραση νόσου. Τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών IgG, IgM και IgA ήταν ως επί το πλείστον φυσιολογικά, ενώ τα κλάσματα C₃ και C₄ του συμπληρώματος παρέμειναν ουσια-

στικά αμετάβλητα. Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) ανιχνεύθηκαν σε 15/36 ασθενείς (41,7%), με εικόνα κυρίως σπικτικού τύπου φθορισμού, ενώ στους 4/36 ασθενείς (11,1%) ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι της μυελοπεροξειδάσης του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (MPO-ANCA) σε χαμηλούς τίτλους. Αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (ACA) ανιχνεύθηκαν σε υψηλούς τίτλους σε έναν ασθενή (1/36, 2,8%). Στον πίνακα 4 φαίνονται οι διαφορές στη συχνότητα ανεύρεσης ANA σε B51 (+) και B51 (-) ασθενείς, επειδή ήταν η μόνη ανοσολογική παράμετρος που εμφάνιζε σημαντική μεταβολή ($p < 0,005$).

HLA τυποποίηση

HLA τυποποίηση πραγματοποιήθηκε σε 31 ασθενείς και η παρουσία του αλληλίου HLA*B5101 επιβεβαιώθηκε σε 20 ασθενείς (20/31, 64,5%), ενώ ένας ασθενής βρέθηκε HLA-B27 θετικός, χωρίς, ωστόσο, κλινική και ακτινολογική εικόνα οροαρνη-

Πίνακας 4. Σύγκριση B51 (+) και B51 (-) ασθενών σχετικά με την έκφραση και τη βαρύτητα της νόσου

	HLA-B51(+)	HLA-B51(-)	p
Στοματικές εξελκώσεις	20/20 (100%)	11/11 (100%)	NS
Γεννητικές εξελκώσεις	14/20 (70%)	7/11 (63,6%)	NS
Δερματικές εκδηλώσεις	13/20 (65%)	8/11 (72,7%)	NS
Παθήργεια	11/20 (55%)	2/11 (18,2%)	($p < 0,05$)
Οφθαλμικές εκδηλώσεις	17/20 (85%)	3/11 (27,3%)	($p < 0,05$)
Οπίσθια ραγοειδίτιδα			
Αγγειίτιδα αμφ/δούς	14/17 (82,4%)	1/3 (33,3%)	NS ($p = 0,07$)
Εμπλοκή ΚΝΣ	2/20 (10%)	0/11 (0%)	NS
ANA	13/20 (65%)	1/11 (9,1%)	$p < 0,005$

τικής σπονδυλαρθρίτιδας. Ανάλογα με την παρουσία ή όχι του HLA-B51, οι ασθενείς διαιρέθηκαν σε δύο ομάδες. Η ομάδα Α περιέλαβε 20 B51 (+) ασθενείς και η ομάδα Β 11 B51 (-) ασθενείς. Οι δύο ομάδες συγκρίθηκαν ως προς τη συχνότητα εμφάνισης και τη βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων, με τη χρησιμοποίηση της δοκιμασίας χ^2 . Στατιστικά σημαντική αύξηση της συχνότητας της οφθαλμικής εμπλοκής παρατηρήθηκε στην ομάδα Α ($p < 0,05$). Επίσης, η δοκιμασία παθέρειας απέβει θετική σε σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό B51 (+) ασθενών ($p < 0,05$). Όσον αφορά στη βαρύτητα της οφθαλμικής νόσου, οι HLA-B51 (+) ασθενείς έπασχαν κυρίως από οπίσθια ραγοειδίτιδα ή/και αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς ($p = 0,07$). Νόσο απειλητική για την όραση παρουσίασαν τρεις B51 (+) ασθενείς και ένας B51 (-). Εμπλοκή του ΚΝΣ εμφάνισαν δύο B51 (+) ασθενείς, που έπασχαν από βαριά υποτροπιάζουσα οφθαλμική νόσο. Αντιπυρηνικά αντισώματα ανιχνεύθηκαν συχνότερα σε ασθενείς της ομάδας Α ($p < 0,005$). Οι κλινικές και ανοσολογικές παράμετροι των B51 (+) και B51 (-) ασθενών φαίνονται συγκριτικά στον πίνακα 4.

Θεραπευτική προσέγγιση

Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών βασίστηκε στη βαρύτητα της νόσου, καθώς και στην εμπλοκή ζωτικών οργάνων. Στους ασθενείς που δεν παρουσίασαν επιθετική νόσο ή/και μείζονα σπλαγχνική εμπλοκή, η θεραπεία βάσεως περιέλαβε μεθυλπρεδνιζολόνη (4-64 mg/ημέρα) σε 33 ασθενείς, κυκλοσπορίνη Α (100-300 mg/ημέρα) σε 31 ασθενείς, αζαθειοπρίνη (50-150 mg/ημέρα) σε 27 ασθενείς και ασπιρίνη (100-325 mg/ημέρα) σε 31 ασθενείς. Επιπροσθέτως, ενδοφλέβια θεραπεία ώσεων με κυκλοφωσφαμίδη (1500-3000 mg συνολικά) και μεθυλπρεδνιζολόνη (3000-7000 mg συνολικά) χορηγήθηκε σε έξι ασθενείς με σοβαρές εκδηλώσεις της νόσου από το ΚΝΣ και τους οφθαλμούς. Σε τέσσερις ασθενείς χορηγήθηκε αντι-TNF θεραπεία (infliximab) εξαιτίας ανθιστάμενης οφθαλμικής νόσου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet (AB) αποτελεί μια πολυσυστηματική νοσολογική οντότητα, που συνήθως προσβάλλει νεαρούς ενήλικες στην τρίτη και τέταρτη δεκαετία της ζωής.¹⁰ Η αναλογία ανδρών-γυναικών φαίνεται να είναι κατά προσέγγιση 1:1 σε μεγάλες σειρές με επικράτηση είτε ανδρών είτε γυ-

ναικών από χώρα σε χώρα.¹⁰ Στην παρούσα μελέτη η μέση ηλικία τη στιγμή της διάγνωσης ήταν $42,6 \pm 14,4$ έτη και η αναλογία ανδρών-γυναικών ήταν 1,4:1. Οι Κακλαμάνη και συν.¹¹ ανέφεραν αναλογία 1,9:1 με κυριαρχία των ανδρών σε άλλους Έλληνες ασθενείς. Οι διαφορές στην αναλογία ανδρών-γυναικών μεταξύ των δύο ελληνικών μελετών δεν κρίνονται σημαντικές.

Οι στοματικές άφθες μπορεί να είναι ελάχιστονες (διαμέτρου μέχρι 10 mm), μείζονες (διαμέτρου >10 mm) ή ερπητόμορφες (συρρέουσες σε ομάδες, ρηχές και μικρής διαμέτρου) και αποτελούν απαραίτητη προϋπόθεση για τη διάγνωση της νόσου AB, όπως περιγράφεται στα διαγνωστικά κριτήρια του ISG.^{7,11} Ωστόσο, πολλοί συγγραφείς έχουν αναφέρει περιπτώσεις AB χωρίς αφθώδη στοματίτιδα.^{12,13} Στην παρούσα σειρά ασθενών, η διάγνωση έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια του ISG και όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν αφθώδεις εξελκώσεις.

Η συχνότητα των εξελκώσεων του γεννητικού συστήματος ήταν 64% στην παρούσα μελέτη, σε σχέση με 60% έως και 90% που αναφέρεται σε προηγούμενες μελέτες.^{10,12} Οι εξελκώσεις του γεννητικού συστήματος είναι βαθύτερες και μεγαλύτερης διαμέτρου από τις στοματικές εξελκώσεις, πιο επώδυνες και καταλείπουν ουλή ή μια περιοχή με λευκή άλω κατά την αποδρομή τους.¹¹ Ενδιαφέρον είναι ότι έξι άνδρες ασθενείς παρουσίασαν υποτροπιάζουσες φλεγμονές του ουρογεννητικού συστήματος, που δεν αποδόθηκαν σε γνωστά παθογόνα εξαιτίας αρνητικών καλλιέργειών (άσηπτη φλεγμονή). Αν και δεν συμπεριλαμβάνεται στα κριτήρια του ISG, η επιδιδυμίτιδα συζητείται σαν ένα επιπρόσθετο σύμπτωμα στα αναθεωρημένα Ιαπωνικά κριτήρια του 2003.⁹

Οι πιο συχνές δερματικές εκδηλώσεις της νόσου είναι το οζώδες ερύθημα, η ψευδοθλακίτιδα και τα ακμοειδή οζίδια, τα οποία παρατηρούνται, κυρίως, στα κάτω άκρα και σπάνια σε άλλα μέρη του σώματος.¹¹ Η συχνότητα τους εκτιμάται μεταξύ 54% και 78% σε μεγάλες σειρές ασθενών.^{10,12} Η επίπτωση των δερματικών εκδηλώσεων στην παρούσα μελέτη (64%) εμπίπτει στο ποσοστό που περιγράφεται διεθνώς.

Η δοκιμασία παθέρειας αποτελεί μια κατάσταση μη ειδικής υπεραντιδραστικότητας του δέρματος. Ανοσοϊστοχημικές μελέτες καταδεικνύουν ότι πρόκειται για διήθηση του δέρματος όμοια με αυτή που παρατηρείται στις αντιδράσεις υπερευαι-

σθησίας επιβραδυνόμενου τύπου (CD4+ T-λεμφοκύτταρα).¹¹ Διενεργείται προ της εφαρμογής οποιασδήποτε θεραπείας με δύο υποδόριους σκαριφισμούς με αποστειρωμένη βελόνη 20G και στα δύο αντιβράχια συγχρόνως. Η θετικότητα της εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η φάση δραστηριότητας της νόσου, η φυλετική προέλευση του πληθυσμού που μελετάται, το μέγεθος των βελονών και άλλοι. Η αναφερόμενη συχνότητα θετικής παθέργειας είναι μεταξύ 30% και 61%.^{11,12} Στους ασθενείς αυτής της μελέτης ήταν 39%, ελαφρώς συχνότερη από εκείνη που περιγράφεται σε άλλη μελέτη σε Έλληνες ασθενείς (30%).¹¹ Η δοκιμασία παθέργειας ήταν συχνότερα θετική σε HLA-B51 (+) ασθενείς ($p < 0,05$).

Όσον αφορά στις οφθαλμικές εκδηλώσεις της νόσου, μια ποικιλία βλαβών έχουν περιγραφεί, οι οποίες περιλαμβάνουν ιριδοκυκλίτιδα, αλλά και εμπλοκή του οπίσθιου τμήματος με αγγειίτιδα, φλεγμονή του υαλώδους σώματος, αμφιβληστροειδίτιδα, οίδημα του αμφιβληστροειδούς και φλεβικά ή αρτηριακά έμφρακτα.¹¹ Η πιο συχνή μορφή της οφθαλμικής εμπλοκής στη νόσο είναι η πανραγοειδίτιδα. Τα συχνότερα ευρήματα κατά τη βυθοσκόπηση είναι η αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς και η υαλίτιδα. Το οίδημα της ωχράς κηλίδας αποτελεί την συνηθέστερη επιπλοκή.¹⁴ Τα ευρήματα αυτής της μελέτης είναι όμοια με αυτά που αναφέρονται στην βιβλιογραφία. Θα πρέπει βέβαια να αναφερθεί ότι η οφθαλμική συμμετοχή στη νόσο AB μπορεί να καταστεί απειλητική για την όραση. Πριν την εισαγωγή της κυκλοσπορίνης A στη θεραπεία, απώλεια όρασης περιγράφονταν κατά μέσο όρο 3,36 χρόνια από την έναρξη των οφθαλμικών συμπτωμάτων.¹⁵ Ωστόσο, η έγκαιρη και επιθετική ανοσοτροποποιητική θεραπεία, που περιλαμβάνει την κυκλοσπορίνη A, έχει καταδείξει ότι ελαττώνει τη συχνότητα απώλειας της όρασης.^{16,17}

Η προσβολή του ΚΝΣ στη νόσο AB κυμαίνεται μεταξύ 3-10% και σχετίζεται με κακή πρόγνωση.¹⁸ Υπάρχουν δύο διαφορετικοί τύποι εμπλοκής του ΚΝΣ στη νόσο, η παρεγχυματική νόσος, όπου δεν υπάρχουν ενδείξεις αγγειίτιδας και η αγγειακή νόσος, που μπορεί να προσβάλλει τα μεγάλα αγγεία, αρτηρίες ή/και φλέβες.¹⁸ Στην παρούσα μελέτη, εμπλοκή του ΚΝΣ παρατηρήθηκε σε 13,9% των ασθενών. Σε έναν ασθενή καταδείχθηκε απεικονιστικά συνδυασμένη παρεγχυματική-αγγειακή νόσος, ενώ σε άλλον ένα παρεγχυματική νόσος. Ο πρώτος ασθενής εκδήλωσε ημιπάρεση, ημιπαισθη-

σία και σπασμούς, ενώ παράλληλα εμφάνισε θρόμβωση του ευθέως κόλπου στη μαγνητική φλεβογραφία.¹⁹ Ο άλλος ασθενής παρουσίασε μόνο παρεγχυματική νόσο με γνωστικές διαταραχές, κύρια διαταραχές μνήμης. Τρεις ασθενείς εμφάνισαν διαταραχές μνήμης και σπασμούς, χωρίς παθολογικά ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου. Στη διεθνή βιβλιογραφία συζητούνται οι γνωστικές διαταραχές σε ασθενείς με νόσο AB, χωρίς έκδηλη νευρολογική προσβολή.²⁰ Φαίνεται ότι οι διαταραχές μνήμης είναι η πιο συχνή εκδήλωση.²⁰ Πρόσφατα καταδείχθηκε ότι υπάρχουν βλάβες που δεν απεικονίζονται στην MRI του εγκεφάλου σε ασθενείς με νευρο-Bechet, ωστόσο νέες μέθοδοι (π.χ. SPECT) συζητείται ότι διευκολύνουν την αναγνώριση των βλαβών αυτών.

Η επιπολής θρομβοφλεβίτιδα είναι από τα πιο κοινά χαρακτηριστικά της νόσου, όπως και άλλα θρομβωτικά φαινόμενα.^{10, 21} Ωστόσο, δεν είναι σαφές αν σχετίζονται με την παρουσία αντιφωσφολιπιδιακών αντισωμάτων και δευτεροπαθούς αντιφωσφολιπιδιακού συνδρόμου ή αν μπορούν να αποδοθούν στη γενικευμένη αγγειακή φλεγμονή της νόσου.²² Στην παρούσα μελέτη, το 14% (5 ασθενείς) των ασθενών παρουσίασαν επιπολής φλεβοθρόμβωση, ενώ 1/5 είχε υψηλούς τίτλους αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων.

Η εργαστηριακή διερεύνηση δεν συνεισφέρει ιδιαίτερα στην εκτίμηση των ασθενών με AB, καθώς δεν υπάρχουν παθογνωμονικά ευρήματα ούτε ειδικοί δείκτες που να αντανakλούν τη δραστηριότητα της νόσου. Οι δείκτες δραστηριότητας όπως η ΤΚΕ, CRP και τελευταία η νεοπερίνη και η ιντερλευκίνη – 8 είναι δυνατό να χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της δραστηριότητας της νόσου σε τέτοιους ασθενείς.^{23, 24}

Ο ρόλος του HLA-B51 ερευνάται αρκετά τα τελευταία χρόνια. Όσον αφορά στην παρουσία του B51 σε Έλληνες ασθενείς, η βιβλιογραφία είναι πολύ περιορισμένη και προέρχεται, κυρίως, από μια πηγή.¹¹ Η παρούσα μελέτη λοιπόν δίνει πολύτιμες πληροφορίες για την επίπτωση του B51 σε Έλληνες ασθενείς, που ανέρχόταν σε 64,5%. Οι Κακλαμάνη και συν.¹¹ αναφέρουν αυξημένη επίπτωση (72%) σε σχέση με την παρούσα μελέτη. Το εύρημα θα μπορούσε να ερμηνευτεί με βάση το γεγονός ότι οι πληθυσμιακές / μεταναστευτικές τάσεις από την Ασία σε διάφορες περιόδους της σύγχρονης ευρωπαϊκής ιστορίας επηρέασε την επίπτωση της παρουσίας του B51 στην Ευρωπαϊκή Ήπειρο. Ειδικότερα, το μετα-

νασπευτικό κύμα των Ελλήνων από τα παράλια της Μ. Ασίας προς τη Νότια Ελλάδα την περίοδο του μεσοπολέμου ενδεχομένως επηρέασε την επίπτωση του B51 στην περιοχή αυτή ισχυρότερα από την υπόλοιπη χώρα. Παρόμοια αποτελέσματα συζητούνται και άλλες Ευρωπαϊκές χώρες.²⁵⁻²⁷

Η παρουσία του αλληλίου HLA-B51 προδιαθέτει, λοιπόν, ιδιαίτερα τους άνδρες ασθενείς, σε βαρύτερη νόσο (οπίσθια ραγοειδίτιδα, προσβολή ΚΝΣ), μια διαπίστωση και άλλων συγγραφέων που συμφωνεί με τα ευρήματα αυτής της μελέτης.²⁶ Μια μελέτη, η οποία ανέλυσε 8 γειτονικά προς το B51 γονίδια σε τρεις διαφορετικούς πληθυσμούς (Έλληνες, Ιταλοί και Ιάπωνες) κατέδειξε ότι μόνο το B51 σχετιζόταν ισχυρά με τη νόσο και στους τρεις πληθυσμούς.⁵ Ωστόσο, στις χώρες με αυξημένη επίπτωση νόσου, τουλάχιστον το 1/3 των ασθενών είναι B51 αρνητικοί.²⁷ Η μελέτη άλλων γονιδίων (όπως των MICA, MIB) δεν κατέδειξε ισχυρό συσχετισμό στους Έλληνες ασθενείς στη μελέτη των Mizuki και συν.⁵

Γενικά, η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών οριοθετήθηκε από τη βαρύτητα της νόσου, καθώς και την εμπλοκή ζωτικών οργάνων. Οι στοματικές άφθες και οι εξελκώσεις των γεννητικών οργάνων είναι δυνατό να αντιμετωπίζονται με τοπικά κορτικοστεροειδή. Συστηματικά κορτικοειδή χρησιμοποιούνται στη ραγοειδίτιδα και στην αγγειακή προσβολή με ή χωρίς νευρολογική νόσο, συχνά σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη Α, με την οποία παρουσιάζουν συνεργική δράση.²⁸ Η κυκλοσπορίνη Α καταστέλλει τις οξείες εξάρσεις της ραγοειδίτιδας, προστατεύοντας την οπτική οξύτητα, αλλά και ελαττώνοντας τη συχνότητα των εξάρσεων της νόσου.^{28,29} Η αζαθειοπρίνη μειώνει την πιθανότητα ανάπτυξης νέας οφθαλμικής νόσου και εμφανίζει ευεργετικά αποτελέσματα στην αρθρίτιδα και στις ορογεννητικές εξελκώσεις, βελτιώνοντας την πρόγνωση μακροπρόθεσμα.^{28,29} Επιπλέον, είναι σημαντική η χρήση της για τη μείωση της δόσης των κορτικοειδών.

