

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

■ Δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, καρδιαγγειακή νόσος. Υποστροφή αθηρωματικής πλάκας Θ.Β. ΛΟΥΦΑ, Μ. ΜΑΤΑΛΙΩΤΑΚΗΣ, Ε.Π. ΚΑΓΜΑΚΗΣ, Π. ΚΑΓΜΑΚΗΣ	142-145
■ Εννέα κλινικές περιπτώσεις στρωματικών όγκων του γαστρεντερικού (GIST). Παθογένεια και τρόπος αντιμετώπισης ΚΑΛΑΠΟΔΗ ΜΑΡΙΑ, ΜΠΑΪΚΟΥΣΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ, ΔΟΥΚΑΣ ΔΟΥΚΑΣ, ΔΙΑΜΑΝΤΟΠΟΥΛΟΥ ΓΕΩΡΓΙΑ, ΖΑΧΑΡΙΑΔΗΣ ΟΔΥΣΣΕΑΣ	146-148
■ Επίπεδα Ιντερλευκινών στον ορό ασθενών με σηπτικό shock Μ. ΠΑΠΑΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ, Κ. ΑΠΟΣΤΟΛΑΚΗΣ, Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΟΠΟΥΛΟΥ, Γ. ΑΝΤΩΝΑΚΗ, Α. ΡΕΓΚΛΗ, Ν. ΤΣΑΚΙΡΑΚΗΣ	149-154
■ Μακρά παρακολούθηση ασθενών με διαταραχή σύλησης μετά από ιππουριδική συνδρομή Ν. ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΔΗΣ, Γ. ΣΑΒΒΑΝΗΣ, Δ. ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΣ, Α. ΓΟΥΣΣΟΣ, Κ. ΒΛΑΧΟΣ	155-156
■ Επίκτητη αιμοφιλία με παρουσία νεοπλασματικών κυττάρων και Sea-blue ιστοκυττάρων στο μυελό Α. ΚΩΣΤΟΥΡΟΥ, Κ. ΜΑΓΚΑΦΑ, Γ. ΠΑΠΑΣΠΥΡΟΠΟΥΛΟΥ, Χ. ΠΑΠΑΔΑΚΗ, Ι. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ, Κ. ΜΑΤΣΗΣ	157-160
■ Οξεία χολοκυστίτιδα: απεικονιστική διερεύνηση με υπερήχους και αξονική τομογραφία – Ανασκόπηση Ι.Π. ΠΟΝΤΙΚΗΣ, Α. ΚΑΡΑΤΑΣΙΟΥ, Ν. ΠΤΩΧΗΣ, Ε. ΣΑΜΟΥΤΗ, Ε. ΠΟΝΤΙΚΗ, Α.Ν. ΧΑΛΑΖΩΝΙΤΗΣ	161-169
■ Θανατηφόρα ενδοκοιλιακή αιμορραγία ως επιπλοκή οξείας παγκρεατίτιδας Κ. ΦΟΥΦΑ, Π. ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ, Α. ΛΑΡΔΑ, Σ. ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΥ, Α.Γ. ΦΡΑΓΚΟΠΟΥΛΟΥ, Ν. ΜΑΚΡΗΣ, Α. ΠΕΤΕΙΝΕΛΛΗ, Β. ΦΙΛΙΠΠΗ, Κ. ΚΟΚΚΙΝΗΣ	170-172
■ Η συμβολή της αγγειογραφίας, της υπολογιστικής τομογραφίας, των υπερήχων και του μαγνητικού συντονισμού στον επανέλεγχο ενδοαυλικού μοσχεύματος ανευρύσματος κοιλιακής αορτής Α. ΜΗΚΑ, Α. ΜΠΑΛΑΝΙΚΑ, Χ. ΜΠΑΛΤΑΣ, Β. ΜΠΙΖΙΜΗ, Σ. ΣΠΥΡΙΔΟΠΟΥΛΟΣ, Θ. ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ, Ε. ΚΑΠΝΙΣΗ, Ε. ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΣ, Μ. ΤΣΟΥΡΟΥΛΑΣ, Χ. ΔΡΑΓΟΣ	173-176
■ Λεπτίνη, Παχυσαρκία και Καρκινογένεση ΣΠΥΡΙΔΟΠΟΥΛΟΣ Ν. ΘΕΜΙΣΤΟΚΛΗΣ, ΣΟΥΛΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, ΚΑΖΙΑΝΗ ΚΑΤΕΡΙΝΑ, ΠΕΤΡΙΔΟΥ Θ. ΕΛΕΝΗ	177-181
■ Υπερηχογραφική διάγνωση εκτασίας της έσω σφαγίτιδος στα παιδιά ΓΑΛΗΝΑ Π., ΧΟΥΝΤΑΛΑ Α., ΒΑΚΑΚΗ Μ., ΣΙΜΟΠΟΥΛΟΣ Α., ΒΛΑΧΟΥ ΧΡ., ΣΚΙΑΘΙΤΗ Π., ΚΟΥΜΑΝΙΔΟΥ ΧΡ.	182-184
■ Ουρολοιμώξεις και σακχαρώδης διαβήτης Π. ΧΕΡΑΣ, Α. ΧΑΤΖΟΠΟΥΛΟΣ, Γ. ΜΕΤΑΞΑΡΗΣ, Α. ΑΡΓΥΡΙΟΥ	185-187
■ Στρωματικοί όγκοι γαστρεντερικού σωλήνα (GIST) με εντόπιση το ορθό. Δυσκολίες διάγνωσης και χειρουργικής αντιμετώπισης ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ Ν., ΓΩΡΓΑΚΗΣ Ε., ΟΙΚΟΝΟΜΑΚΗΣ Ι., ΠΕΤΡΕΣΙΑΝΙΤΗΣ Τ., ΑΝΤΩΝΟΓΛΟΥ Ε., ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ Ν., ΠΟΛΙΤΟΥ Μ., ΚΩΤΗΣ Α., ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ Τ.	188-192

ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Στο τεύχος Φεβρουαρίου 2008 και εκ παραδρομής στην εργασία **IL-2 και αιματολογικά νοσήματα** δεν συμπεριλήφθηκε το όνομα ενός εκ των συγγραφέων του κ. **ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ ΜΑΤΣΗ**.

¹Α΄ Παθολογική Κλινική Ασκληπείου Βούλας.²Klinikum Weiden. Bayern, Germany

Δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, καρδιαγγειακή νόσος. Υποστρόφη αθηρωματικής πλάκας

Θ.Β. ΛΟΥΦΑ¹, Μ. ΜΑΤΑΛΙΩΤΑΚΗΣ¹, Ε.Π. ΚΑΓΜΑΚΗΣ², Π. ΚΑΓΜΑΚΗΣ¹

Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, έχουν αυξημένα ποσοστά καρδιαγγειακής επιπλοκής, λόγω αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης και LDL-c. Η ροσοβουστατίνη ελαττώνει την ολική χοληστερόλη και την LDL-c και αυξάνει την HDL-c, συνέπεια τούτων είναι η προστασία των ασθενών αυτών από καρδιαγγειακά νοσήματα. Επιπροσθέτως υποστρέφει την αθηρωματική πλάκα.

Λέξεις ευρετηρίου: δυσλιπιδαιμία, σ. διαβήτης τύπου 2, καρδιαγγειακή νόσος, αθηρωμάτωση, ροσοβουστατίνη.

Εισαγωγή

Η επίπτωση του διαβήτη τύπου 2 το έτος 2000 έφθανε ανά την υφήλιο στο ποσοστό 2.8%, ενώ προβλέπεται ότι το 2030 θα ανέλθει στο 4.4%.¹ Είναι γνωστόν, ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι συνδεδεμένος με διπλάσιο έως τετραπλάσιο ποσοστό κινδύνου για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου και 75% των διαβητικών πεθαίνουν από καρδιαγγειακά συμβάντα.² Στη δεκαετία του 1980 μεγάλη επιδημιολογική μελέτη η **Framingham**³ κατέδειξε ότι η ολική χοληστερόλη, το κάπνισμα και η υπέρταση ήταν δυσμενείς παράγοντες για στεφανιαία νόσο.

Η μελέτη **MRFIT**⁴, (Multiple Risk Factor Intervention Trial) όρισε ότι ο κίνδυνος για στεφανιαία νόσο ήταν αυξημένος, όταν η ολική χοληστερόλη ήταν >250mg/dl, μέτριος για τιμές 200-250mg/dl και χαμηλός για τιμές <100mg/dl. Ακόμα έδειξε ότι ο αριθμός των στεφανιαίων θανάτων διπλασιάστηκε στους διαβητικούς με ένα επιπλέον παράγοντα κινδύνου και τριπλασιάστηκε με τρεις επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα για την Ελλάδα, με στοιχεία που παρέχει η Εθνική Στατιστική Υπηρεσία, αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου.

Στη μελέτη United Kingdom Prospective Diabetes Study (**UKPDS**) βρέθηκε ότι και η μειωμένη HDL-c και η αυξημένη LDL-c συσχετίζονται με στεφανιαία νόσο σε διαβητικούς τύπου 2.

Σε μία άλλη επιδημιολογική μελέτη την **PROCAM**⁵ φάνηκε ότι η HDL-c είναι προστατευτικός παράγοντας, ενώ τα τριγλυκερίδια από τιμές 200-400mg/dl αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την αρτηριοσκληρυνση, ιδίως εάν η HDL-c είναι μικρότερη από 35mg/dl. Οι λιποπρωτεΐνες LDL είναι κορεσμένες από χοληστερόλη και η δράσης τους συνίσταται στην απόδοση της χοληστερόλης στους περιφερικούς ιστούς. Οι

υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL-c) είναι μόρια μικρού μοριακού βάρους, ο ρόλος των οποίων είναι να μεταφέρουν την χοληστερόλη από τους περιφερικούς ιστούς στο ήπαρ (ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης).

Γενικά υπάρχει ένδειξη για τον ρόλο των λιπιδίων, ως προγνωστικών παραγόντων για στεφανιαία νόσο, αλλά με όχι απόλυτα ταυτόσημα αποτελέσματα. Πάντως, έχει αποδειχθεί ότι το ποσοστό κινδύνου για στεφανιαία νόσο μειώνεται με την χορήγηση ροσοβουστατίνης στους διαβητικούς, περισσότερο από τους μη διαβητικούς ασθενείς.

Ο θεραπευτικός στόχος της LDL-c για τη στεφανιαία νόσο και τα ισοδύναμά της (συμπτωματική νόσος των καρωτίδων, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειοπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, ανεύρυσμα αορτής, παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου) είναι <100mg/dl. Από τα νέα δεδομένα μεγάλων κλινικών μελετών αναγνωρίστηκε μια άλλη κατηγορία ασθενών πολύ υψηλού κινδύνου (εγκτεσμημένη στεφανιαία νόσο ή ισοδύναμα αυτής), που έχουν καλύτερο θεραπευτικό όφελος με τιμή LDL-c έως 70mg/dl.

Ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος στους διαβητικούς τύπου 2 αποδίδεται στην αύξηση των αθηρωματικών παραγόντων, που είναι η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, η κοιλιακή παχυσαρκία, η αριστερή κοιλιακή υπερτροφία και η αυξημένη ινσοδωγνώληση.

Σχετικά προσφάτως οι Ευρωπαϊκές οδηγίες στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου αναγνωρίζουν τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σαν παράγοντα κινδύνου και προτείνουν περαιτέρω μείωση της LDL-c χοληστερόλης κάτω από 2.5 mmol (1 mmol/L = 38,4 mg/dl). Σε άτομα χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ο πρωτεύων στόχος είναι LDL-c <100 mg/dl (2,6

mmol/l) και σε άτομα με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο προτείνεται ως θεραπευτικός στόχος τιμή LDL-c <70 mg/dl (1.8 mmol/L)⁶

Παρά την, όντως, αποδεδειγμένη καλή θεραπευτική αποτελεσματικότητα των στατινών, έχει από μελέτες αναδειχθεί ότι πολλοί διαβητικοί δεν επιτυγχάνουν τους θεραπευτικούς στόχους. Οι στατίνες διαφέρουν στην αποτελεσματικότητα της τροποποίησης της εικόνας των λιπιδίων και στην δυνατότητα οι ασθενείς να καταστούν ικανοί στην επίτευξη του θεραπευτικού στόχου.

Λόγω των ανωτέρω, ο έλεγχος της δυσλιπιδαιμίας στον σακχαρώδη διαβήτη εξακολουθεί να είναι θεραπευτική πρόκληση.

Ροσουβαστατίνη

Η ροσουβαστατίνη είναι ένα νέο υπολιπιδαιμικό φάρμακο και ανήκει στην κατηγορία των στατινών. Ο μηχανισμός δράσης της συνίσταται στο να μειώνει την σύνθεση της χοληστερίνης στο ήπαρ. Αυτό το αποτέλεσμα προκύπτει από την αναστολή της λειτουργίας του ενζύμου του 3-υδροξυ-3-μεθυλο-γλουταρυλο-συνενζύμου Α (HMG-CoA reductase)). Επίσης, μειώνει την εναπόθεση της χοληστερίνης στα αγγεία, αυξάνει την HDL-c και μειώνει τα τριγλυκερίδια. Έχει ένδειξη για την πρωτοπαθή και οικογενή υπερχοληστεριναιμία, τη μεικτή δυσλιπιδαιμία, την υπερτριγλυκεριδαιμία, συμπεριλαμβανομένης των κατά Fredrickson τύπου IIa, IIb και IV.

Ροσουβαστατίνη και Δυσλιπιδαιμία

Έχει εκτιμηθεί ότι το 92% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, έχει εικόνα δυσλιπιδαιμίας. Πολλές κατευθυντήριες οδηγίες για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο συστήνουν ότι οι τύπου 2 διαβητικοί πρέπει να έχουν τιμή της LDL-c κάτω από 100 mg/dl.

Από πολλές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης και της **MERCURY I**⁷ (Measuring Effective Reduction in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy), έχει προκύψει ότι η ροσουβαστατίνη σε δόση 10mg επιτυγχάνει αμφοτέρους τους στόχους, δηλαδή, μείωση της LDL-c και επίτευξη της τιμής στόχου, πού ήταν, <116 mg/dl στις 16 εβδομάδες.

Άλλη μελέτη, η **STELLAR trial**⁸ (Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial) έχει αποδείξει ότι ασθενείς με υπερχοληστεριναιμία αντιμετωπίστηκαν με ροσουβαστατίνη 10,20,40,80mg ή με atorβαστατίνη 10,20,40,80 mg ή με συμβαστατίνη 10,20,40,80mg ή με πραβαστατίνη 10,20,40 mg.

Τα αποτελέσματα ήταν, ότι 53%-80% των ασθενών πού έλαβαν 10 έως 40mg ροσουβαστατίνης έφθασαν τον τιθέμενο στόχο LDL-c < 100 mg/dl, συγκρινόμενοι με 18%-70% αυτών πού έλαβαν atorβαστατίνη, 8%-53% αυτών πού έλαβαν συμβαστατίνη και 1%-8% πού έλαβαν πραβαστατίνη.

Συμπερασματικά, η ροσουβαστατίνη αποδεικνύεται ισχυρός υπολιπιδαιμικός παράγων.

Η ροσουβαστατίνη επιτυγχάνει τον στόχο μείωσης της χοληστερίνης στους διαβητικούς τύπου 2;

Από την τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη **CORAL**⁹ (Compare Rosuvastatin [10-40mg] with Atorvastatin [20-80 mg] on apoB/apoA-ratio in patients with type 2 diabetes mellitus and dyslipidaemia) έχει γίνει σύγκριση της ροσουβαστατίνης με την atorβαστατίνη, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα τους στην μείωση της χοληστερίνης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και δυσλιπιδαιμία.

Μετά 6 εβδομάδες δίαιτας, 263 ασθενείς με τύπου 2 διαβήτη θεραπευμένοι με δισκία ή ινσουλίνη, ηλικίας 50±10 έτη, με δείκτη μάζας σώματος 31.4±6.1, εκ των οποίων το 46% ήταν άνδρες, έλαβαν αντίστοιχα 10, 20, και 40mg ροσουβαστατίνης (n=131) και 20,40,80 mg atorβαστατίνης (n=132), σε διάστημα ακολουθίας 6 εβδομάδων για εκάστη δόση. Η μέτρηση της απολιπρωτεΐνης Β, η οποία είναι η το κύριο πρωτεϊνικό συστατικό της LDL-c και της απολιπρωτεΐνης Α, πού είναι συστατικό της αντιαθηρογόνου HDL λιποπρωτεΐνης, ενέχουν μεγάλη σημασία για μείωση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο.

Η μέση τιμή της LDL-c στην ομάδα της ροσουβαστατίνης ήταν 4.2±0.98 mmol και στην ομάδα της atorβαστατίνης ήταν 4.43±0.99 mmol, ενώ ο λόγος apoB/apoA ήταν 0.86±0.22 και 0.92±0.35 αντίστοιχα.

Η μείωση στην τιμή της LDL-c ήταν με την ροσουβαστατίνη (-45.9%,-50.6%,-53.6%), ενώ με την atorβαστατίνη ήταν (-41.3%,-45.6%,-47.8%) αντίστοιχα.

Η διαφορά στον λόγο apoB/apoA ήταν με την ροσουβαστατίνη (-34.9%,-39.2%,-40.5%) και με την atorβαστατίνη (-32.4%,-34.7%,-35.8%) στις αντίστοιχες εβδομάδες.