Η νόσος AB, ωστόσο, απαιτεί σε πολλές περιπτώσεις περισσότερο επιθετική θεραπευτική παρέμβαση. Ενδοφλέβιες ώσεις κυκλοφωσφαμίδης (500 mg) σε συνδυασμό με μεθυλπρεδνιζολόνη (500-7000 mg) απαιτούνται συχνά για να ελέγξουν τον παθογενετικό μηχανισμό βραχυπρόθεσμα.³⁰ Πρόσφατα, οι αντι-TNF παράγοντες (infliximab) φαίνονται να έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στην ανθιστάμενη οφθαλμική εμπλοκή.³¹ Στην παρούσα

μελέτη, συζητείται για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία η χρήση αντι-TNF παραγόντων (infliximab) σε ασθενείς με νευρο-Behçet. Δύο ασθενείς τέθηκαν σε θεραπεία με infliximab και παρακολουθούνται συστηματικά για την εκτίμηση της παρέμβασης αυτής μακροπρόθεσμα.

Στην παρούσα μελέτη, οι περισσότεροι ασθενείς ακολουθούν θεραπεία με συνδυασμούς ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων από την έναρξη παρακολούθησης της νόσου. Υπογραμμίζεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς που παρακολουθούνται στο Τμήμα Κλινικής Ανοσολογίας της Β' Παθολογικής Κλινικής έχουν παραπεμφθεί από άλλα Τμήματα (Δερματολογικό, Οφθαλμολογικό, Οδοντιατρικό), λόγω επίμονης ενεργότητας νόσου και συνεχών υποτροπών, οπότε χρήζουν περισσότερο συστηματικής θεραπευτικής προσέγγισης.

Η AB είναι μια χρόνια, υποτροπιάζουσα, επίπονη νόσος με αρνητική επίπτωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών, ανάλογα με τα εμπλεκόμενα όργανα. Η ποικιλία των κλινικών εκδηλώσεων καταδεικνύει την ανάγκη συνεργασίας ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων, ενώ η θεραπευτική αντιμετώπιση θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και τις ιδιαιτερότητες κάθε ασθενούς. Η πρόιμη θεραπευτική παρέμβαση πιστεύεται ότι είναι ευεργετική στους ασθενείς αυτούς. Η παρουσία του αλληλίου HLA-B51 προδιαθέτει σε βαρύτερη νόσο και θα πρέπει να θεωρείται ως δείκτης εντατικοποίησης της παρακολούθησης και ενδεχομένως επιθετικότερης θεραπείας επί εκδήλωσης σπλαγχνικής εμπλοκής στη νόσο.

ABSTRACT

Boura P, Tselios K, Kamali S, Skendros P, Sarantopoulos A, Topouzis F, Raptopoulou-Gigi M. Adamantiades-Behçet disease in patients from Northern Greece. The role of immunogenetic predisposition (HLA-B51) in disease expression and evolution. *Hell Iatr* 2007, 73: 45-53.

Adamantiades-Behçet disease (ABD) is a multi-systemic vasculitis of unknown origin, with a characteristic geographic distribution, that affects vessels of all kinds and sizes and is characterized by recurrent mucosal, skin and ocular lesions. In the present study, a series of 36 patients from Northern Greece is analyzed in regard to the epidemiological, clinical and immunological parameters. Patients' medical records were retrospectively analyzed, according to a

pre-established questionnaire. All of the patients had recurrent oral ulcerations (36/36, 100%), while 23/36 (63.9%) expressed genital ulcerations and 22/36 (61.1%) developed ocular disease, mainly anterior or posterior uveitis. Skin manifestations were observed in 23/36 patients (63.9%) and the pathergy test was found positive in 14/36 patients (38.9%). Other manifestations included arthralgias, superficial thrombophlebitis and recurrent genitourinary inflammations, while central nervous system involvement was observed in 2 patients. Laboratory findings were not specific, but reflected the severity of inflammation. HLA-B51 allele was positive in 20/31 patients (64.5%) and predisposed to a more severe disease course. Standard of care (SOC) treatment consisted of cyclosporine A and/or azathioprine, methylprednisolone and aspirin in combinations, while refractory disease was treated with intravenous pulses of methylprednisolone and cyclophosphamide. Occasionally, anti-TNF agents (infliximab) were applied to treat patients in stages IV-V, according to the Japanese severity criteria. Differences and similarities between these findings and those reported in the literature are discussed, as well as the role of genetic predisposition in disease severity, response to treatment and prognosis in such patients.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behcet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 53-7.
2. Hippocrates. Third book on Epidemiology. Case 7. Kaktos (ed) 1993, 13: 209.
3. Adamantiades B. Sur un cas d'iritis - hypopyon recidivante. *Ann Ocul* 1931, 168: 271-4.
4. Behçet H. Über rezidivierende Aphthosen durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge, und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937; 105: 1152-7.
5. Mizuki N, Ota M, Yabuki K, et al. Localization of the pathogenic gene of Behcet's disease by microsatellite analysis of three different populations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, 41: 3702-8.
6. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, et al. Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982, 100: 1455-8.
7. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990, 335: 1078-80.
8. International Study Group for Behcet's Disease. Evaluation of diagnostic ("classification") criteria in Behcet's disease: towards internationally agreed criteria. *Br J Rheumatol* 1992, 31: 299-308
9. Suzuki Kurokawa M, Suzuki N. Behcet's Disease. *Clin Exp Med* 2004, 3: 10-20
10. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol* 2003, 42: 346-351
11. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behcet's Disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998, 27: 197-217.
12. Shahram F, Davatchi F, Akbarian M, et al. The 1996 Survey of Behcet's disease in Iran, study of 3153 cases. In: VIIth International Conference on Behcet's Disease. *Revue du Rhumatisme*, English edition. 1996, 63: 538.
13. Zouboulis CC, Diawari D, Kirch W, et al. Adamantiades-Behcet's disease in Germany: Data of the German Registry in 1966. In: VIIth International Conference on Behcet's Disease. *Revue du Rhumatisme*, English edition. 1996, 63: 538.
14. Tugal-Tutkun J, Onal S, Altan-Yaycioglu R, et al. Uveitis in Behcet's disease: An analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004, 138: 373-380
15. Mamo FG. The rate of visual loss in Behcet's disease. *Arch Ophthalmol* 1970, 84: 451-2.
16. Kaklamani VG, Kaklamanis PG. Treatment of Behcet's disease: an update. *Semin Arthritis Rheum* 2001, 30: 299-312.
17. Sfikakis PP. Behcet's disease: a new target for anti-tumor necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* 2002, 61(2 suppl): ii51-ii53.
18. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B, et al. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease evaluation of 200 patients. *Brain* 1999, 122: 2171-81.
19. Boura P, Tselios K, Kamali S, et al. Concurrent relapsing central nervous system and ocular involvement in a case of life-threatening Adamantiades-Behcet's disease. *Neurological Sciences* 2006 (in press).
20. Monastero R, Camarda C, Pipia C, et al. Cognitive impairment in Behcet's disease patients without overt neurological involvement. *J Neurol Sci* 2004, 220: 99-104.
21. Shahram F, Nadji A, Jamshidi AR, et al. Behcet's disease in Iran, analysis of 5059 cases. *Arch Iranian Med* 2004, 7: 9-14.
22. Kandolf-Sekulovic L, Pavlovic MD, Glisic B, et al. Adamantiades-Behcet's disease, deep venous thrombosis and anticardiolipin antibodies: report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005, 19: 484-86.
23. Coskun B, Saral Y, Godekmerdan A, et al. Activation markers in Behcet's disease. *Skinmed* 2005, 4: 282-6.
24. Gur-Toy G, Lenk N, Yalcin B, et al. Serum IL-8 as a serologic marker of activity in Behcet's disease. *Int J Dermatol* 2005, 44: 657-60.
25. Messini H, Spyropoulou M, Papadimitropoulos M, et al. HLA-B51 genomic analysis in Greek patients with Adamantiades Behcet's disease: correlation with certain disease characteristics. In: VIIth International Conference on Behcet's Disease. *Revue du Rhumatisme*. English Edition 1996, 63: 534.
26. Zouboulis CC, Vaiopoulos G, Marcomichelakis N, et al.

- Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behcet's disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol* 2003, 21(Suppl 30): S19-26
27. *Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, et al.* Behcet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003, 87: 1175-83.
28. *Yazici H.* Behcet's disease: an update. *Curr Rheumatol Rep* 2003, 5: 195-9.
29. *Kontogiannis V, Powell RJ.* Behcet's disease. *Postgrad Med J* 2000, 76: 629-37.
30. *Haghighi AB, Pourmand R, Nikseresht AR.* Neuro-Behcet Disease. A Review. *The Neurologist* 2005, 11: 80-9.
31. *Sfikakis PP, Theodosiadis PG, Katsiari CG, et al.* Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* 2001, 358: 295-6.
- Αλληλλογραφία:*
Π. Μπούρα
Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο Ιπποκράτειο
Κωνσταντινουπόλεως 49
546 42 Θεσσαλονίκη
- Corresponding Author:*
P. Boura
B' Medical Department
Aristotle University
«Hippokration» Hospital
49, Konstantinoupoleos Str.
546 42 Thessaloniki
Greece

Η σχέση της ύδρευσης – αποχέτευσης με τις υδατογενείς λοιμώξεις στη Βόρεια Ελλάδα (1961-2001)

Ν. Παπαδάκης, Π. Γεωργιανός, Μ. Βλάχου, Ι. Κύργιος,
Δ. Ανδριανάκη, Δ. Λαθούρης

Εργαστήριο Υγιεινής, Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Σημαντικό επίτευγμα της προληπτικής ιατρικής και των υπηρεσιών δημόσιας υγείας τα τελευταία 40 χρόνια είναι ο έλεγχος των λοιμωδών νοσημάτων, που μεταδίδονται με το νερό, τόσο στην Ελλάδα όσο και στα προηγμένα κράτη. Η δημιουργία υποδομών ύδρευσης-αποχέτευσης, η καθιέρωση της χλωρίωσης και ο συστηματικός υγειονομικός έλεγχος του πόσιμου νερού αποτελούσαν και συνεχίζουν να αποτελούν τα βασικά μέτρα πρωτογενούς πρόληψης, που οδήγησαν στο συγκεκριμένο αποτέλεσμα. Παρόλα αυτά οι υδατογενείς λοιμώξεις παραμένουν σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο και ειδικά στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Η εργασία έχει ως σκοπό την αξιολόγηση της εξέλιξης της ύδρευσης-αποχέτευσης

στη Β. Ελλάδα το χρονικό διάστημα 1961-2001 και την αξιολόγηση της επίδρασής τους στις λοιμώξεις υδατογενούς προελεύσεως. Χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία της Ε.Σ.Υ.Ε. από τις απογραφές των νοικοκυριών και των ανέσεων τους, καθώς και η κατανομή των εξελθόντων ασθενών από τα νοσοκομεία με εντερικές λοιμώξεις υδατογενούς προελεύσεως. Στην έρευνα διαπιστώνεται ότι, η βελτίωση των συνθηκών υγιεινής στους τομείς της ύδρευσης και της αποχέτευσης συνέβαλε καθοριστικά στη μείωση της επίπτωσης των εντερικών λοιμώξεων στη Β. Ελλάδα. Επισημαίνεται όμως η εμφανής υστέρηση της Θράκης έναντι της Μακεδονίας και της αποχέτευσης έναντι της ύδρευσης.
Ελλην Ιατρ 2007, 73: 54 - 59.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κοινή υπουργική απόφαση ΚΥΑ Υ2/2600/2001 ορίζει ως «νερό ανθρώπινης κατανάλωσης», το νερό που προορίζεται για πόση, μαγείρεμα, παρασκευή τροφής ή άλλες οικιακές χρήσεις ανεξάρτητα από την προέλευσή του, καθώς και το νερό που χρησιμοποιείται στις επιχειρήσεις παρασκευής, επεξεργασίας, συντήρησης ή εμπορίας τροφίμων και ουσιών, που προορίζονται για ανθρώπινη κατανάλωση¹.

ρικές και άλλες λοιμώξεις υδατογενούς προέλευσης. Οι λοιμώξεις αυτές μεταδίδονται με το πόσιμο νερό και τις τροφές, που δεν είναι επαρκώς μαγειρεμένες ή τα φρούτα και λαχανικά που τρώγονται ωμά και έχουν πλυθεί με μολυσμένο νερό και έχουν σχέση με το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και τις υπάρχουσες εγκαταστάσεις ύδρευσης και αποχέτευσης που επηρεάζουν άμεσα τη διασπορά τους²⁻⁶.

Οι υδατογενείς επιδημίες έχουν μειωθεί σημαντικά στις προηγμένες χώρες, χωρίς όμως και

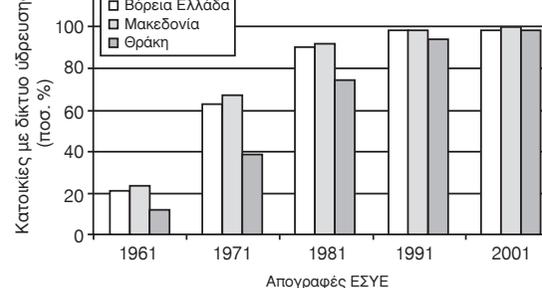
πόσιμο νερό, 2,4 δις άνθρωποι δεν έχουν την αποδεκτή ατομική και δημόσια υγιεινή, η διάρροια αφορά σε 4 δις κρούσματα και 2,2 εκατομμύρια θανάτους κάθε χρόνο, ενώ ο μεγαλύτερος κίνδυνος αφορά σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών⁷.

Σκοπός της εργασίας είναι η παρακολούθηση της εξέλιξης των συνθηκών υγιεινής στους τομείς της ύδρευσης – αποχέτευσης στη Βόρεια Ελλάδα το διάστημα 1961-2001 και η αξιολόγηση της επίδρασής τους στη δημόσια υγεία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην εργασία αξιοποιήθηκαν στοιχεία της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας Ελλάδος (Ε.Σ.Υ.Ε.) από τις απογραφές των νοικοκυριών και των ανέσεων τους, κατά το χρονικό διάστημα 1961-2001⁸.

Ως δείκτες υγιεινής στους τομείς της ύδρευσης και της αποχέτευσης αξιολογήθηκαν, το ποσοστό των κατοικιών που είχαν παροχή πόσιμου νερού με βρύση μέσα στο σπίτι και το ποσοστό των κατοικιών που είχαν σύνδεση με δίκτυο αποχέτευσης. Επίσης έγινε καταγραφή των εξελθόντων από τα νοσοκομεία ασθενών με λοιμώξεις υδατογενούς προέλευσης, στις οποίες περιλαμβάνονται η χολέρα, ο τυφοειδής πυρετός, οι παράτυφοι, οι σαλμονελλώσεις, η μικροβιακή και αμοιβαδική δυσεντερία και οι ασαφώς καθοριζόμενες εντερικές λοιμώξεις. Οι συγκεκριμένες λοιμώξεις δηλώνονται επισήμως στο Υπουργείο Υγείας και καταγράφονται από την Ε.Σ.Υ.Ε. στα βιβλία Στατιστικής της Υγιεινής και της Κοινωνικής Πρόνοιας⁹.



Εικ. 1. Ποσοστιαία κατανομή των κατοικιών στη Β. Ελλάδα, στην Μακεδονία και την Θράκη με σύνδεση σε δίκτυο ύδρευσης, κατά τα έτη 1961, 1971, 1981, 1991 και 2001.

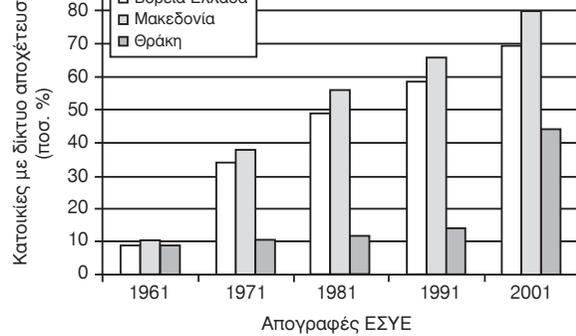
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όπως φαίνεται στην εικόνα 1, το ποσοστό των κατοικιών που είχαν σύνδεση με δίκτυο ύδρευσης ανερχόταν το 1961 στο 21% στη Βόρεια Ελλάδα, στο 23% στη Μακεδονία και στο 12% στη Θράκη. Στις δύο επόμενες δεκαετίες, η εξέλιξη υπήρξε ραγδαία, έτσι ώστε στο τέλος της δεκαετίας του 1980 το σύνολο σχεδόν των κατοικιών και των δεκαέξι νομών της Βορείου Ελλάδας να αποκτήσει σύνδεση με το δίκτυο ύδρευσης⁸ (Πίν. 1).