Συμπερασματικά, η έκβαση της μελέτης ανέδειξε αλλαγές στην τιμή της apoB και κατά ακολουθία του λόγου apoB/apoA, με αποτέλεσμα βελτίωση της λιπιδαιμικής εικόνας. Σε σύγκριση με την atorβαστατίνη, η ροσουβαστατίνη απέδειξε καλύτερη βελτίωση των τιμών.

Μια άλλη μελέτη, η **URANUS**¹⁰ (The Use of Rosuvastatin versus Atorvastatin in type 2 diabetes mellitus), κάνει σύγκριση της ροσουβαστατίνης με την atorβαστατίνη, για την επίτευξη χαμηλής τιμής της LDL-c σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2. Μετά από 6 εβδομάδες δίαιτας, ασθενείς ηλικίας >18 έτη και με διαβήτη τύπου 2 έλαβαν ροσουβαστατίνη 10 mg (n=232) ή atorβαστατίνη 10 mg (n=233) για 4 εβδομάδες.

Οι δόσεις τιτλοποιήθηκαν προς τα άνω με μέγιστη τιμή της ροσουβαστατίνης 40 mg και της atorβαστατίνης 80 mg. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στις 16 εβδομάδες περισσότεροι ασθενείς πού ελάμβαναν ροσουβαστατίνη επέτυχαν τον στόχο της τιμής της LDL-c, συγκριτικά με αυτούς της atorβαστατίνης (94% vs 88%). Στις 4 εβδομάδες 65% των ασθενών πού ελάμβαναν ροσουβαστατίνη είχαν φθάσει τον στόχο <2.5 mmol/l>, συγκριτικά με το 33% των ασθενών πού ελάμβαναν atorβαστατίνη.

Συμπερασματικά, με την αρχική δόση και την ακολουθηθείσα τιτλοποίηση, η ροσουβαστατίνη ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από την ατορβαστατίνη στην μείωση της LDL-c και στην επίτευξη του στόχου της τιμής της LDL-c στους διαβητικούς τύπου 2.

Η ροσουβαστατίνη είναι αποτελεσματική στην μείωση της αθηρωματικής πλάκας;

Σε μία πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη η **METEOR**¹¹ (Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotide Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis), πού έγινε σε άτομα ηλικίας 45-70 με χαμηλό κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, αλλά με μέση τιμή LDL-c 154,5mg και με υποκλινική αρτηριοσκλήρυνση εντοπιζόμενη στο έσω-μέσο χιτώνα της καρωτίδας τυχαιοποιήθηκαν σε 40 ροσουβαστατίνης ή σε εικονικό φάρμακο για 2 έτη. Απεδείχθη ότι η ροσουβαστατίνη ελάττωσε σημαντικά το ρυθμό εξέλιξης της πάχυνσης του έσω- μέσου χιτώνα της καρωτίδας χωρίς όμως να καταδειχθεί άμεση συσχέτιση με την στεφανιαία νόσο.

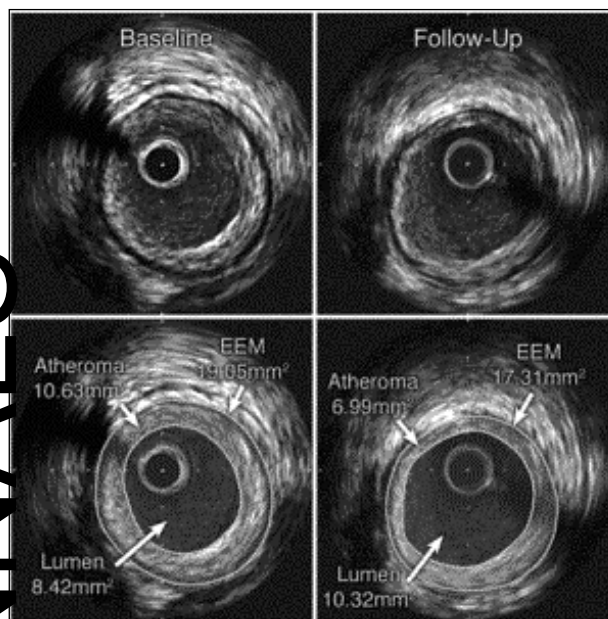
Μία άλλη μελέτη η **ASTEROID**¹²⁻¹³ (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) έδειξε ότι η έντονη υπολιπιδαιμική θεραπεία με ροσουβαστατίνη 40 mg είχε ως αποτέλεσμα, τα επίπεδα της LDL-c να κατέβουν περί τα 60 mg/dl και η HDL-c να αυξηθεί κατά 14.7%, σημειώνοντας μία σημαντική μείωση στον επί τις εκατό όγκο του αθηρώματος. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν για μία διετία ροσουβαστατίνη 40 mg, οπότε μετρήθηκε εκ νέου ο όγκος της αθηρωματικής πλάκας. Υπήρξε σημαντική υποστρόφι των αθηρωματικών βλαβών σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (Εικ. 1).

Η ροσουβαστατίνη ήταν καλώς ανεκτή στην δόση 40mg στα δύο έτη της μελέτης **ASTEROID**, πού είναι ειδική μελέτη του προγράμματος **GALAXY**.

Το πρόγραμμα **GALAXY** είναι μία μεγάλη πολυ-σήμαντη μελέτη μακράς περιόδου, πού προσδοκά να απαντήσει σε αναπάντητα ακόμη ερωτήματα και να εξετάσει την επίδραση της ροσουβαστατίνης στην μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και γενικά στην καλή έκβαση των ασθενών.

Δέκα μελέτες έχουν ήδη ολοκληρωθεί και έντεκα βρίσκονται σε εξέλιξη με περισσότερους από 51.000 ασθενείς σε 50 χώρες παγκοσμίως. Άλλη μελέτη, η **COSMOS** (COronary atherosclerosis Study Of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese Subjects) είναι σε εξέλιξη στην Ιαπωνία σε Ιάπωνες ασθενείς. Η στεφανιαία νόσος στην Ιαπωνία είναι σημαντική αιτία θανάτου, ο επιπολασμός, όμως, είναι μικρότερος από την Δύση. Λόγω όμως της υιοθέτησης του Δυτικού τρόπου ζωής(καθιστική ζωή, έλλειψη άσκησης, παχυσαρκία) έχει αρχίσει να αυξάνει.

Ξεχωριστές κλινικές μελέτες, πού έχουν εκτιμήσει την δράση της ροσουβαστατίνης και της ατορβαστατίνης στην αθηρωματική νόσο έχουν πραγματοποιηθεί.



(ASTEROID study: Jama, 2006)¹³

Εικ. 1. Η αγωγή με ροσουβαστατίνη μείωσε την αθηρωματική πλάκα, στα στεφανιαία αγγεία.

Η μελέτη **SATURN** (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin) είναι η πρώτη μελέτη πού μελετά συγκριτικά την επίδραση της ροσουβαστατίνης και της ατορβαστατίνης στην αρτηριοσκληρυντική νόσο σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Συγκεκριμένα, η μελέτη **SATURN** θα συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της ροσουβαστατίνης 40mg με την ατορβαστατίνη 80mg στη μείωση του αθηρωματικού όγκου με την μέτρηση του ενδοστεφανιαίου υπερηχογραφήματος (IVUS) σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Συμπέρασμα

Όπως έχει αποδειχθεί, 92% των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 έχουν εικόνα δυσλιπιδαιμίας. Πολλές κατευθυντήριες οδηγίες για πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου σε διαβητικούς τύπου 2 συνιστούν, ότι πρέπει να είναι στόχος η μείωση της LDL-c σε επίπεδα <100 mg/dl (<2.5 mmol/l). Στα δε άτομα με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, ο στόχος είναι χαμηλότερο επίπεδο χοληστερίνης <70mg/dl, χρησιμοποιώντας υψηλότερη δόση στατίνης. Η αποτελεσματικότητα της ροσουβαστατίνης στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 έχει αποδειχθεί με τρεις μελέτες¹⁴.

Α) Την **URANUS** (Use of Rosuvastatin vs. Atorvastatin In type 2 diabetes mellitus)

Β) την **ANDROMEDA** (A randomized, Double-blind study to compare Rosuvastatin [10 & 20 mg] and Atorvastatin [10 & 20 mg] in patients with type II Diabetes).

Γ) Την **CORALL** (Compare Rosuvastatin [10-40 mg] with Atorvastatin [20-80 mg] on apoB/apoA-ratio in patients with type 2 diabetes mellitus and dyslipidaemia).

Η **URANUS**. Στις 4 εβδομάδες 65% των ασθενών πού ελάμβαναν ροσουβαστατίνη είχαν φθάσει τον στόχο <2.5 mmol/l>, συγκριτικά με το 33% των ασθενών πού ελάμβαναν ατορβοστατίνη.