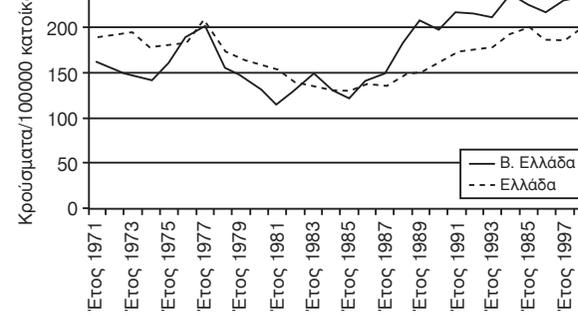
Σε αντίθεση με την ύδρευση, ο τομέας της αποχέτευσης στην Βόρεια Ελλάδα παρουσιάζει, διαχρονικά, υστέρηση. Όπως φαίνεται στην εικόνα 2, το 1961, το σύνολο σχεδόν των κατοικιών δεν είχε καμία σύνδεση με δίκτυο αποχέτευσης. Στις επόμενες δεκαετίες, η εξέλιξη ήταν βραδεία και το

Πίνακας 1. Ποσοστιαία κατανομή των κατοικιών σε σύνδεση με δίκτυο ύδρευσης στη Μακεδονία-Θράκη, κατά νομό

Νομοί	1961	1971	1981	1991	2001
Γρεβενών	9,5	34	80,22	95,03	99,3
Δράμας	15,22	58,38	91,88	97,73	98,9
Έβρου	10,14	40,23	84,6	95,84	98,5
Ημαθίας	22,69	55,46	86,58	96,43	97,9
Θεσσαλονίκης	44,41	84,18	95,79	99,23	99,5
Καβάλας	24,38	73,18	94,08	98,36	99,2
Καστοριάς	18,81	74,17	92,24	97,11	98,8
Κιλκίς	5,25	42,21	85,08	97,19	98,8
Κοζάνης	11,2	53,9	90,49	97,62	99,5
Ξάνθης	15,42	38,46	72,41	92,83	97,1
Πέλλης	9,28	38,48	89,63	97,55	98,9



Εικ 2. Ποσοστιαία κατανομή των κατοικιών στη Β. Ελλάδα, στην Μακεδονία και την Θράκη με σύνδεση σε δίκτυο αποχέτευσης κατά τα έτη 1961, 1971, 1981, 1991 και 2001.



Εικ 3. Κατανομή της ετήσιας επίπτωσης των εντερικών λοιμώξεων στη Β. Ελλάδα και στο σύνολο της χώρας κατά την περίοδο 1971-1997.

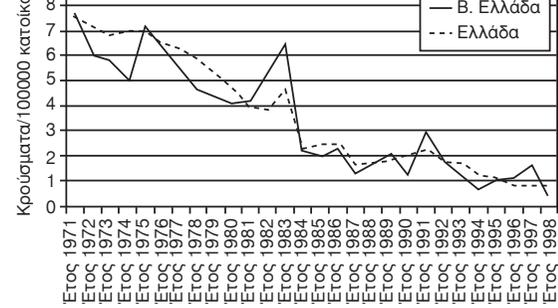
Πίνακας 2. Ποσοστιαία κατανομή των κατοικιών σε σύνδεση με δίκτυο αποχέτευσης στη Μακεδονία-Θράκη, κατά νομό

Νομοί	1961	1971	1981	1991	2001
Γρεβενών	2,5	12,45	49,82	84,34	94,1
Δράμας	3,16	17,22	53,11	71,27	91,1
Έβρου	1,66	13,15	19,32	32,36	45,3
Ημαθίας	8,46	26,64	45,13	48,75	57,7
Θεσσαλονίκης	25,39	65,47	74,78	81,46	83,3
Καβάλας	5,32	28,84	48,15	52,31	58,8
Καστοριάς	7,63	37,67	32,16	51,5	84,9
Κιλκίς	1,28	9,77	16,79	26,02	39,4
Κοζάνης	3,46	20,93	56	77,15	86,3
Ξάνθης	2,97	11,72	19,88	28,04	58,7
Πέλλης	2,93	15,25	24,81	36,96	53,8
Πιερίας	3,23	23,37	26,28	35,14	48
Ροδόπης	2,01	7,43	13,4	20,6	29,5
Σερρών	2,42	14,24	44,86	56,81	65,6
Φλωρίνης	2,72	16,35	59,15	75,85	87,9
Χαλκιδικής	1,66	16,28	35,52	38,55	49,7

2001, το ποσοστό των κατοικιών που είχαν σύνδεση με δίκτυο αποχέτευσης ανήλθε στο 69% στη Βόρεια Ελλάδα, στο 80% στη Μακεδονία και στο 44% στη Θράκη. Συγκεκριμένα, το 2001, οι νομοί οι οποίοι εμφανίζουν τη μεγαλύτερη υστέρηση είναι οι νομοί Ροδόπης (29%), Κιλκίς (39,4%), Πιερίας (48%) και Έβρου (45,3%) (Πίν. 2)⁸.

Στην εικόνα 3 φαίνεται η επίπτωση του συνόλου των εντερικών λοιμώξεων κατά την περίοδο 1971-1997 για την Βόρεια Ελλάδα (16 νομοί) και

Στην εικόνα 4, απεικονίζεται η επίπτωση του τυφοειδούς πυρετού την περίοδο 1971-1997. Η εξέλιξη της ετήσιας επίπτωσής του, που είναι μια χαρακτηριστική λοίμωξη μεταδιδόμενη με το νερό, χαρακτηρίζεται από σταθερή πτωτική πορεία, ενώ ανάλογη πορεία ακολουθούν οι σιγκελώσεις, η αμοιβαδική δυσεντερία και οι παράτυφοι. Ειδικότερα, η ετήσια επίπτωση του τύφου το 1998 αφορούσε σε 0,3 κρούσματα/100.000 κατοίκους στη Βό-



Εικ. 4. Κατανομή της ετήσιας επίπτωσης του τυφοειδούς πυρετού στη Β. Ελλάδα και στο σύνολο της χώρας κατά την περίοδο 1971-1997.

βάνουν βακτηρίδια (καμπυλοβακτηρίδια, κολοβακτηρίδιο, σαλμονέλλα typhi και άλλες σαλμονέλλες, σιγκέλλες, δονάκιο χολέρας, υερσίνια, λεγιονέλλα, ψευδομονάδα, αερομονάδες, άτυπα μυκοβακτηρίδια), ιούς (αδενοϊοί, εντεροϊοί, ηπατίτιδα Α και Ε, ροταϊοί, ιοί Norwalk), πρωτόζωα (κρυπτοσπορίδιο, αμοιβάδα ιστολυτική, Giardia intestinalis) και έλμινθες. Οι παραπάνω μικροοργανισμοί προκαλούν νοσήματα, που ποικίλλουν σε βαρύτητα από απλές γαστρεντερίτιδες έως σοβαρά και μερικές φορές θανατηφόρα διαρροϊκά σύνδρομα ή συστηματικές λοιμώδεις νόσους, όπως είναι η δυσεντερία, οι ηπατίτιδες, ο τυφοειδής πυρετός, οι παράτυφοι και η χολέρα^{2-4,11,12}.

Γενικά, σε παγκόσμιο επίπεδο, υπολογίζεται ότι το 30-40% των διαρροϊκών συνδρόμων είναι υδρικής αιτιολογίας.

Οι στόχοι και οι στρατηγικές της Π.Ο.Υ., για την πρόληψη των υδατογενών λοιμώξεων, όπως αυτές καθορίστηκαν για την Ευρώπη σε ειδική συνδιάσκεψη που πραγματοποιήθηκε το 2001 στη Βουδαπέστη¹⁰ είναι οι εξής:

1. Εκπλήρωση στην πράξη και όχι απλά υιοθέτηση, από τα κράτη των κριτηρίων που έχει θεσπίσει η Π.Ο.Υ. για το πόσιμο νερό.
2. Επέκταση του ενδιαφέροντος για την πρόληψη των εντερικών λοιμώξεων υδατογενούς προέλευσης εκτός από το πόσιμο νερό και στη χρήση του σε άλλες δραστηριότητες αναψυχής όπως είναι οι πισίνες, τα κολυμβητήρια κλπ.
3. Βελτίωση των υφιστάμενων διαγνωστικών

ριακής ανάλυσης που στηρίζονται στη βιοχημεία, τη γενετική και την ανοσολογία και οι οποίες εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα, είναι ταχύτερες και επιτρέπουν την ανίχνευση συγκεκριμένων παθογόνων μικροοργανισμών.

4. Καλύτερη επεξεργασία – ομαδοποίηση – αξιολόγηση των δεδομένων που σχετίζονται με την «επιτήρηση» των εντερικών λοιμώξεων υδατογενούς προέλευσης.

5. Καλύτερα συστήματα επικοινωνίας μεταξύ των χωρών (διαδίκτυο).

6. Οργανωμένη ενημέρωση της κοινής γνώμης για θέματα υγιεινής του ύδατος.

7. Αντιμετώπιση του προβλήματος της λειψυδρίας, η οποία εκτός από το ότι αποτελεί η ίδια πρόβλημα, συμβάλλει και στην αύξηση της επίπτωσης των εντερικών λοιμώξεων υδατογενούς προέλευσης¹⁰.

Στην έρευνα διαπιστώνεται ότι δεν παρατηρείται μείωση των εντερικών λοιμώξεων, τόσο στη Βόρεια Ελλάδα, όσο και συνολικά στην Ελλάδα στο διάστημα 1971-1997, παρά την σαφή βελτίωση των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών. Η αύξηση αυτή οφείλεται στις ασαφώς καθοριζόμενες εντερικές λοιμώξεις δεδομένου ότι στα κρούσματα του τυφοειδούς πυρετού, των σαλμονελλώσεων και της αμοιβαδικής και μικροβιακής δυσεντερίας που αντικατοπτρίζουν την βελτίωση των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών και της υγιεινής στην Ελλάδα η μείωση είναι σαφέστατη. Η εξήγηση πρέπει να αναζητηθεί στην βελτίωση του μηχανισμού καταγραφής της νοσηρότητας με τον χρόνο, αλλά και στους άλλους πιθανούς παράγοντες πρόκλησης εντερικών λοιμώξεων ασαφούς αιτιολογίας όπως είναι η διατροφή και η παρατηρούμενη έκπτωση της ποιότητας των φαγητών. Το θέμα αυτό χρήζει οπωσδήποτε περαιτέρω διερεύνησης.

Οι τομείς της ύδρευσης και της αποχέτευσης παρουσιάζουν σημαντική πρόοδο κατά τη διάρκεια των τελευταίων σαράντα ετών στη Βόρεια Ελλάδα και αντανακλούν την άνοδο του βιοτικού επιπέδου και των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών διαβίωσης του πληθυσμού. Είναι εμφανής, όμως, η υστέρηση των νομών της Θράκης έναντι των νομών της Μακεδονίας καθώς και η υστέρηση

χουν ενδείξεις συσχέτισης της ύδρευσης-αποχέτευσης με τις λοιμώξεις υδατογενούς προέλευσης, διότι όσο αυξάνονται τα ποσοστά των κατοικιών που έχουν παροχή πόσιμου νερού με βρύση μέσα στο σπίτι και σύνδεση με δίκτυο αποχέτευσης, τόσο μειώνεται ο τυφοειδής πυρετός που είναι μια χαρακτηριστική λοίμωξη μεταδιδόμενη με το νερό. Πρέπει όμως να επισημανθεί ξανά, ότι η ύδρευση και η αποχέτευση δεν αποτελούν τους μόνους παράγοντες που επηρεάζουν τις εντερικές λοιμώξεις, καθώς τα εντεροπαθογόνα έχουν και άλλους τρόπους μετάδοσης στον άνθρωπο.

Απαιτείται συνεχής επαγρύπνηση των υγειονομικών αρχών της χώρας, εντατικοποίηση των υγειονομικών ελέγχων του πόσιμου νερού και ειδικότερα των χημικών και των μικροβιολογικών παραμέτρων, πραγματοποίηση συστηματικής κλωρίωσης του πόσιμου νερού και προστασία της πηγής υδροληψίας.

Στη χώρα μας πρέπει να υλοποιηθούν στην πράξη οι στόχοι και η στρατηγική της Π.Ο.Υ. και ειδικότερα:

1. Συστηματικός έλεγχος του πόσιμου νερού σύμφωνα με την κοινή υπουργική απόφαση ΚΥΑ Υ2/2600/2001, αλλά και συστηματικός έλεγχος του νερού για τις βιομηχανίες τροφίμων και την αναψυχή (πισίνες, κολυμβητήρια κ.λπ.).

2. Η υγιεινή του νερού πρέπει να αποτελέσει σταθερή και μόνιμη συνιστώσα στην αγωγή υγείας και γενικότερα στην ενημέρωση της κοινής γνώμης.

3. Να αντιμετωπιστούν τα προβλήματα λειψυδρίας και να περιοριστούν οι διακοπές στην παροχή του νερού.

4. Η αντιμετώπιση των καταστάσεων απαιτεί πρώτα απ' όλα τη συστηματική καταγραφή της νοσηρότητας και σ' αυτό, ο ρόλος των ιατρών και των υγειονομικών υπηρεσιών είναι καθοριστικός.

ABSTRACT

Papadakis N, Georgianos P, Vlachou M, Kirgios I, Andrianaki D, Lathouris D. Public water distribution and sewage systems and waterborne infectious diseases in N. Greece (1961-2001). *Hell Iatr* 2007, 73: 54-59.

usage factors include the use of modern technologies in public water supply distribution and sewage systems, the establishment of chlorination for water disinfection and the systematic examination of drinking water quality. However, water-borne disease outbreaks still remain a very serious problem of public health worldwide, and especially in developing countries. This study, makes an attempt to evaluate the state of water supply networks and sewage systems in northern Greece, during the period 1961-2001, as well as to study the relation to waterborne infectious diseases. Data from the National Greek Statistics Department, concerning census information on households and their comforts, were examined and analyzed, as was the distribution of hospitalized patients infected with intestinal waterborne diseases. The study showed that improved sanitation practices in the areas of public water supply and sewage systems, over the last 40 years, was an important factor that contributed to the decreased incidence of waterborne gastrointestinal infections in northern Greece. The results also showed that public water supply systems are better developed than sewage systems. Concerning the public water supply networks, the region of Macedonia, appears to be in better condition than Thrace.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ΚΥΑ Υ2/2600/2001. Ποιότητα του νερού ανθρώπινης κατανάλωσης, ΦΕΚ 892/11.7.2001
2. Σταθόπουλος ΓΑ. Εισαγωγή στην υγιεινή, Θεσσαλονίκη: Παρατηρητής 1985: 57-80.
3. Κατσουγιαννόπουλος ΒΧ. Υγιεινή, Θεσσαλονίκη: Αφοι Κυριακίδη 1994: 140-141.
4. Τριχόπουλος Δ, Καλαποθάκη Β, Πετρίδου Ε. Προληπτική ιατρική και δημόσια υγεία. Αθήνα: Ζήτα Ιατρικές Εκδόσεις 2000: 449.
5. Papadakis N. Public health correlation with water and sewage quality. *Journal of Environmental Protection and Ecology* 2000, 1: 63-71.
6. Παπαδάκης Ν. Ύδρευση – Αποχέτευση στη Β. Ελλάδα και δημόσια υγεία. Διδακτορική Διατριβή. Θεσσαλονίκη: Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ., 1991: 13-17.
7. *World Health Organization and United Nations Children's Fund*. Global water supply and sanitation assessment 2000 report. Geneva, New York: World Health Organization and United Nations Children's Fund, 2002.

- surveillance: Goals and Strategies, Report on a meeting of working group. Budapest, Hungary 29-30 November 2001.
11. *Leclerc H, Schwartzbrod L, Dei-Cas E.* Microbial agents associated with waterborne diseases. *Crit Rev Microbiol* 2002, 28,4: 371-409.
 12. *Theron J, Cloete TE.* Emerging waterborne infections: contributing factors, agents, and detection tools. *Crit Rev Microbiol* 2002, 28,1: 1-26.
 13. *Tulchinsky TH, Levine I, Abrookin R, Halperin R.* Waterborne enteric disease outbreaks in Israel, 1976-1985. *Isr J Med Sci* 1988, 24,11: 644-51.

derestimated. *BMJ* 2003, 14;326;7402: 1284.

Αλληλογραφία:

N. Παπαδάκης
B. Βύζαντος 24
546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

N. Papadakis
24, V. Vizandos Str.
546 36 Thessaloniki
Greece

Νευροβρουκέλλωση: περιγραφή δέκα περιπτώσεων

Φ. Καμάρια¹, Ε. Σιδόπουλος¹, Δ. Κολοκοτρώνη¹, Α. Κανσουζίδου²

¹ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ειδικών Παθήσεων (Λοιμωδών), Θεσσαλονίκη

² Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Ειδικών Παθήσεων (Λοιμωδών), Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η νευροβρουκέλλωση είναι σπάνια εκδήλωση του μελιταίου πυρετού. Σκοπός της αναδρομικής αυτής μελέτης είναι η παρουσίαση των περιπτώσεων νευροβρουκέλλωσης που νοσηλεύτηκαν στην παθολογική κλινική του νοσοκομείου Ειδικών Παθήσεων Θεσσαλονίκης το χρονικό διάστημα 1991-2002. Από 298 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν την ανωτέρω περίοδο με διάγνωση βρουκέλλωσης, αναγνωρίστηκαν δέκα περιπτώσεις νευροβρουκέλλωσης, (3,3%), οκτώ άνδρες και δύο γυναίκες, ηλικίας 16 έως 69 ετών. Οι άνδρες είχαν επαγγελματική ενασχόληση με ζώα (αιγοπρόβατα, βοοειδή), ενώ οι γυναίκες ανέφεραν κατανάλωση μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων. Οι ασθενείς παρουσίαζαν συμπτωματολογία συμβατή με βρουκέλλωση για χρονικό διάστημα από δεκαπέντε ημέρες έως ένα χρόνο πριν τη διάγνωση. Οι τρεις ασθενείς εμφάνισαν συμπτώματα μηνιγγίτιδας, οι τέσσερις μηνιγγοεγκεφαλίτιδας και οι τρεις εγκεφαλομυελίτιδας. Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν διαταραχές του εγκεφαλονωτιαίου υγρού

(ENY), όπως λεμφοκυτταρική πλειοκυττάρωση (18-240 κύτταρα/mm³), υψηλή συγκέντρωση λευκώματος (75-571 mg/dl) και ελαττωμένη σχέση γλυκόζης ENY/ πλάσματος (24-40%). Όλοι οι ασθενείς είχαν συγκολλητινοαντίδραση Wright ή/και Coombs θετική σε τίτλο $\geq 1/160$. Στους 9/10 ασθενείς ανιχνεύτηκαν αντιβρουκελλικά αντισώματα στο ENY, ή/και απομονώθηκε η *Brucella melitensis* από την καλλιέργεια του ENY. Σε δύο ασθενείς ανιχνεύτηκε το γενετικό υλικό της βρουκέλλας με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) σε δείγματα του ENY και του ορού. Όλοι οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό τριών αντιβρουκελλικών φαρμάκων (στρεπτομυκίνη, δοξοκυκλίνη, ριφραμπικίνη ή τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη) για δύο έως έξι μήνες. Η έκβαση ήταν άριστη σε όλους τους ασθενείς με συμπτώματα μηνιγγίτιδας ή μηνιγγοεγκεφαλίτιδας, όμως στους ασθενείς με συμπτωματολογία εγκεφαλομυελίτιδας παρέμειναν υπολειπόμενες κινητικές διαταραχές.

Ελλην Ιατρ 2007, 73: 60 - 64.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βρουκέλλωση ήταν και παραμένει σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας στην Ελλάδα, όπως και σε άλλες χώρες της Μεσογείου. Η νόσος κυρίως αφορά άτομα που ασχολούνται επαγγελματικά με ζώα (κυρίως αιγοπρόβατα, σπανιότερα βοοειδή), όπως κτηνοτρόφους, κτηνιάτρους, σφαγείς κ.λπ.¹⁻³.

Η νευροβρουκέλλωση είναι σπάνια επιπλοκή της νόσου, που, σύμφωνα με διάφορες μελέτες, συμβαίνει στο 2-10% των ασθενών με βρουκέλλωση⁴⁻⁶. Στην Ελλάδα έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις νευροβρουκέλλωσης⁷. Η νευροβρουκέλ-

λωση, όπως άλλωστε και η βρουκέλλωση, εκδηλώνεται με μεγάλη ποικιλία συμπτωμάτων. Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου με την κλινική εικόνα της μηνιγγίτιδας, εγκεφαλίτιδας, μυελίτιδας, πολυριζονευρίτιδας^{8,9}. Στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση τεκμηριώνεται σε δύο έως δώδεκα μήνες από την έναρξη των συμπτωμάτων¹⁰.

Στη μελέτη αυτή παρουσιάζονται δέκα περιπτώσεις νευροβρουκέλλωσης που νοσηλεύτηκαν στην Παθολογική κλινική του νοσοκομείου Ειδικών Παθήσεων Θεσσαλονίκης τα έτη 1991-2002.

Το νοσοκομείο αντιμετωπίζει ασθενείς με βρουκέλλωση από όλη τη Β. Ελλάδα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατά τα έτη 1991-2002, 298 ασθενείς με βρουκέλλωση νοσηλεύτηκαν στην κλινική. Από την αναδρομική εξέταση του αρχείου της κλινικής αναγνωρίστηκαν δέκα ασθενείς που πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια για τη διάγνωση της νευροβρουκέλλωσης^{11,12}:

1. Κλινικά συμπτώματα και σημεία νευρολογικής νόσου που δεν εξηγείται διαφορετικά.
2. Συγκολλητινοαντίδραση Wright ή/και Coombs στον ορό θετική σε τίτλο $\geq 1/160$.
3. Παθολογικά ευρήματα στο ENY (πλειοκυττάρωση, αυξημένη τιμή λευκώματος, ή/και μειωμένη τιμή γλυκόζης).
4. Κλινική βελτίωση με την κατάλληλη αντιβιοθεραπεία.

Η απομόνωση της βρουκέλλας από το αίμα ή/και το ENY, όπως η και ανίχνευση αντιβιοκελλικών αντισωμάτων στο ENY θεωρήθηκε ενισχυτικό, αν και όχι απαραίτητο στοιχείο για τη διάγνωση. Ως παθολογικά ευρήματα του ENY θεωρήθηκαν ο αριθμός κυττάρων $> 10/\text{mm}^3$, η τιμή του λευκώματος $> 45 \text{ mg/dl}$, η τιμή της γλυκόζης $< 40 \text{ mg/dl}$ ή λιγότερο από 40% της γλυκόζης αίματος.

Στη μελέτη εξετάστηκαν τα κλινικά συμπτώματα των ασθενών, τα νευρολογικά σημεία, ο τίτλος της συγκολλητινοαντίδρασης Wright ή/και Coombs στον ορό και στο ENY, ο αριθμός των κυττάρων του ENY, η τιμή του λευκώματος και της γλυκόζης του ENY, απεικονιστικά ευρήματα, η έκβαση και η θεραπεία. Επίσης μελετήθηκαν το φύλο και η ηλικία των ασθενών, η πηγή της μόλυνσης, η διάρκεια των συμπτωμάτων, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος, όπως και η τιμή της γλυκόζης αίματος.

Τίτλος συγκολλητινοαντίδρασης $> 1:160$ στον ορό θεωρήθηκε θετικός, όπως και κάθε ανιχνεύσιμος τίτλος στο ENY¹³.

Καλλιέργειες αίματος και ENY έγιναν σε όλους τους ασθενείς. Η ανίχνευση του γενετικού υλικού της βρουκέλλας με τη μέθοδο της PCR ήταν δυνατή στο νοσοκομείο από το 2001 και χρησιμοποιήθηκε στον ορό και στο ENY δύο ασθενών¹⁴.

Όλοι οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με τρία τουλάχιστον

αντιβιοκελλικά αντιβιοτικά, όπως στρεπτομυκίνη 1gr, ριφαμπικίνη 900 mg, δοξοκυκλίνη 100 mg $\times 2$ και τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη 160+800 mg $\times 2$. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν δύο με έξι μήνες, ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων και την απάντηση του ασθενούς. Όταν χορηγήθηκε στρεπτομυκίνη, δόθηκε για 21 μέρες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι δέκα ασθενείς από τους 298, ποσοστό 3,3%, που πληρούσαν τα κριτήρια για νευροβρουκέλλωση, ήταν 8 άνδρες και δύο γυναίκες, ηλικίας 16 έως 69 ετών. Και οι 8 άνδρες είχαν επαγγελματική σχέση με ζώα, ενώ οι δύο γυναίκες ανέφεραν κατανόηση μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων.

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα κλινικά συμπτώματα και στον πίνακα 2 τα εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών στο αίμα και στο ENY.

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε τρεις ομάδες, ανάλογα με την κλινική εικόνα της νόσου.

Μηνιγγίτιδα. Οι ασθενείς 1-3 εμφάνισαν μόνο μηνιγγίτιδα. Τα κλινικά συμπτώματα και σημεία περιελάμβαναν οξεία εμφάνιση πυρετού, κεφαλαλγίας, εμέτων και αυχενικής δυσκαμψίας, χωρίς διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Το ENY εμφάνιζε λεμφοκυτταρική πλειοκυττάρωση και ελαφρά αύξηση της τιμής του λευκώματος. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 2-3 μήνες και η απάντηση στη θεραπεία γρήγορη και πλήρης. Η ασθενής 1 είχε θετική PCR στον ορό και στο ENY. Η ασθενής 2 δεν είχε απόδειξη της εντόπισης της βρουκέλλωσης στο ΚΝΣ, γιατί δεν είχε ούτε συγκολλητινοαντίδραση ούτε καλλιέργεια θετική στο ENY. Πιστεύουμε όμως ότι πρόκειται για νευροβρουκέλλωση, γιατί υπήρχε ένδειξη βρουκέλλωσης στον ορό (Wright 1/3200), παθολογικά ευρήματα από το ENY ($104 \text{ κύτταρα}/\text{mm}^3$, λευκωμα

Πίνακας 1. Κλινικά ευρήματα ασθενών με νευροβρουκέλλωση

Φύλο	Ηλικία	Πηγή μόλυνσης	Συμπτώματα	Διάρκεια νόσου	
1	Θ	30	κατανάλωση γαλακτοκομικών	κεφαλαλγία, αυχενική δυσκαμψία	2 μήνες
2	Θ	69	κατανάλωση γαλακτοκομικών	κεφαλαλγία, αυχενική δυσκαμψία	15 μέρες
3	A	19	κτηνοτρόφος	κεφαλαλγία, αυχενική δυσκαμψία	30 μέρες
4	A	24	κτηνοτρόφος	διαταραχές επιπέδου συνείδησης, 2 υποτροπές εγκεφαλίτιδας	45 μέρες
5	A	47	κτηνοτρόφος	διαταραχές επιπέδου συνείδησης	15 μέρες
6	A	20	κτηνοτρόφος	stupor, ημipάρεση	30 μέρες
7	A	60	κτηνοτρόφος	συγχυτική κατάσταση, 4 υποτροπές εγκεφαλίτιδας	6 μήνες
8	A	37	κτηνοτρόφος	παραπάρεση, κώφωση	4 μήνες
9	A	27	κτηνοτρόφος	παραπάρεση, πάρεση VII συζυγίας	1 χρόνος
10	A	38	κτηνοτρόφος	παραπάρεση	6 μήνες

Πίνακας 2. Εργαστηριακά ευρήματα ασθενών με νευροβρουκέλλωση

	WBC/ mm ³	ENY κύτταρα/ mm ³	ENY πρωτεΐνη mg/dl	ENY γλυκόζη mg/dl	Καλλιέργεια ENY	Wright ορός	Wright ENY	Coombs ορός	Coombs ENY	PCR ορός και ENY
1	5600	160	100	22	-	1/320	-		1/320	+
2	8500	104	72	73	-	1//3200	-		-	
3	4700	74	100	46	+	1/1600	-		-	
4	9300	77	110	46	-	1//40	-	1/320	1/160	
5	3900	140	100	38	-	1/800	-		1/160	
6	10000	18	571	24	-	1/160	1//80	1/640	-	+
7	15900	20	85	37	-	-	-	1/640	1//80	
8	9200	48	105	36	-	1/320	1/160	1/640	1/640	
9	4900	140	350	45	-	-	1//80	1/320	1/320	
10	8400	240	400	39	+	1/160	1//80	1/640	1/640	

72 mg/dl, γλυκόζη ENY/ γλυκόζη αίματος <0,4) και πολύ καλή απάντηση στη θεραπεία. Από το ENY του ασθενούς 3 απομονώθηκε η *B. melitensis*, παρ' όλο που η συγκολλητινοαντίδραση στο ENY ήταν αρνητική. Τα απεικονιστικά ευρήματα του εγκεφάλου με CT/ MRI ήταν φυσιολογικά και στους τρεις ασθενείς.

Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα. Οι ασθενείς 4-7 είχαν πιο σοβαρή κλινική εμφάνιση. Το κύριο σύμπτωμα ήταν η διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Ο ασθενής 4 παρουσίασε δύο υποτροπιάζοντα και αυτοϊώμενα επεισόδια εγκεφαλίτιδας με πυρετό και διαταραχές επιπέδου συνείδησης σε διάστημα ενός μηνός, πριν να τεκμηριωθεί η διάγνωση της νευροβρουκέλλωσης. Ο ασθενής 7 παρουσίασε τέσσερα επεισόδια εγκεφαλίτιδας σε διάστημα έξι μηνών, πριν τη διάγνωση. Ο ασθενής 6 παρουσιάστηκε στην κλινική με κλίμακα Γλασκώβης 9-10, ημιπάρεση και η MRI έδειξε εγκεφαλικό οίδημα. Η εξέταση του ENY ΚΑΙ στους 4 ασθενείς έδειξε μέτρια λεμφοκυτταρική αντίδραση. Ο ασθενής 6 είχε σημαντική αύξηση της τιμής του λευκώματος στο ENY, όπως επίσης και θετική PCR στον ορό και στο ENY. Όλοι οι ασθενείς είχαν πλήρη αποκατάσταση μετά το πέρας της θεραπείας. Ο ασθενής 6, λόγω της βαρύτητας της κλινικής εικόνας, πήρε αγωγή για 6 μήνες.

Εγκεφαλομυελίτιδα. Οι ασθενείς 8-10 είχαν μακρύτερη πορεία της νόσου και σοβαρότερα νευρολογικά ευρήματα. Ο ασθενής 8 είχε σπασμική παραπάρεση διάρκειας 4 μηνών πριν την εισαγωγή, όπως και νευροαισθητηριακή κώφωση, λόγω προσβολής της 8^{ης} συζυγίας. Μετά από θεραπεία 6 μηνών παρέμειναν διαταραχές στη βάδιση, όπως και στην ακοή. Ο ασθενής 9 είχε ιστορικό σπασμικής παραπάρεσης από ένα χρόνο, καθώς και πά-

ρεση της 7^{ης} συζυγίας. Είχε προηγούμενες νοσηλείες με διάγνωση κατά πλάκας σκλήρυνση. Η MRI εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού ήταν φυσιολογικές. Μετά από έξι μήνες αντιβιοκελλική θεραπεία παρουσίασε βελτίωση της γενικής του κατάστασης, αλλά η παραπάρεση παρέμεινε. Ο ασθενής 10 είχε ιστορικό 6 μηνών με πυρετό και αργότερα εμφάνισε παραπάρεση. Μετά από 6 μηνών θεραπεία παρέμειναν υπολειπόμενες κινητικές διαταραχές. Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν λεμφοκυτταρική πλειοκυττάρωση και οι ασθενείς 9 και 10 είχαν μεγάλη αύξηση της τιμής λευκώματος ENY. Από την καλλιέργεια του ENY του ασθενούς 10 απομονώθηκε η *B. melitensis*.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η βρουκέλλωση εξακολουθεί να ενδημεί στην Ελλάδα. Η *B. melitensis* είναι το πιο συχνό είδος και μεταδίδεται κυρίως από αιγοπρόβατα και δευτερευόντως από βοοειδή. Τα τελευταία χρόνια, κυρίως μετά το 1997, υπήρξε αύξηση του αριθμού των ασθενών με βρουκέλλωση που παρακολουθούνται από το νοσοκομείο μας, αλλά και γενικότερα σε όλη τη χώρα. Το γεγονός αυτό προφανώς συνέβη λόγω της αλλαγής της πολιτικής της κτηνιατρικής υπηρεσίας, όσον αφορά τον έλεγχο της νόσου στα ζώα, καθώς το 1994 σταμάτησε ο εμβολιασμός των αιγοπροβάτων με το εμβόλιο Rev-1. Σύντομα παρατηρήθηκε αύξηση των κρουσμάτων της νόσου, πρώτα στα ζώα και μετά στους ανθρώπους. Έτσι κρίθηκε απαραίτητη η επανέναρξη του προγράμματος εμβολιασμού^{15,16}.

Από την μελέτη μας βρέθηκε ότι το ποσοστό των περιπτώσεων νευροβρουκέλλωσης ήταν 3,3%. Η αναλογία αυτή όμως αφορούσε μόνο τους νοσηλευόμενους ασθενείς για βρουκέλλωση, λόγω της

βαρύτητας των συμπτωμάτων τους ή των επιπλοκών της νόσου. Κατά το χρονικό διάστημα της μελέτης (1991-2002), περίπου 950 ασθενείς παρακολούθηθηκαν από το εξωτερικό ιατρείο βρουκελλώσεων της κλινικής. Στον αριθμό αυτό συμπεριλαμβάνονται και οι νοσηλευθέντες ασθενείς, μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Έτσι, η αληθινή συχνότητα της νευροβρουκέλλωσης είναι πολύ μικρότερη (1,05%). Όμως είναι γνωστό ότι η αληθινή συχνότητα της νόσου είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή που δηλώνεται, καθώς πολλοί ασθενείς παρακολουθούνται από άλλα νοσοκομεία, κέντρα υγείας, ακόμη και ιδιώτες ιατρούς, όταν όμως εμφανιστούν επιπλοκές, ο ασθενής αναφέρεται στο νοσοκομείο μας¹⁷. Έτσι, η νευροβρουκέλλωση πρέπει να είναι εξαιρετικά σπάνια επιπλοκή της νόσου στη Β. Ελλάδα.

Από τους ασθενείς με νευροβρουκέλλωση, οι οκτώ ήταν άνδρες και είχαν επαγγελματική σχέση με ζώα και οι δύο ήταν γυναίκες, που κατανάλωσαν μη παστεριωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα, κυρίως φρέσκα μαλακά τυριά. Αυτοί είναι οι δύο κύριοι τρόποι μετάδοσης της νόσου, και λόγω της επαγγελματικής ενασχόλησης η νόσος είναι συχνότερη στους άνδρες¹⁸.

Η ταξινόμηση της νευροβρουκέλλωσης είναι πολύ σύνθετη και περιλαμβάνει τις εξής κλινικές οντότητες: μηνιγγίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, εγκεφαλομυελίτιδα, νευρίτιδα (κεντρική και περιφερική). Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις υπάρχει συμμετοχή των μηνίγγων, όπως φαίνεται από τα παθολογικά ευρήματα του ΕΝΥ. Η περιφερική νευρίτιδα μπορεί να είναι επιπλοκή της σπονδυλίτιδας από βρουκέλλα¹⁹.