Η **ANDROMEDA**, μελέτη 16 εβδομάδων πού έγινε στο Ηνωμένο Βασίλειο της Αγγλίας σε 509 ασθενείς συγκρίνοντας ροσουβαστατίνη 10-20 mg με ατορβοστατίνη 10-20 mg, απέδειξε ότι η ροσουβαστατίνη μείωσε την LDL-c κατά 51% και 54% και η ατορβοστατίνη κατά 39% και 46% αντίστοιχα.

Η **CORALL** απέδειξε ότι δόση ροσουβαστατίνης 10-40mg ανέδειξε αλλαγές στην τιμή της apoB κατά ακολουθία του λόγου apoB/apoA, με αποτέλεσμα βελτίωση της λιπιδαιμικής εικόνας και είναι πιο αποτελεσματική στη μείωση της τιμής της LDL-c συγκριτικά με 20-80 mg ατορβοστατίνης.

Ακόμα, από την μελέτη **METEOR**, εκτιμήθηκε ότι η ροσουβαστατίνη συμβάλλει στη μείωση της εξέλιξης της πάχυνσης του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου με υποκλινική αρτηριοσκλήρυνση.

Άλλη μελέτη η **ASTEROID**, εκτίμησε ότι η ροσουβαστατίνη μετά από δύο έτη χορήγησης, πέτυχε αλλαγές στον όγκο του αθηρώματος, με επακόλουθο διεύρυνση του αυλού των στεφανιαίων αγγείων όπως φάνηκε μετά από ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα.

Συμπερασματικά, από το 1987, με την εισαγωγή των στατινών, επιτεύχθηκε επανάσταση στη διαχείριση της καρδιαγγειακής νόσου.

Από μελέτες, οι οποίες ευρίσκονται σε εξέλιξη, φαίνεται ότι θα εκτιμηθούν ακόμα καλύτερα οι ιδιότητες δράσης της ροσουβαστατίνης στην μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και στην καλύτερη κλινική έκβαση των ασθενών¹⁴.

ABSTRACT

Dyslipidemia, diabetes mellitus type 2, cardiovascular disease. Reversion of atheromatous plaque.

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

Patients with type 2 diabetes mellitus are more sensitive to develops cardiovascular disease due increase levels of total cholesterol and LDL-c.

Rosuvastatin decrease total cholesterol and LDL-c, increase HDL-c, resulting to patient's of this category, protection of cardiovascular disease on clinical practice. More, provoke regression of athermanous plaque.

Key words: dislipidemia, diabetes mellitus type 2, cardiovascular disease, atheromatosis, rosuvastatin.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wild S, Roglic G, Green et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004, 27: 1047-1053
2. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:160-78
3. Kannel WB, Larson M. Long-Term epidemiologic prediction of coronary disease. The Framingham experience. *Cardiology* 1993; 82: 137-152.
4. Stamler J, Vaccaro O, et al. Diabetes, other risk factors and 12 year cardiovascular mortality for men scrhd in the Multiple Risk Factor Intervention Tial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
5. Assman G., Schuttler H. Results and conclusions of the PROCAM Study. In Assman G (ed) *Lipid metabolism disorders and Coronary Heart Disease 2nd Edit.* Munich MMY Medizin Verlag 1993
6. DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen et al. European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice third joint force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003, 10(Suppl 1):S1-S78.
7. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart* 2004; 147: 705-12
8. Peter H. Jones, Michael H. Davidson, Evan A, Stein et al. Comparison of the Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR Trial) *Am J Cardiol* 2003; 92:152-160
9. B.H.R. Wolffenbuttel, A.A.M. Franken &H.H. Vincent. Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes- CORALL study. *Journal of Internal Medicine* 2005;257 531-539
10. Berne C, Siewert-Delle A, Ekesbo R et al. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovascular Diabetology* 2005;4:7
11. John R. Crouse, Joel S. Raichlen Ward A. Riley et al. Effect of Rosuvastatin on Prgression of Carotide Intima-Media Thicknss in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis. The METEOR Trial *JAMA*. March 28, 2007-Vol 297, No. 12
12. Scheeh AJ. Clinical study of the month. ASTEROID: regression of coronary atherosclerosis with rosuvastatin at a maximal daily dose of 40 mg. *Rev Med Liege*.2006 Apr; 61(4):267-72
13. Steven E.Nissen, Stephen J. Nicholls, Ilke Sipahi et al. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis. The ASTEROID Trial *JAMA*, April 5, 2006-Vol 295, No 13
14. Tuomilenhto J, Leiter LA, Kallend D. A review of the efficacy of rosuvastatin in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl.* 2004 Oct; (143):30-40

□

¹Παθολογική Κλινική Γ.Ν.Ν. Πύργου «Ανδρέας Παπανδρέου»²Χειρουργική Κλινική Γ.Π.Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

Εννέα κλινικές περιπτώσεις στρωματικών όγκων του γαστρεντερικού (GIST). Παθογένεια και τρόπος αντιμετώπισης

ΚΑΛΑΠΟΔΗ ΜΑΡΙΑ¹, ΜΠΑΪΚΟΥΣΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ², ΔΟΥΚΑΣ ΔΟΥΚΑΣ², ΔΙΑΜΑΝΤΟΠΟΥΛΟΥ ΓΕΩΡΓΙΑ¹, ΖΑΧΑΡΙΑΔΗΣ ΟΔΥΣΣΕΑΣ¹

Οι στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού (GIST) είναι σπάνιοι μεσεγχυματικοί όγκοι. Προέρχονται από τα κύτταρα Cajal (βηματοδότες) του πεπτικού συστήματος. Απαντώνται καθ'όλο το μήκος του ΓΕΣ, συχνότερα στο στόμαχο(52 %). Έχουν άτυπη συμπτωματολογία. Διαγιγνώσκονται οριστικά με ανοσοϊστοχημικές αντιδράσεις (έντονα θετικά αντιγόνα CD34-CD117). Η κακοήθεια εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου και τη συχνότητα μιτώσεων. Θεραπεύονται με εκτομή χωρίς ανάγκη χημικών-ογκολογικών επεμβάσεων. Επικουρική θεραπεία χορηγείται στους ασθενείς ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου κακοήθειας. Στο παρόν άρθρο γίνεται αναφορά στη διάγνωση και αντιμετώπιση 9 περιπτώσεων όγκων GIST, καθώς και στα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Εισαγωγή

Οι GIST είναι σπάνιοι μεσεγχυματικοί όγκοι του γαστρεντερικού συστήματος. Εντοπίζονται σε όλο το μήκος του πεπτικού, από τον φάρυγγα έως τον πρωκτό με συχνότερη εντόπιση στον στομάχο, ακολούθως στο λεπτό έντερο, οισοφάγο κλπ.^{1,5}. Το 20-30% είναι κακοήθεις ενώ οι υπόλοιποι έχουν καλοήγη συμπεριφορά. Η διάμετρός τους κειμένεται από λίγα χιλιοστά έως 30 εκατοστά. Στους μεγαλύτερους όγκους αυξάνεται η πιθανότητα κακοήθειας³. Αρχικά οι όγκοι αυτοί κατατάσσονταν στα λειομυώματα, λειομυοσάρκωματα ή λειομυοβλαστώματα πιστεύοντας ότι προέρχονται από τις λείες μυικές ίνες ή το περινεύριο⁴. Το 1998 ο Kindblom και οι συνεργάτες του ισχυρίστηκαν ότι οι όγκοι αυτοί προέρχονται από τα διάμεσα κύτταρα του Cajal². Τα κύτταρα αυτά είναι οι "βηματοδότες" του πεπτικού σωλήνα. Ο ισχυρισμός αυτός ενισχύθηκε από την παρατήρηση ότι τα κύτταρα των GIST εκφράζουν κυτταρικούς δείκτες όπως το CD 117 αντιγόνο, παρόμοιους με τα φυσιολογικά διάμεσα κύτταρα του Cajal. Οι όγκοι GIST αποτελούν το 80% των μεσεγχυματικών όγκων του πεπτικού. Οι παράγοντες κινδύνου παραμένουν άγνωστοι. Ενοχοποιούνται οι νιτρικά ζαμίνες και η έκθεση σε ακτινοβολία. Η συμπτωματολογία εξαρτάται από την εντόπιση του όγκου, ενώ συνήθως είναι μη ειδική και η διάγνωση γίνεται ή τυχαία κατά την διάρκεια απεικονιστικών εξετάσεων ή κατά την εκτέλεση χειρουργικής επέμβασης. Η αιμορραγία και το κοιλιακό άλγος είναι τα συνηθέστερα συμπτώματα. Η εκτομή του όγκου χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό αποτελεί την οριστική θεραπεία των GIST⁶.

Σταδιοποίηση των όγκων GIST⁷

Τουλάχιστον το 10-30% των GIST είναι κακοήθεις αν και άλλοι συγγραφείς θεωρούν υψηλότερα τα ποσοστά κακοήθειας. Οι όγκοι GIST οισοφάγου είναι σχεδόν όλοι καλοήθεις.