Η μηνιγγίτιδα είναι η πιο καλοήθης μορφή της νευροβρουκέλλωσης και συνήθως εμφανίζεται στα αρχικά στάδια της νόσου. Αν η νόσος δεν αντιμετωπιστεί, μπορεί να εξελιχθεί σε πιο σοβαρές μορφές νευροβρουκέλλωσης, με συμμετοχή από τον εγκέφαλο (μηνιγγοεγκεφαλίτιδα) ή και το νωτιαίο μυελό (εγκεφαλομυελίτιδα). Η έκβαση των ασθενών συμφωνεί με προηγούμενες μελέτες. Ασθενείς με μηνιγγίτιδα ή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα έχουν συνήθως καλή πρόγνωση, ενώ ασθενείς με εγκεφαλομυελίτιδα έχουν μακρύτερη διάρκεια της νόσου και χειρότερη έκβαση και εμφανίζουν συχνά υπολειπόμενες διαταραχές, κυρίως όσον αφορά την κινητικότητα και την ακοή²⁰⁻²².

Η θεραπεία της νευροβρουκέλλωσης πρέπει να έχει μακρά διάρκεια, ιδίως στις χρόνιες περιπτώσεις. Συστήνεται διάρκεια αγωγής μέχρι και

έξι μήνες^{4,9,20}. Τα πιο κατάλληλα αντιβιοτικά είναι η ριφαμπικίνη και η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, λόγω της καλής διεισδυτικότητας στο ΕΝΥ. Η στρεπτομυκίνη και η δοξοκυκλίνη είναι επίσης χρήσιμα, λόγω της συστηματικής φύσης της νόσου. Αναφέρεται ακόμη και η χρήση κεφτριαξόνης στη νευροβρουκέλλωση²¹.

Συμπερασματικά, η νευροβρουκέλλωση είναι σπάνια, αλλά σοβαρή εκδήλωση της βρουκέλλωσης, με σημαντική νοσηρότητα, αν και η θνητότητα είναι χαμηλή. Επειδή η βρουκέλλωση είναι αρκετά συχνή νόσος στην Ελλάδα, κάθε ανεξήγητη νευρολογική διαταραχή θα πρέπει να ερευνάζεται και προς την κατεύθυνση αυτής της νόσου, ιδίως σε ασθενείς με επαγγελματική έκθεση στο μικρόβιο. Έτσι, η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας θα αποτρέψει τις υπολειμματικές διαταραχές.

ABSTRACT

Kamaria F, Sidopoulos E, Kolokotroni D, Kansou-zidou A. Neurobrucellosis: ten cases report. Hell Iatr 2007, 73: 60-64.

Neurobrucellosis is a rare manifestation of brucellosis. We report a retrospective analysis of 10 patients with the disease, 8 men and 2 women, ages 19 to 69 years old, from a total of 298 patients (3.3%) that were hospitalized in our clinic for brucellosis, from 1991-2002. All men had occupational animal (sheep or goats) exposure and the 2 women reported consumption of unpasteurized dairy products. Prior to diagnosis, the duration of symptoms attributed to brucellosis ranged from 15 days to one year. Three patients presented with symptoms of meningitis, 4 of meningoencephalitis and 3 of encephalomyelitis. All patients had CSF abnormalities, that include lymphocytic pleocytosis with 18-240 cells/mm³, increased protein (75-571 mg/dl) and reduced CSF/ plasma glucose ratio (24-40%). All patients demonstrated serum antibodies to *Brucella* (standard agglutination and/or Coombs test positive in titres $\geq 1/160$). In 9 of 10 patients, CSF antibodies to *Brucella* were detected, and/or *Brucella melitensis* was isolated from CSF culture. Two patients had positive PCR amplification results in CSF and sera specimens. All patients were treated with a combination of three antibrucellar drugs (streptomycin, doxycycline and rifampicin, or co-trimoxazole) for 2 to 6 months. The outcome was excellent in all patients with meningitis and meningoencephalitis, but residual motor disability remained in patients with myelitis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Ariza J*. Brucellosis. *Curr Opin Infect Dis* 1996, 9: 126-31.
2. *Araj GF, Arram RA*. Seroprevalence of brucella antibodies among persons in high-risk occupation in Lebanon. *Epidemiol Infect* 1996, 117: 281-8.
3. *Young EJ*. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Principles and practice of infectious diseases, 5th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone 2000: 2386-93.
4. *Shakir RA, Al-Din ASN, Araj GF, et al*. Clinical categories of neurobrucellosis. A report of 19 cases. *Brain* 1987, 110: 213-23.
5. *Povar J, Aguirre JM, Arazo P*. Brucellosis with nervous system involvement. *An Med Interna (Spain)* 1991, 8: 387-90.
6. *Madkour MM, Al-Moutaery KR, Al-Deed S, et al*. Neurobrucellosis. In: Madkour MM, ed. Brucellosis, 2nd ed. Berlin, Springer-Verlag, 2001: 166-78.
7. *Κανσουζίδου Α, Κουδούνης Π, Καραμπαξόγλου Δ, και συν.* Μηνιγγίτιδα από βρουκέλλα-νευροβρουκέλλωση. *Αρχ Ελλ Μικροβιολ Ετ* 1998, 43: 44-51.
8. *Fincham RW, Sahs AL, Joynt RJ*. Protean manifestation of nervous system brucellosis. *JAMA* 1963, 184: 312-6.
9. *Bouza E, de la Torre MG, Parras F, et al*. Brucellar meningitis. *Rev Infect Dis*. 1987, 9: 810-22.
10. *Yilmaz M, Ozaras R, Ozturk R, et al*. Epileptic seizure: an atypical presentation in an adolescent boy with neurobrucellosis. *Scand J Infect Dis*. 2002, 34: 623-5.
11. *McLean DR, Russel N, Yousuf Khan M*. Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features. *Clin Infect Dis* 1992, 15: 582-90.
12. *Sanchez-Sousa A, Torres C, Campello MG, et al*. Serological diagnosis of neurobrucellosis. *J Cl Pathol* 1990, 43: 79-81.
13. *Young E*. Utility of the enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosing neurobrucellosis [letter]. *Clin Infect Dis* 1998, 26: 1481.
14. *Morata P, Queipo-Ortuno MI, Reguera JM, et al*. Diagnostic yield of a PCR assay in focal complications of brucellosis. *J Clin Microbiol* 2001, 39: 3743-6.
15. *Taleski V, Zerva L, Kantardjiev T, et al*. An overview of the epidemiology and epizootology of brucellosis in selected countries of Central and Southeast Europe. *Vet Microbiol* 2002, 90: 147-55.
16. *Minas A, Minas M, Stournara A, Tselepidis S*. The 'effects' of Rev-1 vaccination of sheep and goats on human brucellosis in Greece. *Prev Vet Med* 2004, 64: 41-7.
17. *Wise RI*. Brucellosis in the United States, past, present and future. *JAMA* 1980, 244: 2318-22.
19. *Madkour MM*. Brucellosis. In: Fauci AC, Braunwald E, Isselbacher KJ et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th edition 1998: 969-71.
20. *Mousa AM, Bahar RH, Araj GF, et al*. Neurological complications of brucella spondylitis. *Acta Neurol Scand* 1990, 81: 16-23.
21. *Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, Demiroz AP*. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment. *J Infect* 1998, 36: 297-301.
22. *Bodur H, Erbay A, Akinci E, et al*. Neurobrucellosis in an endemic area of brucellosis. *Scand J Infect Dis* 2003, 35: 94-7.
23. *Al Deeb SM, Yaqub BA, Sharif HS, Phadke JG*. Neurobrucellosis: Clinical characteristics, diagnosis and outcome. *Neurology* 1989, 39: 498-501.

Αλληλογραφία:

Φ. Καμάρια
 Παθολογική Κλινική
 Νοσοκομείο Ειδικών Παθήσεων (Λοιμωδών)
 Γ. Λαμπράκη 13
 546 38 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

F. Kamaria
 Medical Clinic
 Hospital of Infections Diseases
 13, G. Lampraki Str.
 546 38 Thessaloniki
 Greece

Οξεία δηλητηρίαση από ισονιαζίδη

Σ. Σαββατιανός, Μ. Φλωρεντίν, Κ. Κοντοτάσιος, Α. Σκαπέρδας,
Λ. Μαθιοπούλου, Β. Άθυρος, Α. Καραγιάννης

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Περιγράφεται η περίπτωση μίας ασθενούς, ηλικίας 23 ετών, η οποία έλαβε εκούσια, περίπτωση 90 δισκία ισονιαζίδης. Συζητείται η συχνότητα, η κλινική εικόνα και η θεραπευτική αντιμετώπιση

της δηλητηρίασης από ισονιαζίδη, η οποία συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα.

Ελλην Ιατρ 2007, 73: 65 - 68.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ισονιαζίδη είναι ο κύριος αντιμικροβιακός παράγοντας που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ενεργού και της λανθάνουσας φυματίωσης, στην πρώτη περίπτωση σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά φάρμακα. Χημειοπροφύλαξη για λανθάνουσα λοίμωξη με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης συνιστάται στις παρακάτω κατηγορίες ατόμων υψηλού κινδύνου: HIV θετικά άτομα, παιδιά μικρότερα των τεσσάρων ετών που ήρθαν σε επαφή με ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα φυματίωση, άτομα που ήρθαν πρόσφατα σε επαφή με ασθενείς με ενεργό νόσο, μετανάστες από χώρες με υψηλό επιπολασμό φυματίωσης, καθώς και κάτοικοι ή εργαζόμενοι σε υψηλού κινδύνου εγκαταστάσεις με συνωστισμό (π.χ. νοσηλευτικά ιδρύματα). Στις περιπτώσεις αυτές η αγωγή διαρκεί 6 ή 9 μήνες, με μηνιαία παρακολούθηση του ατόμου και η δοσολογία της ισονιαζίδης είναι 300 mg ημερησίως για τους ενήλικες και 10-15 mg/kg/ημέρα, με μέγιστη ημερήσια δόση τα 300 mg, για τα παιδιά¹.

Η ισονιαζίδη έχει ενοχοποιηθεί ως μία από τις πέντε πρώτες αιτίες σπασμών σχετιζόμενων με δηλητηρίαση και υπερδοσολογία φαρμάκων². Σε κάθε περίπτωση ασθενούς με ανθεκτικούς σπα-

σμούς και μεταβολική οξέωση ο θεράπων ιατρός οφείλει να υποψιαστεί τη δηλητηρίαση με ισονιαζίδη³.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Μια νεαρή γυναίκα, 23 ετών, μετανάστρια από γειτονική χώρα των Βαλκανίων, μεταφέρθηκε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών περιφερικού Νοσοκομείου, λόγω αναφερόμενης εκούσιας λήψης περίπου 90 δισκίων ισονιαζίδης (συνολική δόση ~9g). Η λήψη του φαρμάκου προηγήθηκε 30 min από τη μεταφορά στο νοσοκομείο, ενώ επακολούθησαν δύο επεισόδια προκλητού εμέτου. Η ασθενής από 5ημέρου είχε τεθεί σε χημειοπροφυλακτική αγωγή με ισονιαζίδη και κλαριθρομυκίνη λόγω θετικής δερματικής δοκιμασίας φυματίνης, ενώ πρόσφατα είχε διαγνωστεί καταθλιπτική συνδρομή με κοινωνικούς και ενδο-οικογενειακούς εκλυτικούς παράγοντες, για την οποία είχε τεθεί σε διπλή αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή. Το υπόλοιπο ατομικό αναμνηστικό της ασθενούς ήταν ελεύθερο νόσων.

Στο περιφερικό νοσοκομείο η ασθενής αντιμετωπίστηκε αρχικά με τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα, μέσω του οποίου έγιναν πλύσεις στομάχου με διάλυμα NaCl 0,9% και αναφέρεται απομάκρυνση μεγάλης ποσότητας δισκίων. Στη συνέχεια χορηγήθηκαν μέσω του ρινογαστρικού καθετήρα 50 g ενεργού άνθρακα. Η ασθενής παρουσίασε επεισόδιο γενικευμένων τονικο-κλονικών σπασμών διάρκειας άνω των 10 min, το οποίο υποχώρησε μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 10 mg διαζεπάμης. Λόγω της εμφάνισης της επιληπτικής κρίσης και της αδυναμίας διενέργειας ολοκληρω-

μένου παρακλινικού ελέγχου, η ασθενής διακομίστηκε στην Κλινική μας, τρεις περίπου ώρες μετά τη λήψη της ισονιαζίδης. Κατά τη διάρκεια της διακομιδής η ασθενής παρουσίασε και δεύτερο επεισόδιο γενικευμένων τονικο-κλονικών σπασμών, μικρότερης διάρκειας, το οποίο υποχώρησε αυτόματα.

Κατά την εισαγωγή η ασθενής ήταν ληθαργική με ευχερή όμως αφύπνιση, και παρουσίαζε κολλώδη αλλά προσανατολισμένη ομιλία (Glasgow scale score: 15). Τα κύρια υποκειμενικά ενοχλήματα ήταν κεφαλαλγία και διαλείπουσα τάση για έμετο, ενώ τα ζωτικά στοιχεία είχαν ως εξής: θερμοκρασία 37,2°C, αρτηριακή πίεση 130/85 mmHg, σφυγμοί 90/min και αναπνοές 22/min. Η κλινική εξέταση ήταν ελεύθερη παθολογικών ευρημάτων και η νευρολογική εξέταση δεν αποκάλυψε εστιακή σημειολογία. Η εξέταση των αερίων του αρτηριακού αίματος αποκάλυψε ήπια μεταβολική οξέωση (pH=7,31), ενώ ο αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος που ακολούθησε ήταν φυσιολογικός, αν εξαιρεθεί η μετρίως αυξημένη τιμή της CPK του ορού, που αποδόθηκε στην προηγηθείσα επιληπτική δραστηριότητα.

Η ασθενής αντιμετωπίστηκε με άμεση ενδοφλέβια χορήγηση 5 g πυριδοξίνης, και συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση υγρών προς ενίσχυση της διούρησης και κατά συνέπεια απομάκρυνσης της ισονιαζίδης από την κυκλοφορία. Η πορεία της ασθενούς υπήρξε ομαλή, χωρίς επανεμφάνιση επιληπτικών φαινομένων και με σταδιακή αποκατάσταση του συνόλου των κλινικο-εργαστηριακών παραμέτρων. Η ασθενής παρέμεινε νοσηλευόμενη επί τετραήμερο, προς παρακολούθηση και ψυχιατρική επανεκτίμηση, και εξήλθε ασυμπτωματική και περιπατητική.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η τοξικότητα από ισονιαζίδη συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα⁴. Τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν μέσα στα πρώτα 30 min από τη λήψη της ή να εκδηλωθούν μέχρι και δυο ώρες αργότερα, οπότε και επιτυγχάνονται τα μέγιστα επίπεδα της στο αίμα⁵. Η ελάχιστη τοξική δόση είναι 1,5 g, ενώ δόσεις μεγαλύτερες από 30 mg/kg συχνά προκαλούν γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς. Επίσης, ποσότητες μεταξύ 80-150 mg/kg προκαλούν έντονη συμπτωματολογία από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), ενώ η κλινική τριάδα της οξείας νευροτοξικότητας (υποτροπιάζοντες σπασμοί, μεταβολική οξέωση και κώμα) μπορεί να είναι προάγγελος θανατηφόρας δηλητηρίασης, συνήθως σε δόσεις που υπερβαίνουν τα 200 mg/kg^{3,5}.

Τα πρώτα συμπτώματα της τοξικότητας από ισονιαζίδη περιλαμβάνουν ναυτία, εμέτους, εξάνθημα, πυρετό, δυσαρθρία, περιφερική νευρίτιδα, ζάλη, φωτοφοβία, λήθαργο και εμβροντησία⁶. Στη συνέχεια μπορούν να ακολουθήσουν γενικευμένοι τονικοκλονικοί σπασμοί και κώμα. Οι σπασμοί είναι συχνά ανθεκτικοί στην αντιεπιληπτική αγωγή, κυρίως στη φαινυτοΐνη και τα

βαρβιτουρικά³. Η φαινυτοΐνη μάλιστα πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή στους συγκεκριμένους ασθενείς, διότι η ισονιαζίδη ελαττώνει το μεταβολισμό της πρώτης, καθιστώντας έτσι έκδηλο τον κίνδυνο για τοξικότητα από φαινυτοΐνη¹.

Η συμπτωματολογία από το ΚΝΣ οφείλεται στην επίδραση που έχουν οι τοξικές δόσεις της ισονιαζίδης στα επίπεδα του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), ενός ανασταλτικού νευρομεταβιβαστή του ΚΝΣ. Συγκεκριμένα, η ισονιαζίδη αναστέλλει τη σύνθεση του GABA συναγωνιζόμενη το πυριδοξυ-5-φωσφορικό (pyridoxal-5-phosphate), ένα συμπαραγόνο της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος. Τα χαμηλά επίπεδα του GABA οδηγούν σε σπασμούς και αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος από τους μύες. Επιπλέον, η ισονιαζίδη αναστέλλει το μεταβολισμό του γαλακτικού σε πυροσταφυλικό οξύ, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ανθεκτικής γαλακτικής οξέωσης.

Ο εργαστηριακός έλεγχος συχνά αναδεικνύει μεταβολική οξέωση με υψηλό χάσμα ανιόντων, υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία, γλυκοζουρία και κετονουρία⁶. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την κετοξέωση (διαβητική, αλκοολική, μετά από νηστεία), την ουραιμία/νεφρική ανεπάρκεια, τη γαλακτική οξέωση και φαρμακευτικές δηλητηριάσεις, οι οποίες προκαλούν μεταβολική οξέωση με υψηλό χάσμα ανιόντων, είτε άμεσα (σαλικυλικά, παραλδεϋδη, μεθανόλη, αιθυλενογλυκόλη), είτε έμμεσα μέσω γαλακτικής οξέωσης (μονοξειδίου του άνθρακα, κυανιούχα, ισονιαζίδη).

Η θεραπεία της τοξικότητας από ισονιαζίδη περιλαμβάνει την αντιμετώπιση των επικίνδυνων για τη ζωή συμβαμάτων, τη χορήγηση πυριδοξίνης και υποστηρικτικά μέτρα. Αν ο ασθενής εμφανίζει σπασμούς ή βρίσκεται σε κωματώδη κατάσταση, θα πρέπει να διασωληνωθεί. Για τους σπασμούς χορηγούνται άμεσα υγρά και διαζεπάμη, 5 ως 10 mg, ενδοφλέβια και, αν χρειαστεί, επαναλαμβάνεται η δόση. Έχει βρεθεί ότι η διαζεπάμη είναι το αποτελεσματικότερο αντιεπιληπτικό φάρμακο για την αντιμετώπιση των σπασμών που οφείλονται στην υπερδοσολογία από ισονιαζίδη⁷.

Η οξέωση που παρατηρείται στις περιπτώσεις αυτές φαίνεται να συνοδεύει την εμφάνιση των σπασμών. Επομένως, η αποτελεσματική αντιμετώπιση των τελευταίων μειώνει τη σοβαρότητα της μεταβολικής οξέωσης. Αν παρόλα αυτά το pH είναι χαμηλότερο από 7,1 συνιστάται η χορήγηση διττανθρακικών, ξεκινώντας με δόσεις 1-3 mg/kg,

με τακτική παρακολούθηση των τιμών των αερίων του αρτηριακού αίματος.

Φάρμακο εκλογής, ως αντίδοτο, θεωρείται η πυριδοξίνη (βιταμίνη Β6) που χορηγείται σε ίση ποσότητα με την πιθανολογούμενη μέγιστη δόση ισονιαζίδης⁸. Αν η τελευταία είναι άγνωστη, χορηγούνται 5 g πυριδοξίνης σε διάστημα 5 ως 10 min ενδοφλέβια. Επαναλαμβανόμενες δόσεις μπορούν να δοθούν σε επίμονους σπασμούς, καθώς και σε ασθενείς που βρίσκονται σε βαθύ κόμα. Σε περίπτωση που δεν διατίθεται η ενδοφλέβια μορφή της πυριδοξίνης, ενδείκνυται η χορήγησή της στις παραπάνω δόσεις με τη μορφή διαλυμένων δισκίων^{5,9}. Όσον αφορά στην ασφαλή χρήση της, δεν έχουν αναφερθεί παρενέργειες σε δόσεις μέχρι 357 mg/kg⁴.

Η βιταμίνη Β6 αποτελεί απαραίτητο συμπράγοντα για την παραγωγή του GABA, εφόσον πρώτα ενεργοποιηθεί. Η ισονιαζίδη, συνδεδεμένη με τη βιταμίνη Β6, την καθιστά ανενεργό, με αποτέλεσμα την ελάττωση των επιπέδων του GABA στον εγκέφαλο και την επακόλουθη εμφάνιση σπασμών. Για αυτό και η νευροτοξικότητα της ισονιαζίδης αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά με την εξωγενή χορήγηση πυριδοξίνης.

Άλλα υποστηρικτικά μέτρα τα οποία οφείλουν να εφαρμοστούν, εφόσον ο ασθενής προσέλθει μέσα στην πρώτη ώρα από τη λήψη της ισονιαζίδης, είναι η γαστρική πλύση και η χορήγηση ενεργού άνθρακα σε εναιώρημα με σορβιτόλη¹⁰. Η αρχική δόση για τον ενεργό άνθρακα είναι 30-100 g για τους ενήλικες (1-2 g/kg) και 15-30 g για τα παιδιά (1-2 g/kg). Η δόση της σορβιτόλης στους ενήλικες είναι 1-2 g/kg με μέγιστη δόση τα 150 g και στα παιδιά 1-1,5 g/kg με μέγιστη δόση τα 50 g. Σε αυτό το σημείο οφείλει να τονιστεί ότι αντενδείκνυται η πρόκληση εμετού με ιπεκακουάνα, γιατί υπάρχει σημαντική πιθανότητα να εμφανιστούν σπασμοί.

Τέλος, σε ανθεκτικές περιπτώσεις, στις οποίες οι σπασμοί δεν ελέγχονται με διαζεπάμη ή ο ασθενής εξακολουθεί να βρίσκεται σε κωματώδη κατάσταση μετά τη χορήγηση πυριδοξίνης, μπορούν να εφαρμοστούν εναλλακτικά θεραπευτικά μέτρα. Η αιμοκάθαρση έχει χρησιμοποιηθεί για να μειώσει τα επίπεδα της ισονιαζίδης στο αίμα¹¹, ενώ η θειοπεντάλη έχει χορηγηθεί με επιτυχία για την αντιμετώπιση ανθεκτικών σπασμών, οι οποίοι δεν υποχώρησαν μετά τη χορήγηση 12 g πυριδοξίνης¹².

Επιπλέον, πριν από τη χορήγηση του συγκεκριμένου φαρμάκου, θα ήταν σκόπιμο να γίνεται έλεγχος του ασθενούς για κατάθλιψη και, εφό-

σον αυτή επιβεβαιώνεται, να συνταγογραφούνται κάθε φορά δόσεις οι οποίες επαρκούν μόνο για δύο εβδομάδες θεραπείας. Σε ασθενείς χωρίς κατάθλιψη μπορεί να συνταγογραφείται ισονιαζίδη, η οποία να επαρκεί για τη θεραπεία ενός μήνα.

Συμπερασματικά, κάθε γιατρός που αντιμετωπίζει έναν ασθενή με φυματίωση, οφείλει να τον ενημερώνει για τις ανεπιθύμητες ενέργειες της ισονιαζίδης. Ακόμα, σε κάθε τμήμα επειγόντων περιστατικών πρέπει να υπάρχουν τουλάχιστον 10 g ενδοφλέβιας πυριδοξίνης και το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό να είναι ενήμερο για τη σωστή και έγκαιρη χορήγησή της ως αντίδοτου για την υπερδοσολογία από ισονιαζίδη.

ABSTRACT

Savvatiianos S, Florentin M, Kontotasios K, Skaperdas A, Mathiopoulou L, Athyros V, Karagiannis A. Acute isoniazid poisoning. Hell Iatr 2007, 73: 65-68.

A case of a 23-year-old female patient, who ingested approximately 90 tablets of isoniazid in an attempt to commit suicide, is described. We discuss the prevalence, the clinical manifestations and the therapeutic management of isoniazid toxicity, which is associated with a high mortality rate.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rebecca A, Steinman RN, Marianne K, Rickel RN. A 23-year-old with refractory seizures following an isoniazid overdose. *J Emerg Nurs* 2002, 28: 7-10.
2. Olson KR, Kearney TE, Dyer JE, Benowitz NL, Blanc PD. Seizures associated with poisoning and drug overdose. *Am J Emerg Med* 1994, 11: 565-8.
3. Romero JA, Kuczler FJ. Isoniazid overdose: recognition and management. *Am Fam Physician* 1998, 57: 749-52.
4. Wason S, Lacouture PG, Lovejoy FH Jr. Single high-dose pyridoxine treatment for isoniazid overdose. *JAMA* 1981, 246: 1102-4.
5. Shah BR, Santucci K, Sinert R, Steiner P. Acute isoniazid neurotoxicity in an urban hospital. *Pediatrics* 1995, 95: 700-4.
6. Alvarez FG, Guntupalli KK. Isoniazid overdose: four case reports and review of the literature. *Intensive Care Med* 1995, 21: 641-4.
7. Miller J, Robinson A, Percy AK. Acute isoniazid poisoning in childhood. *Am J Dis Child* 1980, 134: 290-2.
8. Yarbrough BE, Wood JP. Isoniazid overdose treated with high-dose pyridoxine. *Ann Emerg Med* 1983, 12: 303-5.
9. Osborn H. Antituberculous agents. In: Goldfrank LR, et al., eds. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 5th ed.

- Norwalk, Conn: Appleton & Lange, 1994: 627-35.
10. *Scolding N, Ward MJ, Hutchings A, Routledge PA.* Charcoal and isoniazid pharmacokinetics. *Hum Toxicol* 1986, 5: 285-6.
 11. *Cash JM, Zawada ET.* Isoniazid overdose. Successful treatment with pyridoxine and hemodialysis. *West J Med* 1991, 155: 644-6.
 12. *Bredemann JA, Krechel SW, Eggers GW.* Treatment of refractory seizures in massive isoniazid overdose. *Anesth Analg* 1990, 71: 554-7.

Αλληλογραφία:

Σ. Σαββατιανός
Βασ. Όλγας 124
546 45 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

S. Savvatiarios
124, Bas. Olgas Str.
546 45 Thessaloniki
Greece

Ετερόπλευρη νεφρική αγενεσία και συνοδές ανωμαλίες: Ακτινολογικό εύρημα

Κ. Νάτσης¹, Ι. Τσιτουρίδης², Μ. Διδάγγελος¹, Τ. Τότλης¹,
Χ. Παπαστεργίου², Π. Τσικάρης¹

¹ Εργαστήριο Περιγραφικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ.

² Ακτινολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η νεφρική αγενεσία αποτελεί συγγενή ανωμαλία του ουροποιητικού συστήματος κατά την οποία παρατηρείται έλλειψη του ενός ή και των δύο νεφρών, ενώ μπορεί να συνοδεύεται από την ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών και από άλλα συστήματα. Ασθενής, θήλεος φύλου, ηλικίας 6 ετών, με ιστορικό υποτροπιαζουσών ουρολοιμώξεων υποβλήθηκε σε διαγνωστικό έλεγχο με ενδοφλέβια ουρογραφία, αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας και ανιούσα κυστεογραφία, στο Ακτινολογικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης. Παρατηρήθηκαν τα εξής: αγενεσία του

αριστερού νεφρού, δεξιός νεφρός με διπλό πυελοκαλυκτικό σύστημα και διπλό ουρητήρα με ανώμαλη εκβολή στον κόλπο, μικρή ουροδόχος κύστη, φυσιολογική ουρήθρα, απουσία μήτρας, σκολίωση της σφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και παλινδρόμηση ούρων από τον κόλπο προς τον ουρητήρα. Συνιστάται, σε παρόμοιες περιπτώσεις, γενικευμένος έλεγχος των ασθενών προς εύρεση και αξιολόγηση ασυμπτωματικών ανωμαλιών, ενώ τονίζεται επίσης η σημασία της αξονικής τομογραφίας. *Ελλην Ιατρ 2007, 73: 69 - 74.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νεφρική αγενεσία αποτελεί μία συγγενή ανωμαλία του ουροποιητικού συστήματος κατά την οποία παρατηρείται έλλειψη του ενός ή και των δύο νεφρών¹⁻⁴. Η ετερόπλευρη νεφρική αγενεσία εμφανίζεται στο 0,004-0,049% των γεννήσεων ενώ η αμφοτερόπλευρη στο 0,004-0,039%⁵⁻¹⁵. Όσον αφορά το φύλο, η ετερόπλευρη νεφρική αγενεσία εμφανίζεται ισότιμα σε άρρενα και θήλεα άτομα¹⁵, ενώ η αμφοτερόπλευρη φαίνεται να είναι συχνότερη στους άρρενες^{5,12,15-19}.

Η νεφρική αγενεσία προκύπτει λόγω αδυναμίας σχηματισμού του ουρητηρικού βλαστήματος από τον πόρο του Wolf^{1-4,20}. Στις περιπτώσεις αυτές δεν αναπτύσσεται ούτε το παρέγχυμα των νεφρών, με αποτέλεσμα να μην παράγεται και επαρκής ποσότητα αμνιακού υγρού, οδηγώντας σε ολι-

γυδράμνιο¹. Άλλες πιθανές αιτίες που έχουν αναφερθεί είναι η αδυναμία του ουρητηρικού βλαστήματος να έρθει σε επαφή με το μετάνεφρο, η απουσία του μετάνεφρου και η παλινδρόμηση του ουρητηρικού βλαστήματος³.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση ενός ακτινολογικού ευρήματος ετερόπλευρης νεφρικής αγενεσίας, καθώς και των συνοδών ευρημάτων, σε μία ασθενή 6 ετών. Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται αρκετές παρόμοιες περιπτώσεις (παρουσιάζονται αναφορικά στη Συζήτηση), ωστόσο ο συνδυασμός των ευρημάτων μας δεν ταυτιζόταν απόλυτα με κάποιο από τα σύνδρομα που έχουν περιγραφεί. Κρίνεται λοιπόν απαραίτητος ο γενικευμένος έλεγχος των ασθενών σε υποψία, ή ακόμη και διάγνωση νεφρικής αγενεσίας προκειμένου να ανευρεθούν και να



Εικ. 1. Ενδοφλέβια ουρογραφία, όπου διακρίνεται ο μονήρης νεφρός δεξιά, το διπλό πυελοκαλυκτικό σύστημα (1) και ο διπλός ουρητήρας (2) με την ανώμαλη εκβολή στον κόλπο (3).

αντιμετωπιστούν εγκαίρως τυχόν συνοδές, ασυμπτωματικές σε αρχικό στάδιο, ανωμαλίες.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

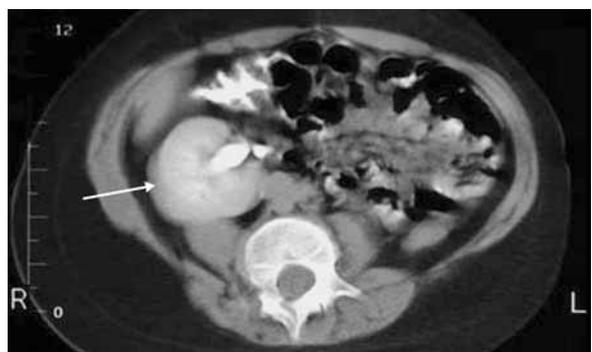
Κατά τη διενέργεια ενδοφλέβιας ουρογραφίας και αξονικής τομογραφίας άνω και κάτω κοιλίας στο Ακτινολογικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης, σε μία ασθενή 6 ετών με ιστορικό υποτροπιάζουσών ουρολοιμώξεων, παρατηρήσαμε αγενεσία του αριστερού νεφρού συνοδευόμενη από επιπλέον ανωμαλίες της ουροφόρου οδού, του γεννητικού και του μυοσκελετικού συστήματος. Συγκεκριμένα συνυπήρχαν: δεξιός νεφρός με διπλό πυελοκαλυκτικό σύστημα και διπλό ουρητήρα με ανώμαλη εκβολή στον κόλπο, μικρή ουροδόχος κύστη, φυσιολογική ουρήθρα, απουσία μήτρας και σκολίωση της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) (Εικ. 1-3). Περαιτέρω έλεγχος με ανιούσα κυστεογραφία αποκάλυψε την ύπαρξη παλινδρομής των ούρων από τον κόλπο προς το διπλό ουρητήρα («Κόλπο-Ουρητηρική» Παλινδρομία). Δεν πραγματοποιήθηκε εξέταση με υπερήχους ή με σπινθηρογράφημα νεφρών.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από μελέτες σε οικογένειες φαίνεται ότι υπάρχει γενετικό υπόβαθρο για την εμφάνιση της ανωμαλίας^{21,22}, καθώς και συσχετισμός με συγκεκριμένες



Εικ. 2. Ενδοφλέβια ουρογραφία, όπου διακρίνεται ο κόλπος στον οποίο παροχετεύονται οι δύο ουρητήρες (1) και ανιούσα κυστεογραφία που δείχνει την κύστη (2) και τη φυσιολογική ουρήθρα.



Εικ. 3. Αξονική τομογραφία, όπου παρατηρείται απουσία του νεφρού αριστερά και μονήρης νεφρός δεξιά (βέλος).

χρωμοσωμικές ανωμαλίες¹⁸. Η νεφρική αγενεσία και η νεφρική δυσπλασία (εμφανιζόμενες μεμονωμένα και όχι ως μέρος ενός συνδρόμου) σχετίζονται παθογενετικά και συχνά κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα^{21,23}.

Πολλοί παράγοντες έχουν μελετηθεί προκει-

ουρολομώξεις που δεν υποχωρούν με τη συνήθη θεραπεία χρίζουν περαιτέρω διερεύνηση του ουροποιητικού συστήματος και όχι επιμονή στη θεραπεία, εφόσον μπορεί να αποτελούν σημείο σοβαρών ανωμαλιών. Αξίζει να επισημάνουμε ότι ο έλεγχος με την αξονική τομογραφία κρίνεται απαραίτητος και θα πρέπει πάντοτε να ακολουθεί μία ενδοφλέβια ουρογραφία που θέτει υποψία ετερόπλευρης νεφρικής αγενεσίας, διότι σε προηγούμενη μελέτη ορισμένων από τους συγγραφείς της παρούσας εργασίας, φάνηκε ότι η αξονική τομογραφία διακρίνει με ακρίβεια περιπτώσεις διασταυρούμενης νεφρικής εκτοπίας με νεφρική σύμφυση, κατάσταση η οποία στην ενδοφλέβια ουρογραφία μπορεί να δημιουργήσει σύγχυση με ετερόπλευρη νεφρική αγενεσία⁵⁹.

ABSTRACT

Natsis K, Tsitouridis I, Didagelos M, Totlis T, Papatsergiou Ch, Tsikaras P. Unilateral Renal Agenesis and co-existing Anomalies: A Radiologic finding. Hell Iatr 2007, 73: 69-74.