Για τους όγκους αυτούς δεν υπάρχει κοινά αποδεκτό σύστημα σταδιοποίησης. Οι εξείς προγνωστικοί παράγοντες έχουν προταθεί:

1. το μέγεθος του όγκου: όγκοι μεγαλύτεροι των 6 cm εμφανίζουν μεταστάσεις σε ποσοστό 85%, ενώ για όγκους μικρότερους των 6 cm το ποσοστό μεταστάσεων είναι 20%.

2. η κυτταροβρίθεια
3. ο πυρηνικός πλειομορφισμός,
4. η νέκρωση,
5. η διηθητικότητα,
6. η μετάλλαξη c-kit,
7. ο αριθμός των μιτώσεων: όγκοι με αριθμό μιτώσεων >1-5/10 HPF χαρακτηρίζονται ως κακοήθεις με αυξημένη πιθανότητα μεταστάσεων. Αντίθετα όγκοι με αριθμό μιτώσεων 0-1/10 HPF χαρακτηρίζονται ως καλοήθεις.
8. η παρουσία μεταστάσεων αποτελεί τον απόλυτα προγνωστικό παράγοντα.

Οι Fletcher και συν. πρότειναν μια κλίμακα προγνωστική της επιθετικής συμπεριφοράς των GIST. Στην κλίμακα αυτή λαμβάνεται υπόψη μόνο ο αριθμός των μιτώσεων και το μέγεθος του όγκου.

	Μέγεθος όγκου	Αριθμός μιτώσεων
Πολύ μικρός κίνδυνος	<2 cm	< 5/50 HPF
Μικρός κίνδυνος	2-5 cm	< 5/50 HPF
Μέτριος κίνδυνος	<5 cm	6-10/50 HPF
	5-10 cm	<5/50 HPF
Μεγάλος κίνδυνος	>5 cm	>5/50 HPF
	>10 cm	Οποιοδήποτε
	οποιοδήποτε	>10/50 HPF

Οι Bucher και συν. θεώρησαν ανεπαρκείς τις παραπάνω μεθόδους σταδιοποίησης και δημιούργησαν μια νέα κλίμακα συνδυάζοντας περισσότερους παράγοντες.

Ελάχισσα κριτήρια	Μέγεθος όγκου >5 cm
	Αριθμός μιτώσεων > 5/50 HPF
	Παρουσία νέκρωσης
	Διήθηση παρακείμενων οργάνων
Μείζονα κριτήρια	Διήθηση λεμφαδένων
	Παρουσία μεταστάσεων
Ήπια κακοήθης συμπεριφορά	Όγκοι με λιγότερα από 4 ελάχισσα κριτήρια
Ισχυρή κακοήθης συμπεριφορά	Όγκοι με 4 ελάχισσα ή ένα μείζον κριτήριο

Όγκοι με ήπια κακοήθη συμπεριφορά εμφανίζουν 5ετή επιβίωση 95%, ενώ αυτοί με ισχυρή λιγότερο από 20%. Τα τελευταία χρόνια η μετάλλαξη στο c-kit γονίδιο, έχει συσχετισθεί με κακοήθη συμπεριφορά των GIST. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν συχνότερες υποτροπές και μεγαλύτερη θνητότητα⁸.

Ακτινολογικά ή/και ιστολογικά μπορούμε να υποψιαστούμε όγκο GIST όμως η οριστική διάγνωση θα τεθεί μόνο με ανοσοϊστοχημικές αντιδράσεις. Ανεξάρτητα της εντόπισης του όγκου, οι GIST εκφράζουν το αντιγόνο CD 34 (70-78%) και το CD 117 (72-94%). Η πρωτεΐνη CD 34 είναι ένας αιμοποιητικός παράγοντας ο οποίος συναντάται σε πληθώρα μεσεγχυματικών όγκων. Το CD 117 είναι γνωστό σαν c-kit πρωτεΐνη. Η πρωτεΐνη αυτή είναι ένας υποδοχέας της μεμβράνης με κινάσης της τυροσίνης λειτουργία⁹.

Ορισμένοι συγγραφείς χρησιμοποιούν τον όρο GIST μόνο για μεσεγχυματικούς όγκους που εκφράζουν το CD 117 ενώ άλλοι πιστεύουν ότι η διάγνωση GIST μπορεί να τεθεί χωρίς την θετικότητα CD 117 αλλά με βάση τα κλινικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά. Τελευταία βρέθηκε πως κάποιοι όγκοι GIST, χωρίς την μετάλλαξη του KIT, εκφράζουν μια μετάλλαξη σε άλλο γονίδιο που κωδικοποιεί το γονίδιο PDGFRa για άλλο υποδοχέα κινάσης της τυροσίνης¹⁰.

Τα διάμεσα κύτταρα του Cajal αποτελούν κύτταρα pacemaker τα οποία ρυθμίζουν την κινητικότητα του εντέρου και τον περισταλτισμό¹⁴. Άλλοι δείκτες που έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση των GIST είναι η δεσμίνη, η ακτίνη και η πρωτεΐνη S100. Περίπου 20-30% των GIST εκφράζουν την ακτίνη των λείων μυικών κυττάρων. Το 5-10% εκφράζει την δεσμίνη ενώ το 10% είναι θετικό στην πρωτεΐνη S100. Αντίθετα, τα αληθή λειομυώματα και λειομυοσαρκώματα εκφράζουν την ακτίνη και την δεσμίνη, ενώ είναι αρνητικά στο CD 117 και CD 34^{11,12,13}.

Οι όγκοι GIST σπάνια διασπείρονται στους επερχόμενους λεμφαδένες (10%). Η κακοήθεια μπορεί να εκδηλωθεί ως τοπική διήθηση ενώ οι απομακρυσμένες μεταστάσεις εντοπίζονται κυρίως στο ήπαρ (50-65%) και στο περιτόναιο (21-43%). Μόνο το 10% των μεταστάσεων εντοπίζονται στους πνεύμονες ή στα οστά^{15,18}.

Υλικό - μέθοδος

Από τις αρχές του 2005 έως τις αρχές του 2007 αντιμετωπίσαμε χειρουργικά 9 ασθενείς με GIST. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 67 έτη, από 42 έως 81 ετών. Η σχέση αντρών/γυναικών ήταν 1/1. Τα συμπτώματα εισαγωγής των ασθενών στο νοσοκομείο ήταν αναιμία, αιμορραγία πεπτικού ή/και κοιλιακό άλγος. Άτυπη δηλαδή συμπτωματολογία σε όλους τους ασθενείς. Μόνο σε ένα ασθενή υπήρχε προεγχειρητικά υψηλή υποψία GIST λόγω διενέργειας κατάληλου προεγχειρητικού ελέγχου. Αυτός ο ασθενής ανέφερε χρόνια αναιμία. Στους υπόλοιπους ασθενείς δεν ήταν δυνατή η διερεύνηση λόγω σχετικά επείγουσας κατάστασης (αιμορραγία). Η οριστική διάγνωση ετέθη με την ιστολογική και με την χρήση ανοσοϊστοχημικών αντιδράσεων. Όλοι οι ασθενείς είχαν απόλυτη ένδειξη χειρουργικής επέμβασης. Ο προεγχειρητικός έλεγχος στους λοιπούς ασθενείς περιελάμβανε πέρα από τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας, οισοφαγογαστροσκόπηση ή/και κολονοσκόπηση. Οι όγκοι GIST

εμφανίζονται σε όλο το μήκος του πεπτικού σωλήνα. Η συχνότερη εντόπιση είναι στο στομάχο (52% σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία). Στο λεπτό έντερο εντοπίζεται το 25% των GIST, 11% στο παχύ έντερο και 5% στον οισοφάγο^{5,16}. Από τα 9 δικά μας περιστατικά, 5 εντοπίζονταν στο στομάχο (55,5%), 2 στο λεπτό έντερο (22,2%), 2 στο παχύ έντερο, εγκάρσιο και πρωκτό (22,2%) ενώ σε ένα ασθενή με γαστρικό GIST συνυπήρχε GIST πολύ μικρών διαστάσεων στον οισοφάγο.

Οι κλινικές εκδηλώσεις των όγκων αυτών εξαρτώνται από το μέγεθος και την εντόπιση του όγκου. Οι μικροί όγκοι είναι συνήθως ασυμπτωματικοί και διαγιγνώσκονται τυχαία. Το συχνότερο σύμπτωμα των μεγαλύτερων όγκων είναι η αιμορραγία η οποία οφείλεται στη διάβρωση του βλεννογόνου είτε χρόνια (χρόνια αναιμία) είτε οξεία (απαιτείται επείγουσα χειρουργική επέμβαση)¹⁷. Μεγάλο ποσοστό εκ των δικών μας ασθενών υπεβλήθησαν σε επείγουσα επέμβαση λόγω μαζικής αιμορραγίας πεπτικού (αιματέμεση ή αιμαίνα). Οι περισσότεροι ασθενείς ανέφεραν έναρξη συμπτωμάτων 4-6 μήνες πριν τη διάγνωση.

Ένα ποσοστό ασθενών εμφανίζονται με ευμεγέθη κοιλιακή μάζα και άλγος, ενώ σε GIST λεπτού εντέρου δεν είναι απίθανη η εμφάνιση ειλεού. Διάρρηση παρουσίασε ένας από τους ασθενείς μας ο οποίος υπεβλήθη σε επείγουσα επέμβαση.

Κανείς από τους ασθενείς μας δεν εμφάνισε μεταστάσεις, είτε ο έλεγχος έγινε προεγχειρητικά είτε μετεγχειρητικά. Σύμφωνα όμως με τη διεθνή βιβλιογραφία, το 10% των ασθενών με GIST είναι δυνατόν να έχει ήδη ηπατικές μεταστάσεις τη στιγμή της διάγνωσης.

Όλοι οι ασθενείς μας υπεβλήθησαν σε εκτομή του όγκου επί υγιών ιστών χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό ή ριζικές ογκολογικές επεμβάσεις. Σε έναν ασθενή με όγκο στομάχου έγινε υφολική γαστρεκτομή, ενώ σε άλλο ασθενή διενεργήθηκε διεγχειρητική ταχεία βιοψία η οποία δεν ανέδειξε κακοήθεια. Στους ασθενείς με όγκο εντέρου, λεπτού ή παχέως, εκτελέστηκε εκτομή του όγκου και τελικο-τελική αναστόμωση υγιών τμημάτων. Στον ασθενή που βρέθηκε όγκος στομάχου και οισοφάγου ταυτόχρονα έγινε γαστροτομή και εκτομή του γαστρικού όγκου ενώ συνεστήθη παρακολούθηση του οισοφαγικού όγκου. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία το ποσοστό πολυεστιακών GIST είναι λιγότερο του 5%.

Ασθενής 63 ετών υπεβλήθη σε προγραμματισμένη οισοφαγογαστροσκόπηση στην οποία βρέθηκε μικρός όγκος (λίγα mm) στον οισοφάγο και όγκος διαμέτρου 4,5 cm στο μείζον τόξο του στομάχου. Το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα ανέδειξε υποβλεννογόνιο μόρφωμα, υποηχογενές, πολυλοβοτό με σαφή όρια. Μακροσκοπικά ο όγκος εμφάνιζε λευκόφαιη χροιά, ελαστική - ζελατινώδη σύσταση με αιμορραγικές διηθήσεις. Συνήθως ο όγκος περιβάλλεται από λεπτή ινώδη κάψα.

Εκ της ανοσοϊστοχημικής εξέτασης όλοι οι ασθενείς μας είχαν έντονα θετικά τα αντιγόνα CD34 και CD117. Αντιθέτως ήταν αρνητικά τα αντιγόνα πρωτεΐνης S 100 και δεσμίνης.

Όλοι οι ασθενείς μας σταδιοποιήθηκαν και ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια των Fletcher et al. Δύο ασθενείς (22,2%) ταξινομήθηκαν στους υψηλού

κινδύνου. Ο ένας ήταν όγκος πρωκτού και ο άλλος ήταν όγκος λεπτού εντέρου. Άλλοι τρεις GIST (30%) ταξινομήθηκαν στους ενδιαμέσου κακοήθειας όγκους ενώ όλοι οι υπόλοιποι 5 (55,5%) κατατάχθηκαν στους χαμηλού κινδύνου κακοήθειας GIST.

Δεδομένου ότι η εξαίρεση έγινε επί υγιείς ιστούς και λόγω απουσίας διηθημένων λεμφαδένων ή απομακρυσμένων μεταστάσεων, μόνο οι ασθενείς με ενδιαμέσου και υψηλού κινδύνου έλαβαν επικουρική θεραπεία. Η standard χημειοθεραπεία και η ακτινοβολία δεν έχουν θέση καθώς είναι αναποτελεσματική¹⁸.

Οι όγκοι GIST εκφράζουν την πρωτεΐνη c-kit (CD 117) και εμφανίζουν μετάλλαξη του εξονίου 11. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί για μια πρωτεΐνη υποδοχέα της κίνησης της τυροσίνης. Επανάσταση στην θεραπεία των στρωματικών όγκων του ΓΕΣ έφερε η χορήγηση ενός εκλεκτικού αναστολέα της κίνησης της τυροσίνης, γνωστού ως imatinib (Gleevec). Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητά του, η οποία εκφράζεται με ύφεση της μεταστατικής νόσου σε ποσοστό 65 % και σημαντική βελτίωση των ασθενών¹⁹.

Στους δικούς μας ασθενείς με υψηλή ή ενδιαμέσου κακοήθεια, παρά την πλήρη εξαίρεση του όγκου χορηγήθηκε imatinib 400 mg ημερησίως για 3 έως 6 μήνες. Όλοι οι ασθενείς μας είναι σε πολύ καλή κλινική κατάσταση χωρίς υπολειπόμενη νόσο υποτροπή. Στους ασθενείς με χαμηλού βαθμού κακοήθειας, 5εκ των 9 (55,5%) δεν χορηγήθηκε καμία συμπληρωματική θεραπεία.

Συμπεράσματα

Οι στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού (GIST) είναι σπάνιοι μεσεγχυματικοί όγκοι. Δεν προέρχονται από τις λείες μυϊκές ίνες ή το περινεύριο αλλά από τα κύτταρα του Cajal, τα κύτταρα "βηματοδότες" του πεπτικού συστήματος. Δύναται να εντοπιστούν καθ'όλο το μήκος του ΓΕΣ με συχνότερη εντόπιση στο στόμαχο (52%). Η κακοήθεια των όγκων αυτών εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου και την συχνότητα των μιτώσεων. Με βάση αυτά τα κριτήρια οι Fletcher et al κατατάσσουν τους όγκους αυτούς σε μικρού, μετρίου και μεγάλου κινδύνου.

Η συμπτωματολογία είναι άτυπη. Αιμορραγία, κοιλιακό άλγος και αναμία είναι ορισμένα από τα συμπτώματα ενώ η οριστική διάγνωση τίθεται μόνο με ανοσοϊστοχημικές αντιδράσεις. Οι όγκοι GIST εκφράζουν έντονα θετικούς τους κυτταρικούς δείκτες CD34 και CD117.

Η θεραπεία είναι η εκτομή του όγκου χωρίς την ανάγκη ριζικών-ογκολογικών επεμβάσεων και η χορήγηση επικουρικής θεραπείας στους ασθενείς που ενδείκνυται (ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου).

ABSTRACT

Nine cases of gists. Pathology and treatment

KALAPODI M., BAIKOUSIS N., DOUKAS D.,
DIAMANTOPOULOU G., ZACHARIADES O.

Gastrointestinal stromal tumours are the most common mesenchymal tumours of the gastrointestinal tract. Diagnosis of these tumours is difficult to establish, because symptoms are vague and traditional diagnostic tests are not specific. Natural history remains poorly

defined and many criteria have been correlated with prognosis; tumour size, mitotic rate and complete resection seem to be the main prognostic factors. Surgical resection is the treatment of choice, with little efficacy reported for irradiation, conventional cytotoxic agents or both. Nevertheless, imatinib mesylate has recently demonstrated significant activity and tolerability in the treatment of malignant unresectable or metastatic GIST. Nine cases of GIST, complicated by intestinal bleeding and intestinal obstruction respectively, are presented and a review of the literature is made.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Joensuu H, Kindblom LG: Gastrointestinal stromal tumors--a review. *Acta Orthop Scand Suppl* 2004 Apr; 75(311): 62-71.
- Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, et al: Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999 Apr; 23(4): 377-89.
- Berman J, O'Leary TJ: Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Hum Pathol* 2001 Jun; 32(6): 578-82.
- Duffaud F, Blay JY: Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment. *Oncology* 2003; 65(3): 187-97.
- Ishii T, Kuyama Y, Obara M: Gastrointestinal stromal tumor of the stomach. *Intern Med* 1997 Jun; 36(6): 392-7.
- Kim CJ, Day S, Yeh KA: Gastrointestinal stromal tumors: analysis of clinical and pathologic factors. *Am Surg* 2001 Feb; 67(2): 135-7.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al: Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000 Jan; 231(1): 51-8.
- Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M: Mutations in exon 11 of c-Kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol* 1999 Jan; 154(1): 53-60.
- Tazawa K, Tsukada K, Makuuchi H, Tsutsumi Y: An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int* 1999 Sep; 49(9): 786-98.
- Tamborini E, Bonadiman L, Greco A, et al: A new mutation in the KIT ATP pocket causes acquired resistance to imatinib in a gastrointestinal stromal tumor patient. *Gastroenterology* 2004 Jul; 127(1): 294-9.
- Seidal T, Edvardsson H: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by fine-needle aspiration biopsy: a cytological and immunocytochemical study. *Diagn Cytopathol* 2000 Dec; 23(6): 397-401.
- Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001 Jan; 438(1): 1-12.
- Miettinen M, Virolainen M, Maarit-Sarlomo-Rikala: Gastrointestinal stromal tumors--value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995 Feb; 19(2): 207-16.
- Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, et al: Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999 Apr; 23(4): 377-89.
- Lehnert T: Gastrointestinal sarcoma (GIST)--a review of surgical management. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 87(4): 297-305.
- Nishida T, Hirota S: Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000 Oct; 15(4): 1293-301.
- Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF: Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000 Oct; 7(9): 705-12.
- Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A: The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg* 2001 Apr; 136(4): 383-9.
- Sawaki A, Yamao K: Imatinib mesylate acts in metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumor by targeting KIT receptors--a review. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004 Aug 11; 54: S54-9.