Renal agenesis constitutes a congenital abnormality of the urinary system, where one or both kidneys have not developed during organogenesis, while it may co-exist with congenital anomalies from other organ systems. A six-year-old female patient, with recurrent urinary tract infections, underwent diagnostic testing, with intravenous urography (IU), computerized tomography (CT) of the upper and lower abdomen and an ascending cystourethrogram, at the Radiology Department of the Papageorgiou Hospital of Thessaloniki. The following findings were observed: agenesis of the left kidney, right kidney with a double pyelocalyceal system and a double ureter with an abnormal estuary to the vagina, small urinary bladder, normal urethra, absence of uterus, scoliosis of the lumbar region of the vertebral column and urine reflux from the vagina to the ureter. It is recommended, in similar cases, to perform a thorough evaluation in order to reveal and evaluate asymptomatic organ anomalies, while the importance of CT is emphasized.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κεραμέως-Φόρογλου Χ. Ιστολογία-Εμβρυολογία του Ανθρώπου, Τόμος II Ειδικό Μέρος, Θεσσαλονίκη: «Παρατηρητής», 1987: 503-9.
2. Ραδόπουλος Δ. Η Απαραίτητη για φοιτητές και γενικούς γιατρούς Γενική Ουρολογία, Θεσσαλονίκη «University Studio Press» 2004: 29-33, 121.
3. O' Rahilly R, Müller F. Εμβρυολογία και Τερατολογία του Ανθρώπου, Μετάφραση-Επιμέλεια από τη 2η έκδοση: Καραμανλίδης Α., Σιατίτσας Γ., Αθήνα: «Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης» 2000: 313-9.
4. Karimu AL. Renal Agenesis and Hypoplastic Lung Syndrome, Vol. 2. No. 10. Available at <http://hygeia.org/poems22.htm>
5. Stroup NE, Edmonds L, O'Brien TR. Renal agenesis and dysgenesis: Are they increasing? Teratology 1990, 42: 383-95.
6. Chi LH, Stone DH, Gilmour WH. Impact of prenatal screening and diagnosis on the epidemiology of structural congenital anomalies. J Med Screen 1995, 2: 67-70.
7. Torfs CP, Christianson RE. Anomalies in Down syndrome individuals in a large population-based registry. Am J Med Genet 1998, 77: 431-8.
8. Papp Z, Toth-Pal E, Papp C, Toth Z, Szabo M, Veress L, Torok O. Impact of prenatal mid-trimester screening on the prevalence of fetal structural anomalies: a prospective epidemiological study. Ultrasound Obstet Gynecol 1995, 6: 320-6.
9. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Prenatal detection of internal urinary system's anomalies. A registry-based study. Eur J Epidemiol 1995, 11: 283-90.
10. Cunniff C, Kirby RS, Senner JW, et al. Deaths associated with renal agenesis: A population-based study of birth prevalence, case ascertainment, and etiologic heterogeneity. Teratology 1994, 50: 200-4.
11. Julian-Reynier C, Philip N, Scheiner C, et al. Impact of prenatal diagnosis by ultrasound on the prevalence of congenital anomalies at birth in southern France. J Epidemiol Community Health 1994, 48: 290-6.
12. Stoll C, Alembik Y, Roth MP, Dott B, Sauvage P. Risk factors in internal urinary system malformations. Pediatr Nephrol 1990, 4: 319-23.
13. Bound JP, Harvey PW, Francis BJ. Seasonal prevalence of major congenital malformations in the Fylde of Lancashire 1957-1981. J Epidemiol Community Health 1989, 43: 330-42.
14. Bankier A, de Campo M, Newell R, Rogers JG, Danks DM. A pedigree study of perinatally lethal renal disease. J Med Genet 1985, 22: 104-11.
15. Wilson RD, Baird PA. Renal agenesis in British Columbia. Am J Med Genet 1985, 21: 153-69.
16. Parikh CR, McCall D, Engelman C, Schrier RW. Congenital renal agenesis: Case-control analysis of birth characteristics. Am J Kidney Dis 2002, 39: 689-94.
17. Lary JM, Paulozzi LJ. Sex differences in the prevalence of human birth defects: a population-based study. Teratology 2001, 64: 237-51.
18. Bianchi DW, Crombleholme TM, D'Alton ME. Renal agenesis. In: Fetology: Diagnosis and Management of the Fetal Patient. New York: McGraw-Hill, 2000: 641-7.
19. Riley MM, Halliday JL, Lumley JM. Congenital malformations in Victoria, Australia, 1983-95: an overview of infant characteristics. J Paediatr Child Health 1998, 34: 233-40.
20. Netter F., Cochard L. Άτλας Βασικών Ιατρικών Επιστη-

- μών: Εμβρυολογία του Ανθρώπου, Μετάφραση Βλάχου Γ.Κ., Καλαϊτζή Χ., Πιάγκου Μ., Πηγής Δ., Πόθος Α., Χατζηδάκη Α., Αθήνα «Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης», 2004: 157-63.
21. Doray B, Gasser B, Reinartz I, Stoll C. Hereditary renal adysplasia in a three generation family. *Genet Couns* 1999, 10: 251-7.
 22. Morse RP, Rawnsley E, Crowe HC, Martin-Padilla M, Graham JM Jr. Bilateral renal agenesis in three consecutive siblings *Prenat Diagn* 1987, 7: 573-9.
 23. Moerman P, Fryns JP, Sastrowijoto SH, Vandenberghe K, Lauweryns JM. Hereditary renal adysplasia: new observations and hypothesis. *Pediatr Pathol* 1994, 14: 405-10.
 24. Moore LL, Singer MR, Bradlee ML, Rothman KJ, Milunsky A. A prospective study of the risk of congenital defects associated with maternal obesity and diabetes mellitus. *Epidemiology* 2000, 11: 689-94.
 25. Honein MA, Paulozzi LJ, Watkins ML. Maternal smoking and birth defects: validity of birth certificate data for effect estimation. *Public Health Rep* 2001, 116: 327-35.
 26. Kallen B. Congenital malformations in twins: a population study. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1986, 35: 167-178.
 27. Shiono PH, Klebanoff MA, Berendes HW. Congenital malformations and maternal smoking during pregnancy. *Teratology* 1986, 34: 65-71.
 28. Eros E, Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002, 101: 147-54.
 29. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 184: 1289-96.
 30. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of ampicillin treatment during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185: 140-7.
 31. Mili F, Edmonds LD, Khoury MJ, McClearn AB. Prevalence of birth defects among low-birth-weight infants. A population study. *Am J Dis Child* 1991, 145: 1313-8.
 32. Rasmussen SA, Moore CA, Paulozzi LJ, Rhodenhiser EP. Risk for birth defects among premature infants: A population-based study. *J Pediatr* 2001, 138: 668-73.
 33. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 1988, 82: 83-90.
 34. Mastroiacovo P, Castilla EE, Arpino C, et al. Congenital malformations in twins: an international study. *Am J Med Genet* 1999, 83: 117-24.
 35. Czeizel AE, Toth M, Rockenbauer M. Population-based case control study of folic acid supplementation during pregnancy. *Teratology* 1996, 53: 345-51.
 36. Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Campana H. Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999, 86: 9-14.
 37. Leck I, Lancashire RJ. Birth prevalence of malformations in members of different ethnic groups and in the offspring of matings between them, in Birmingham, England. *J Epidemiol Community Health* 1995, 49: 171-9.
 38. Shaw GM, Carmichael SL, Nelson V. Congenital malformations in offspring of Vietnamese women in California, 1985-97. *Teratology* 2002, 65: 121-4.
 39. Ramos-Arroyo MA, Rodriguez-Pinilla E, Cordero JF. Maternal diabetes: the risk for specific birth defects. *Eur J Epidemiol* 1992, 8: 503-8.
 40. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics* 1990, 85: 1-9.
 1. Hollier LM, Leveno KJ, Kelly MA, McIntire DD, Cunningham FG. Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet Gynecol* 2000, 96: 701-6.
 42. McIntosh GC, Olshan AF, Baird PA. Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology* 1995, 6: 282-8.
 43. Ginsberg J, Buchino JJ, Menefee M, et al. Multiple congenital ocular anomalies with bilateral agenesis of the urinary tract. *Ann Ophthalmol* 1979, 11(7): 1021-9.
 44. Cascio S, Paran S, Puri P. Associated urological anomalies in children with unilateral renal agenesis. *J Urol* 1999 162: 1081-3.
 45. Karpińska M, Sękowska R. Urological anomalies in children with renal agenesis or multicystic dysplastic kidney. *J Appl Genet* 47(2), 2006: 171-6.
 46. Greenwood RD, Rosenthal A, Nadas AS. Cardiovascular malformations associated with congenital anomalies of the urinary system. Observations in a series of 453 infants and children with urinary system malformations. *Clin Pediatr (Phila)* 1976, 15(12): 1101-4.
 47. Kaneyama K, Yamataka A, Satake S, et al. Associated urologic anomalies in children with solitary kidney. *J Pediatr Surg* 2004, 39: 85-7.
 48. Selzman AA, Elder JS. Contralateral vesicoureteral reflux in children with a multicystic kidney. *J Urol* 1995, 153: 1252-4.
 49. Wiersma, AF, Peterson, LF, Justema EJ. Uterine anomalies associated with unilateral renal agenesis. *Obstet Gynecol* 1976, 47: 654-7.
 50. Sommer A, Rathbun MA, Battles ML. A syndrome of partial aniridia, unilateral renal agenesis, and mild psychomotor retardation in siblings. (Letter) *J. Pediatr.* 1974, 85: 870-2.
 51. Al-Gazali LI, Bakir M, Hamud OA, Gerami S. An autosomal recessive syndrome of nasal anomalies associated with renal and anorectal malformations. *Clin. Dysmorph* 2002, 11: 33-8.
 52. Santos H, Mateus J, Leal MJ. Hirschsprung disease associated with polydactyly, unilateral renal agenesis, hypertelorism, and congenital deafness: a new autosomal recessive syndrome. *J Med Genet* 1988, 25: 204-8.
 53. Ellis IH, Yale C, Thomas R, Garrett C, Winter RM. Three

- sibs with microcephaly, congenital heart disease, lung segmentation defects and unilateral absent kidney: a new recessive multiple congenital anomaly (MCA) syndrome? *Clin Dysmorph* 1996, 5: 129-34.
54. *Duncan PA, Shapiro LR, Stangel JJ, Klein RM, Addonizio JC.* The MURCS association: Mullerian duct aplasia, renal aplasia, and cervicothoracic somite dysplasia. *J Pediatr* 1979, 95: 399-402.
55. *Colavita N, Orazi C, Logroscino C, Dell'Acqua G, La Vecchia G.* Does MURCS association represent an actual nonrandom complex of malformations? *Diagn. Imaging Clin Med* 1986, 55: 172-6.
56. *Newbold SG, Shafer AD, Goodwin CD, Nanagas VN, Dimlich SH.* Stage III Wilms' tumor of a solitary kidney in a patient with Marfan's syndrome: a 5-yr survival. *J Pediatr Surg* 1982, 17(6): 841-2.
57. *Prasoon PM, Akbar Sherif VS, Babu PR, Regi George AN, Anoop P.* Wilm's tumor in a solitary kidney complicated by chemotherapy induced obstructive uropathy. *Indian J Pediatrics* 2004, 71(5): 465-7.
58. *Escandon MAS, Cambon LM, Castro-Ellendt EP, Valcarcel JD, Rodriguez AG, Figueiras RG.* Unilateral renal agenesis and transitional cell carcinoma: Report of two cases. *Arch Esp Urol* 2002, 55: 146.
59. *Νάτσης Κ, Τσιτουρίδης Ι, Ταράζι Α, και συν.* Έκτοποι νεφροί. Ακτινολογική απεικόνιση, ανατομική προσέγγιση, διάπλαση και κλινική σημασία τριών περιπτώσεων, *Ακτινολογικά Χρονικά* 9, 2005, 1: 33-7.

Αλληλογραφία:

Κ. Νάτσης
Εργαστήριο Περιγραφικής Ανατομικής
Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ.
541 24 Θεσσαλονίκη

Corresponding Author:

Κ. Natsis
Laboratory of Descriptive Anatomy
Medical School, Aristotle University
541 24 Thessaloniki
Greece

Το πνεύμα της Κλινικής Βαλτή: Τότε, τώρα και μετά*

Χαρίσιος Μπουτούλας

Καθηγητής Παθολογίας/Καρδιολογίας και Φαρμακευτικής (Ομότιμος),

The Ohio State University

Διευθυντής Κέντρου Κλινικής Έρευνας,

Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

*«Γενεά και γενεά
επαινέσει τα έργα σου...»
Ψαλμός 144, στ. 4*

Ο αείμνηστος Καθηγητής Δημήτριος Βαλτής (Εικ. 1) υπήρξε Διευθυντής της Α' Παθολογικής Κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης από το 1961 έως το 1973, οπότε πέθανε ξαφνικά σε ηλικία 57 ετών, δηλαδή κράτησε τη διεύθυνση αυτής της όπως αποδείχθηκε λαμπρής μονάδος για 12 περίπου χρόνια. Ωστόσο, το διάστημα αυτό ήταν αρκετό για να δημιουργήσει μία αξιοσημείωτη παράδοση, αυτήν την οποία γιορτάζουμε σήμερα. Η Α' Παθολογική Κλινική τότε, όπως και σήμερα, στεγαζόταν στο Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ. Η συνέχεια όμως της "Κλινικής Βαλτή" θεωρείται η Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική που ιδρύθηκε το 1973 υπό τη Διεύθυνση του Καθηγητού Πάνου Μεταξά, συστεγάσθηκε με την Α' Παθολογική Κλινική από το 1973 μέχρι το 1976 και στη συνέχεια εγκαταστάθηκε οριστικά συμπεριλαμβάνοντας αρκετά από τα στελέχη της Κλινικής Βαλτή στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο όπου λειτουργεί σήμερα με Διευθυντή τον Καθηγητή κ. Χρυσάνθο Ζαμπούλη, μαθητή του Καθηγητή Βαλτή.

Στη σύντομη αυτή παρέμβασή μου δε θα ασχοληθώ με τα κτίρια, τους θαλάμους, τα Εργαστήρια, κτλ., αλλά θα προσπαθήσω να περιγράψω και να αποτυπώσω, όσο μπορώ πιο αντικειμενικά το "πνεύμα" που υπήρχε στην Κλινική Βαλτή. Αυτό είναι κάπως επικίνδυνο, γιατί, όπως γράφει ο



Εικ. 1. Ο Καθηγητής Δημήτριος Βαλτής.

Θουκυδίδη στον επιτάφιο του Περικλέους, όποιος από δική του πείρα κατέχει τα πράγματα, μπορεί να νομίσει ότι παρουσιάζονται κατώτερα από ό,τι πραγματικά είναι.

Αντίθετα πάλι, όποιος δεν τα γνωρίζει, πιθανόν να νομίζει πως λέγονται υπερβολές, γιατί ίσως κι από ζήλεια είναι κάπως δύσκολο να δεχθούμε κάτι που είναι υπεράνω από τη δύναμή μας. Συνήθως ο άνθρωπος από τη φύση του ανέχεται να ακούει για άλλους μόνον όσα και ο ίδιος μπορεί να κάνει. Παρά ταύτα, θα προσπαθήσω να είμαι

* Η ομιλία αυτή έγινε σε μια εκδήλωση που πραγματοποιήθηκε για τη μνήμη του Καθηγητή Δ.Ι. Βαλτή στις 10 Φεβρουαρίου 2007 στη Θεσσαλονίκη.

αντικειμενικός, έστω κι αν από μερικούς θεωρηθεί ότι είμαι πολύ υπερβολικός ή από άλλους ότι υποεκτιμώ τα γεγονότα.

Ο Καθηγητής Βαλτής υπήρξε ο Ακαδημαϊκός δάσκαλος, ο Ιατρός και ο Ηγέτης ο προσηλωμένος στην ουσία του καθήκοντος, δίχως επιδιώξεις ισχυρής προβολής των πράξεών του, ικανοποιημένος από την καθημερινή δράση, που την υπαγόρευε η ευσυνειδησία προς το καθήκον του.

Ως ακαδημαϊκός δάσκαλος, όταν δίδασκε είτε στο αμφιθέατρο είτε στο κρεβάτι του ασθενούς, είχε τη φλόγα μέσα του, δίδασκε με πάθος και “φανατισμό” προσπαθώντας να μεταδώσει όχι μόνο τη γνώση αλλά κυρίως τον δικό του ενθουσιασμό στους μαθητές του. Η διδασκαλία του δεν τελείωνε με το μάθημα ή με την επίσκεψη αλλά συνεχιζόταν με διάφορα ερεθίσματα προς τους μαθητές του, με την ευρεία έννοια, που τους προέτρεπαν για μάθηση και παραγωγικότητα καθ’ όλο το 24ωρο. Είχε ένα αίσθημα υψηλής ευθύνης για τους φοιτητές του που δεν μπορούσε καμία δύναμη, ακόμα κι η αρρώστια να την αναστείλει. Δεν είναι τυχαίο ότι οι τότε φοιτητές του αυτό το αναγνωρίζουν ακόμη και σήμερα παρά τα 35 χρόνια που μεσολάβησαν. Ο Καθηγητής μας όμως είχε κι απαιτήσεις από αυτούς και δε συμβιβαζόταν με τίποτα σε θέματα που είχαν σχέση με τη μάθηση και την αξιοκρατία. Στις εξετάσεις του ήταν πάντα δίκαιος και σε αυτές, εκτός από τον εξεταζόμενο, υπήρχαν πάντα ως μάρτυρες μέλη από το προσωπικό της κλινικής του κι από άλλους φοιτητές, ώστε να εξασφαλίζεται το αδιάβλητο, με αποτέλεσμα ο αδιάβαστος πάντα να κόβεται και ο διαβασμένος πάντοτε να επιβραβεύεται.

Ως ιατρός, όπως είχε πει ο Stephen Paget πίστευε πως η εργασία του αποτελεί θεϊκό λειτουργήμα. “Αν η ζωή του ιατρού δεν μπορεί να είναι θεϊκό λειτουργήμα, τότε καμία ζωή δεν είναι λειτουργήμα και τίποτα δεν είναι θεϊκό”. Η επίσκεψη στους θαλάμους των ασθενών ήταν ιεροτελεστία, γεγονός που συνεχίστηκε μετέπειτα με τον Καθηγητή Μεταξά και τους διαδόχους του. Φυσικά, αυτό πρέπει πάντοτε να γίνεται, αφού εκείνη τη στιγμή λαμβάνονται αποφάσεις για την υγεία αλλά και τη ζωή των συνανθρώπων μας.

Ως ηγέτης είχε μία μοναδική διορατικότητα για τις προοπτικές που ανοίγονταν στο μέλλον, εξαιρετική ικανότητα να ξεχωρίζει το ουσιώδες από το επουσιώδες και μία πολύ μεγάλη αποφασιστικότητα στις επιλογές του.

Ο Καθηγητής Βαλτής πάντα επεδίωκε η Κλι-

νική του να διαθέτει την πιο σύγχρονη τεχνολογία της εποχής, πίστευε όμως ακράδαντα ότι η τύχη του μέλλοντος μιας Κλινικής εξαρτάται κυρίως από τα ανθρώπινο δυναμικό της, από τους άνδρες και τις γυναίκες που εργάζονται στο χώρο της και από τα ιδανικά που εκείνοι ασπάζονται και διδάσκουν. Γι’ αυτούς τους λόγους στην Κλινική του υπήρχε υψηλό φρόνημα, πνεύμα ευγενούς άμιλλας, ενθουσιασμός, συνεχής δράση και δίψα για μάθηση. Τα στελέχη της Κλινικής του δούλευαν ακατάπαυστα, χωρίς παράπονο και πολλές φορές χωρίς μισθό, δίπλα στο κρεβάτι του ασθενούς ή στα εργαστήρια. Εφημέρευαν κάθε δεύτερη ή τρίτη μέρα, ενώ πολλά από αυτά για πολλά χρόνια έμεναν μέσα στο Νοσοκομείο. Η ευγενής άμιλλα και δίψα για μάθηση τους έκανε να διαβάζουν εντατικά παντού και όλες τις ώρες. Κάθε τι που τους ανέθεταν να κάνουν δεν το θεωρούσαν υποχρεωτική υπηρεσία αλλά μία ευκαιρία για μάθηση. Τα στελέχη της κλινικής του πίστευαν πως είχαν όχι μόνο την ευκαιρία αλλά και το μοναδικό προνόμιο να συμβάλουν ουσιαστικά στη μόρφωση των ιατρών του μέλλοντος και στην πρόοδο της Ιατρικής Επιστήμης γενικά. Επιπλέον πίστευαν πως είχαν το υψηλό καθήκον να θεραπεύουν τους βαριά ασθενείς που παραπέμπονταν από όλα τα μέρη της Ελλάδος για να βρουν την υγεία τους. Υπήρχε στον κόσμο αυτό βαθιά η πίστη ότι η απασχόληση στη Κλινική δεν ήταν μόνο δουλειά αλλά και αποστολή. Σπεύδω όμως να διευκρινίσω ότι όλα αυτά δεν αποτελούσαν εμπόδιο να στερηθούν τις μικροαπολαύσεις της ζωής και το “σχετικό καλαμπούρι”, τα οποία άλλωστε επεδίωκαν, ποτέ όμως εις βάρος της δουλειάς τους.

Με αυτό το πνεύμα και τη νοοτροπία φυσικό ήταν να υπάρξουν σημαντικές επιτυχίες για την εποχή εκείνη, οι οποίες όχι μόνο έδιναν δυναμική ενέργεια για τη συνέχιση του έργου, αλλά και σταθερές βάσεις για μεγαλύτερη πρόοδο. Ήταν η Κλινική στην οποία λειτουργήσε για πρώτη φορά στη Βόρειο Ελλάδα τεχνητός νεφρός στις αρχές του 1960, και όπου σε συνεργασία με την Α΄ Χειρουργική Κλινική έγινε η πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση νεφρού στην Ελλάδα το 1967. Από την Κλινική αυτή άρχισαν το 1973 στη Θεσσαλονίκη οι αγγειογραφίες των στεφανιαίων αρτηριών, οι ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, κ.ά. Επίσης, σε συνεργασία με τον Καθηγητή κ. Δ. Λαζαρίδη έγιναν στη Θεσσαλονίκη οι πρώτες χειρουργείες επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου, δηλαδή bypass το 1973.

Στη Κλινική Βαλτή έγιναν οι πρώτες αγγειογραφίες για τη διάγνωση της στένωσης των νεφρικών αρτηριών, μελετήθηκαν και χειρουργήθηκαν για πρώτη φορά ασθενείς με αλδοστερονισμό και φαιοχρωμακύτωμα. Σήμερα η Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική την οποίαν επί σειράν ετών διηύθυναν και διευθύνουν μαθητές του Βαλτή (Μεταξάς, Σινάκος, Παπαδημητρίου, Ζαμπούλης) θεωρείται διεθνές κέντρο αναφοράς για τα νοσήματα αυτά.

Το βιβλίο Εσωτερικής Παθολογίας που είχε γραφτεί υπό την εποπτεία του Καθηγητή Βαλτή στο τέλος της δεκαετίας του 1960 και αρχές της δεκαετίας του 1970 από τα στελέχη της Κλινικής του, υπήρξε πολύτιμο για την εκπαίδευση χιλιάδων ιατρών και φοιτητών της Ιατρικής, τουλάχιστον για μια εικοσαετία. Το έργο αυτό αποτελούσε τη βάση όχι μόνο για τις εξετάσεις ειδικότητας στη Εσωτερική Παθολογία αλλά και για τις απαραίτητες εξετάσεις, το ECFMG, προκειμένου κάποιος να γίνει δεκτός σε Νοσοκομείο των ΗΠΑ.

Ο κύριος λόγος που γίνονταν όλα αυτά ήταν το γεγονός ότι στην κλινική υπήρχαν πρότυπα προς μίμηση με πρωτοπόρο βέβαια τον ίδιο τον αείμνηστο Καθηγητή Δημήτριο Βαλτή. Αυτός είχε εμφυσήσει αυτό το “πνεύμα” και αυτός ήταν ο ήρωας που όλοι έβλεπαν με θαυμασμό. Στα στελέχη της Κλινικής του έδινε, όπως ανέφερα και πιο πάνω, όχι μόνο το ερέθισμα αλλά και την ευκαιρία να επιτύχουν το μέγιστο των δυνατοτήτων τους. Αλλά ήξερε πως και η αντοχή έχει τα όρια της και με τη διορατικότητα που τον διέκρινε, έβλεπε πότε έπρεπε να σταματήσει τις περαιτέρω απαιτήσεις από τα στελέχη αυτά. Οι συνεργάτες του τού απέδιδαν τον δέοντα σεβασμό, εκείνος όμως ποτέ δεν ανεχόταν δουλοπρέπεια και κολακείες από αυτά. Είχε εμπνεύσει τους νεότερους και αυτοί με τη σειρά τους τον αποδέχονταν ως ηγέτη, ως μεγάλο κλινικό και ως δάσκαλό τους χωρίς καμία αμφιβολία. Όλοι τον έβλεπαν ως πρότυπο και ενδόμυχα ήθελαν κάποτε να του μοιάσουν. Στη σταδιοδρομία τους το προηγούμενο του δασκάλου τους αποτελούσε γι’ αυτούς τη δική τους “μακρινή Ιθάκη” (για να θυμηθούμε τους παραβολικούς στίχους του Καβάφη).

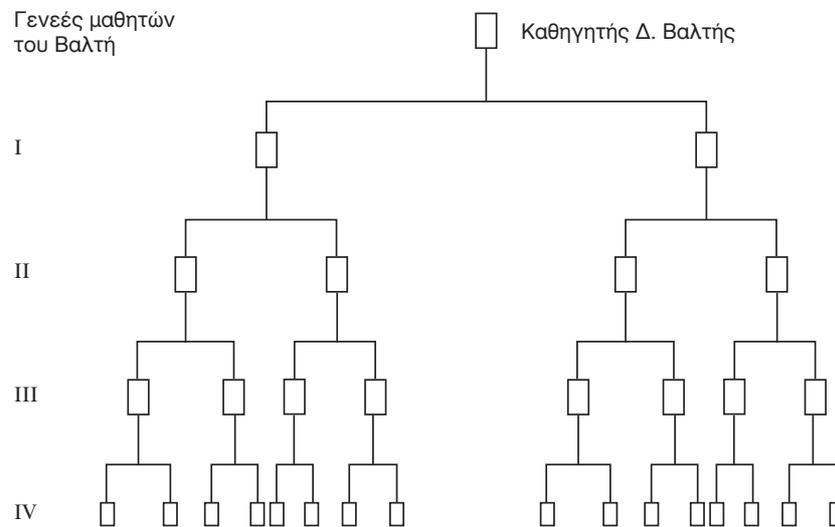
Ήταν λοιπόν το πνεύμα αυτό που δημιούργησε την τότε Κλινική Βαλτή και εξακολουθεί και σήμερα να δημιουργεί και όχι ο τεχνικός εξοπλισμός. Το πνεύμα του Βαλτή που δημιουργήθηκε τότε δεν χάθηκε με το θάνατό του, αλλά κληρονο-

μήθηκε στους μαθητές του. Δεν είναι συμπτωματικό ότι όλα σχεδόν τα στελέχη της Κλινικής του έφθασαν στην ανώτατη Ακαδημαϊκή βαθμίδα σε Ιατρικές Σχολές της Ελλάδος και του Εξωτερικού. Μαθητές του, εξάλλου, αποτέλεσαν τον πυρήνα για την ανάπτυξη νέων Ιατρικών Σχολών της χώρας, ήταν πρωτοπόροι στην ανάπτυξη Κέντρων μεταμοσχεύσεων μυελού στη χώρα μας, αποτελούν βασικά στελέχη σε σύγχρονα Κέντρα Ιατροβιολογικών Ερευνών στην Ακαδημία Αθηνών και στη Θεσσαλονίκη. Μαθητές της Κλινικής του έγιναν Διευθυντές σε πολλές παθολογικές κλινικές Νοσοκομείων της χώρας, όπου με στοργή νοσηλεύσαν χιλιάδες ασθενών. Μαθητές του στελέχωσαν και διηύθυναν αιματολογικά και βιοχημικά Εργαστήρια σε μεγάλα Νοσοκομεία και άλλα Ιδρύματα της χώρας. Τελικά όλοι αυτοί μετέδωσαν και μεταδίδουν το πνεύμα του δασκάλου τους σε πολλούς νεότερους συναδέλφους. Θα μπορούσε κανείς, με βάση τα δεδομένα αυτά, να σχηματίσει ένα πραγματικό “γενεαλογικό δέντρο” στο οποίο θα συμπεριλαμβάνονταν οι πολλές γενεές των γιατρών που εμπνεύστηκαν από το παράδειγμά του, τόσο κατά τη διάρκεια της ζωής του, όσο και μετά το θάνατό του (Εικ. 2).

Εδώ ισχύει αυτό που είχε πει ο Henry B. Adams, “Ο δάσκαλος δημιουργεί για την αιωνιότητα. Ποτέ δεν μπορεί να ξέρει κανείς πού σταματά η επιρροή του”. Πράγματι, ο Καθηγητής Βαλτής δημιούργησε για την αιωνιότητα. Αυτό το πνεύμα η παρούσα αλλά και οι επερχόμενες γενεές έχουν υποχρέωση να το διατηρήσουν και να το μεταδώσουν, κι αυτό όχι με λόγια, αλλά με ζωντανό παράδειγμα, όπως ακριβώς το απέκτησαν. Επειδή αντίθετα με ό,τι συμβαίνει με τα υλικά αγαθά που όταν τα δίνεις ελαττώνονται, οι πνευματικές αξίες όταν μεταδίδονται δε χάνονται αλλά πολλαπλασιάζονται.

Συνοψίζοντας, θα ήθελα να τονίσω και πάλι ότι το πνεύμα που ο Βαλτής κληροδότησε στους μαθητές του αποτέλεσε την κινητήρια δύναμη δημιουργίας για πολλά χρόνια στο παρελθόν. Αλλά εξακολουθεί να αποτελεί ακόμα και σήμερα μία κινητήρια δύναμη δημιουργίας και, θέλω να πιστεύω θα εξακολουθήσει να συνιστά μία δύναμη δημιουργίας και στο μέλλον. Περισσότερο να τονίσω πως για να μην υπάρξει στασιμότητα ή ακόμη και οπισθοδρόμηση, οι μέλλουσες γενεές θα πρέπει να είναι καλύτερες από την παρούσα. “Άμες δε γεσόμεθα πολλώ κάρονες”.

Κυρίες και κύριοι, όπως ο Καθηγητής Βαλ-



Εικ. 2. Το πνεύμα της Κλινικής Βαλτή, «Γενεαλογικό Δένδρο».

τής αγωνιζόταν για να δημιουργήσει το μέλλον, έτσι κι εμείς οι μαθητές του, όπως είχε πει ο Thomas Merton, “σεβόμαστε τις παραδόσεις μας, αλλά όλοι, άνδρες και γυναίκες, προσβλέπουμε στο μέλλον. Έχουμε ευθύνη για το μέλλον, όχι για το παρελθόν. Το παρελθόν δεν εξαρτάται πλέον από εμάς. Από εμάς εξαρτάται μόνο το μέλλον.

ABSTRACT

Boudoulas H. The philosophy and the spirit of Valti's Medical Department: Past, present and future. *Hell Iatr* 2007, 73: 75-78.

Αλληλογραφία:

Χ. Μπουντούλας
Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών
Ακαδημίας Αθηνών
Σωρανού του Εφεσίου 4
115 27 Αθήνα

Corresponding Author:

H. Boudoulas
Foundation for Biomedical
Research of the Academy of Athens
4, Soranou Efesiou Str.
115 27 Athens
Greece

«ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ, η δημογραφία».

Θεόδωρος Ι. Δαρδαβέσης

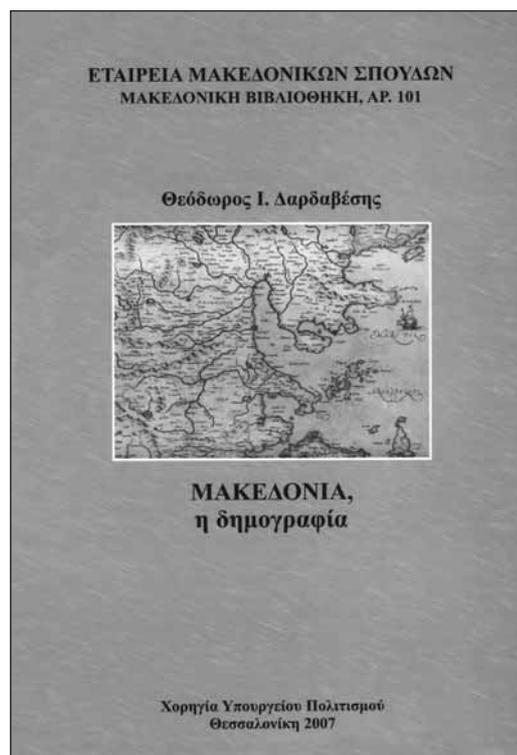
Σχήμα 17,0 × 24,0 cm, σελ. 118. Έκδοση Εταιρείας Μακεδονικών Σπουδών, Χορηγία Υπουργείου Πολιτισμού, Θεσσαλονίκη 2007.

Στις αρχές του 2007 κυκλοφόρησε το καλαίσθητο βιβλίο με τίτλο «ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ, η δημογραφία». Το βιβλίο είναι έκδοση της Εταιρείας Μακεδονικών Σπουδών, με χορηγία του Υπουργείου Πολιτισμού και συγγραφέας του ο κ. Θεόδωρος Ι. Δαρδαβέσης, Δρ. Ιατρός Υγιεινολόγος – Βιοπαθολόγος, Επ. Καθηγητής Υγιεινής και Κοινωνικής Ιατρικής της Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.

Αντικείμενο και περιεχόμενο του πονήματος είναι ο ίδιος ο τίτλος του: Η δημογραφική δομή, η κατανομή κατά φύλο και ο μετασχηματισμός του πληθυσμού της Μακεδονίας, τόσο στο σύνολο του γεωγραφικού διαμερίσματος, όσο και στους επιμέρους νομούς, οι οποίοι το συνθέτουν.

Ο συγγραφέας συσχέτισε επιτυχώς τα βασικά δημογραφικά φαινόμενα, γεννητικότητα, γαμηλιότητα, θνησιμότητα και μετανάστευση, με αυτά που συνέβησαν στις αντίστοιχες δημογραφικές παραμέτρους του ελληνικού πληθυσμού. Με πολλούς εκτεταμένους και αναλυτικούς πίνακες, 44 συνολικά, αναπαρέστησε εναργώς τη δημογραφική εξέλιξη και μετάβαση του ελληνικού λαού και του πληθυσμού της Μακεδονίας.

Είναι ενδιαφέρον και τιμά ιδιαίτερα τον συγγραφέα, ότι δεν περιορίστηκε στην απλή περιγραφική κατάσταση της δομής και της δημογραφικής σύνθεσης του πληθυσμού της Μακεδονίας, αλλά διερεύνησε και τις αιτίες των μεταβολών, οι οποίες συνέβησαν είτε αυτές προέρχονται από αμιγώς πληθυσμιακά χαρακτηριστικά, είτε από γενικότερους κοινωνικούς και οικονομικούς λόγους. Με τον τρόπο αυτό η όλη μελέτη ανταποκρίνεται άριστα στον ερευνητικό χαρακτήρα των αιτιολογικών



παραγόντων, οι οποίοι έδρασαν και τελικά διαμόρφωσαν τη σημερινή δημογραφική θέση της Μακεδονίας.

Με μεγάλη ικανοποίηση χαιρετίζω το πόνημα του κ. Δαρδαβέση, το οποίο από κάθε άποψη είναι άρτιο. Η εργασία του αποτελεί βασικό σημείο αναφοράς για άλλους ερευνητές, αλλά και χρήσιμο εργαλείο για την Πολιτεία ως προς την κατανόηση των ποικίλων οικονομικών και κοινωνικών μεταβολών, οι οποίες συντελούνται στις μέρες μας στον κρίσιμο χώρο της Μακεδονίας.

Βασίλειος Κατσουγιαννόπουλος
Ομ. Καθηγητής Υγιεινής
Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.