Μικροβιολογικό Εργαστήριο Νομαρχιακού Νοσοκομείου «Η ΠΑΜΜΑΚΑΡΙΣΤΟΣ»
Μικροβιολογικό Εργαστήριο Νοσοκομείου «ΑΓΛΑΪΑ ΚΥΡΙΑΚΟΥ»

Επίπεδα Ιντερλευκινών στον ορό ασθενών με σηπτικό shock

Μ. ΠΑΠΑΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ, Κ. ΑΠΟΣΤΟΛΑΚΗΣ, Α. ΠΑΛΑΣΚΕΥΟΠΟΥΛΟΥ, Γ. ΑΝΤΩΝΑΚΗ, Α. ΡΕΓΚΛΗ,
Ν. ΤΣΑΚΙΡΑΚΗΣ

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν τα επίπεδα των κυτοκινών σε 29 ασθενείς με σηπτικό shock και 10 υγιείς μάρτυρες.

Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι τα επίπεδα του TNF-α και των IL-6 και IL-8 είναι υψηλότερα στους επιβιώσαντες από ότι στους αποβιώσαντες, ενώ τα επίπεδα των IL-1β, IL-10 και IL-11 είναι υψηλότερα στους αποβιώσαντες συγκριτικά με τους επιβιώσαντες. Από τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται ότι τα επίπεδα των κυτοκινών σχετίζονται με τη σοβαρότητα του σηπτικού shock την πρόγνωση και την πορεία της νόσου.

Εισαγωγή

Το σηπτικό σύνδρομο είναι μια βαρεία κλινική κατάσταση με θνητότητα μεταξύ 25-75%. Συνήθως πυροδοτείται με την έκλυση, είτε ενδοτοξίνης από την εξωτερική επιφάνεια των Gram(-) μικροβίων, είτε από άλλες τοξικές ουσίες των παθογόνων μικροοργανισμών, με αποτέλεσμα την διέγερση των μακροφάγων του ασθενούς¹. Επίσης κινητοποιείται διάχυτη φλεγμονώδης αντίδραση. Τα μακροφάγα παράγουν ένα αριθμό κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένου και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF) και διαφόρων ιντερλευκινών (IL-4, IL-8)².

Οι κυτταροκίνες σε στενή λειτουργική σύνδεση με τους άλλους μεσολαβητές της φλεγμονής (TNF-α, λευκοτρίνια κλπ.) παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη των φαινομένων που χαρακτηρίζουν τον καταρράκτη της σήψης³. Οι TNF-α, IL-1β και IL-6 που παράγονται από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα έχουν σημασία για την εκδήλωση των φαινομένων της σήψης⁴.

Επίσης η πρόκληση σήψης από Gram(+) βακτήρια συσχετίζεται με την ιδιότητα εξωτοξινών να δρουν ως ισχυροί ενεργοποιητές των T-κυττάρων, που παράγουν TNF-α, IL-1β, IL-2, οι οποίοι ευθύνονται για την εκδήλωση των φαινομένων της σήψης⁵.

Οι κυτοκίνες είναι πρωτεΐνες μικρού μοριακού βάρους που ρυθμίζουν την ωρίμανση των κυττάρων, την ανοσία την φλεγμονή κλπ.

Οι IL-1, IL-6 και TNF -α, αποτελούν έναυσμα για την απάντηση του ανοσολογικού συστήματος στην λοίμωξη.

Στην διεθνή βιβλιογραφία έχουν βρεθεί υψηλότερα επίπεδα κυτοκινών σε ασθενείς με σηπτικό σοκ σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες, τα οποία συσχετιζόνταν θετικά με την σοβαρότητα της ασθένειας⁶.

Η εισβολή μικροβιακού παράγοντα στον οργανισμό, η ιστική βλάβη και οι φλεγμονώδεις διαταραχές,

διεγείρουν τον ξενιστή, που απαντά με σύνολο αντιδράσεων που ονομάζονται απάντηση οξείας φάσης. Αυτή χαρακτηρίζεται από μεταβολικές, νευρολογικές και ανοσολογικές διαταραχές. Οι λοιμώξεις διεγείρουν τα μονοκύτταρα για την σύνθεση της IL-1β. Η IL-1β είναι διεγέρτης της απάντησης της οξείας φάσης, προκαλώντας ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων, τα οποία προκαλούν έναρξη των κυτταρικών μηχανισμών που κατευθύνονται εναντίον του μικροβιακού παράγοντα⁷.

Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει αυξημένα επίπεδα της IL-1β στον ορό ασθενών με σηπτικό shock⁸.

Επίσης μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα της IL-1β ήταν υψηλότερα σε αυτούς που επιβίωσαν έναντι αυτών που κατάληξαν⁹. Όμως υπάρχουν και αντικρουόμενες μελέτες που διαπίστωσαν φυσιολογικά επίπεδα ενώ άλλες αυξημένα επίπεδα IL-1β σε ασθενείς με βαρεία σηψαιμία που κατέληξαν¹⁰.

Υπάρχει θετική συσχέτιση της συγκέντρωσης της IL-1β στο αίμα, με την πτωχή πρόγνωση της σήψης.

Οι μέσες συγκεντρώσεις της ιντερλευκίνης 1β κατά την έναρξη του σηπτικού σοκ ήταν υψηλότερες στους μη επιβιώσαντες απ' ότι στους επιβιώσαντες.

Η ιντερλευκίνη 6, προκαλεί μεταβολές, στην βιοχημική και ανοσολογική κατάσταση του ξενιστή, προάγοντας την παραγωγή πρωτεϊνών απάντησης οξείας φάσης. Μελέτες έδειξαν ότι στην σήψη και το σηπτικό σοκ η IL-6 επιδρά σαν διεγερτικός παράγοντας των ηπατοκυττάρων και είναι υπεύθυνη για την παραγωγή πρωτεϊνών της οξείας φάσης¹¹.

Οι τιμές της IL-6 σε πολλές μελέτες είναι υψηλότερες στους μη επιβιώσαντες απ' ότι στους επιβιώσαντες. Επίσης βρέθηκαν υψηλότερες στους ασθενείς με σηπτικό σοκ σε σχέση με εκείνους χωρίς σηπτικό shock¹².

Σε πολλές μελέτες σχετίζονται και με την έκβαση του ασθενούς¹³. Σε σηπτικούς ασθενείς η συγκέντρωση της IL6 στο αίμα παρουσιάζει σημαντική θετική συσχέτιση με την θνητότητα.

Πολλές μελέτες έδειξαν ότι ο TNF α διεγείρει την παραγωγή κυτοκινών που συμβάλλουν στην ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων και την αύξηση της ανοσολογικής απάντησης. Οι συγκεντρώσεις του TNFα σε σηπτικούς αρρώστους είναι αυξημένες και σχετίζονται με την σοβαρότητα της νόσου¹⁴. Ο TNFα προκαλεί διέγερση των πρωτεϊνών οξείας φάσης που αποσκοπούν στην προστασία του ξενιστή, έναντι του εισβολέα μικροοργανισμού¹⁵. Αποτελεί κεντρικό μεσολαβητή για την έναρξη του φάσματος των βιολογικών απαντήσεων που οδηγούν συχνά στο shock και στον θάνατο του ξενιστή.

Σε οξεία λοίμωξη από Gram(-) βακτήρια, η θνητότητα εξαρτάται από την τελική απάντηση του ξενιστή στον εισβάλλοντα μικροοργανισμό και επηρεάζεται από τα επίπεδα του TNF α που παράγονται άμεσα σε απάντηση στην ενδοτοξίνη, κατά την διάρκεια της σηπτικής κατάστασης^{16,17}.

Ερευνητές έδειξαν ότι ο TNF α ήταν αυξημένος στους επιβιώσαντες απ' ότι στους μη επιβιώσαντες. Στους ασθενείς με σηπτικό shock υψηλά επίπεδα TNFα ορού, συνδέθηκαν με αυξημένη επιβίωση.

Άλλες μελέτες έδειξαν, ότι η συγκέντρωση του TNF-α ήταν μη ανιχνεύσιμη στους επιβιώσαντες, ενώ παρέμεινε αυξημένη στους μη επιβιώσαντες¹⁸.

Η IL-8 βρίσκεται αυξημένη όπου συνυπάρχει με την σήψη, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη και σε πολλές μελέτες έχει συσχετιστεί με την έκβαση. Υψηλές τιμές ιντερλευκίνης 8 αντανάκλασαν τον βαθμό σοβαρότητας της ασθένειας¹⁹.

Η IL-10 ανιχνεύεται σε μεγάλη συχνότητα στο πλάσμα ασθενών με σήψη.

Υψηλές τιμές της IL-10 βρέθηκαν σε σηπτικούς ασθενείς, ενώ αυτά που παραμένουν υψηλά σχετίζονται με υψηλή θνητότητα.

Ασθενείς και μέθοδοι

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν 29 ασθενείς με σηπτικό shock-βαρεία λοίμωξη, ηλικίας 25-100 ετών με μέση ηλικία τα 72 έτη (16 άνδρες και 13 γυναίκες).

Η αιμοληψία έγινε κατά την έναρξη του σηπτικού shock (1^η ημέρα) και κατά την 4^η ημέρα.

Διενεργήθηκε μέτρηση των κυτταροκινών, IL-1, TNF-α, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, με ανοσοενζυμική μέθοδο (micro-elisa) και μέτρηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) με νεφελομετρία κατά την 1^η ημέρα και κατά την 4^η ημέρα του σηπτικού shock.

Επίσης έγινε αιματολογικός έλεγχος με μέτρηση των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με την μέθοδο Mann-whitney, Wilcoxon Signed rank test, Spearman's rank correlation και λογιστική παλινδρόμηση.

Με την μέθοδο Mann-whitney, έγινε σύγκριση των μέσων τιμών των ιντερλευκινών.

Α) Μεταξύ ασθενών την 1^η ημέρα και υγιών μαρτύρων

Β) Μεταξύ ασθενών την 4^η ημέρα και υγιών μαρτύρων

Γ) Μεταξύ επιβιωσάντων και υγιών μαρτύρων

Δ) Μεταξύ μη επιβιωσάντων και υγιών μαρτύρων

Ε) Μεταξύ επιβιωσάντων και μη επιβιωσάντων

Με το μοντέλο τη λογιστικής παλινδρόμησης, εξετάσαμε τις μεταβλητές IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8, IL-10 για την πρόβλεψη της επιβίωσης.

Αποτελέσματα

Μελετήσαμε 29 ασθενείς με λοιμώξεις και σηπτικό shock από τους οποίους οι 14 επιβίωσαν και οι 15 αποβίωσαν. Επίσης μετρήθηκαν τα επίπεδα των κυτταροκινών σε 16 υγιείς μάρτυρες. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα Α. Όσον αφορά τα επίπεδα της IL-1β των ασθενών, η μέση τιμή (MT) την 1^η ημέρα του σηπτικού shock, ήταν 32,7 pg/ml και την 4^η ημέρα ελαττώθηκε στα 3,25 pg/ml.

Επίσης στους επιβιώσαντες η MT την 1^η ημέρα ήταν 17,29 pg/ml και την 4^η ημέρα 3,07 pg/ml. Στους αποβιώσαντες την 1^η ημέρα ήταν 47,1 και την 4^η ημέρα 3,43 pg/ml.

Στους υγιείς μάρτυρες οι τιμές της IL-1β ήταν μηδενικές.

Τα επίπεδα του TNF-α στους ασθενείς την 1^η ημέρα έναρξης του shock ήταν 224 pg/ml και την 4^η ημέρα ήταν 166pg/ml. Επίσης στους επιβιώσαντες η MT του TNF -α ήταν 282 την 1^η ημέρα και 230 pg/ml την 4^η ημέρα.

Στους αποβιώσαντες ήταν 170 pg/ml την 1^η ημέρα και 102,3 την 4^η ημέρα. Οι υγιείς μάρτυρες είχαν MT επιπέδων TNF-α 5,69 pg/ml.

Η IL-6 είναι η τρίτη κυτοκίνη που συμμετέχει στην αντίδραση οξείας φάσης της φλεγμονής. Η MT της IL-6 την 1^η ημέρα ήταν 105,9 pg/ml ενώ την 4^η ημέρα 40,2 pg/ml. Επίσης στους επιβιώσαντες η MT ήταν 119,6 pg/ml την 1^η ημέρα έναντι 55,4 pg/ml την 4^η ημέρα. Στους αποβιώσαντες η MT ήταν 93,1 pg/ml την 1^η ημέρα και 26,1 pg/ml την 4^η ημέρα. Οι υγιείς μάρτυρες είχαν MT =0.

Όσον αφορά τα επίπεδα της IL-8, στους ασθενείς η MT ήταν 198,4 pg/ml την 1^η ημέρα και 99,4 pg/ml την 4^η ημέρα.

Στους επιβιώσαντες ήταν 322 pg/ml την 1^η ημέρα και 94 pg/ml την 4^η ημέρα. Ενώ στους αποβιώσαντες ήταν 83,5 pg/ml την 1^η ημέρα και 105,2 pg/ml την 4^η ημέρα. Οι υγιείς μάρτυρες έχουν MT 10,3 pg/ml

Στη μελέτη μας η MT της IL-10 είναι 89,5 pg/ml την 1^η ημέρα και 51,2 pg/ml την 4^η ημέρα του σηπτικού shock. Στους επιβιώσαντες η MT της IL-10 είναι 69,7pg/ml την 1^η ημέρα και 3,21 pg/ml την 4^η ημέρα. Ενώ στους αποβιώσαντες ήταν 107,9 pg/ml την 1^η ημέρα και 99,2 pg/ml την 4^η ημέρα. Η συγκέντρωση της IL-10 στους υγιείς μάρτυρες ήταν μηδενική.

Τα επίπεδα της IL-11 στους ασθενείς τη 1^η ημέρα ήταν 20,97 pg/ml και την 4^η ημέρα ήταν 22,93 pg/ml. Στους επιβιώσαντες ήταν 21,71 pg/ml την 1^η ημέρα και 18,64 την 4^η ημέρα. Στους αποβιώσαντες ήταν 20,27pg/ml την 1^η ημέρα και 26,93 pg/ml την 4^η ημέρα. Η MT της IL-11 στους υγιείς μάρτυρες είναι 28 Pg/ml.

Αποτελέσματα

ΠΙΝΑΚΑΣ Α
Ασθενείς

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΜΤ
ΛΕΥΚΑ	1 ^η 14.590
ΛΕΥΚΑ	2 ^η 14.113
ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ	1 ^η 32,2
ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ	4 ^η 29,6
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ	1 ^η 197.818
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ	4 ^η 256.950
CRP	1 ^η 30,9
CRP	4 ^η 42,3
IL-1β	1 ^η 32,7
IL-1β	4 ^η 3,25
TNF-α	1 ^η 224
TNF-α	4 ^η 166
IL-6	1 ^η 105,9
IL-6	4 ^η 40,2
IL-8	1 ^η 198,4
IL-8	4 ^η 99,4
IL-10	1 ^η 89,5
IL-10	4 ^η 51,2
IL-11	1 ^η 20,97
IL-11	4 ^η 22,93

ΠΙΝΑΚΑΣ Β
Επιβίωσαντες ασθενείς

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ
ΛΕΥΚΑ	1 ^η 12.236
ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ	1 ^η 32,3
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ	1 ^η 218.714
CRP	1 ^η 40,5
CRP	4 ^η 40,7
IL-1β	1 ^η 17,29
IL-1β	4 ^η 3,07
TNF-α	1 ^η 282
TNF-α	4 ^η 230
IL-6	1 ^η 119,6
IL-6	4 ^η 55,4
IL-8	1 ^η 322
IL-8	4 ^η 94
IL-10	1 ^η 69,7
IL-10	4 ^η 3,21
IL-11	1 ^η 21,71
IL-11	4 ^η 18,64

ΠΙΝΑΚΑΣ Γ
Αποβίωσαντες ασθενείς

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ
ΛΕΥΚΑ	1 ^η 16.787
HCT	1 ^η 32
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ	1 ^η 176.021
CRP	1 ^η 21,32
CRP	4 ^η 30,7
IL-1β	1 ^η 47,1
IL-1β	4 ^η 3,43
TNF-α	1 ^η 170
TNF-α	4 ^η 102,3
IL-6	1 ^η 93,1
IL-6	4 ^η 26,1
IL-8	1 ^η 83,5
IL-8	4 ^η 105,2
IL-10	1 ^η 107,9
IL-10	4 ^η 99,2
IL-11	1 ^η 20,27
IL-11	4 ^η 26,93

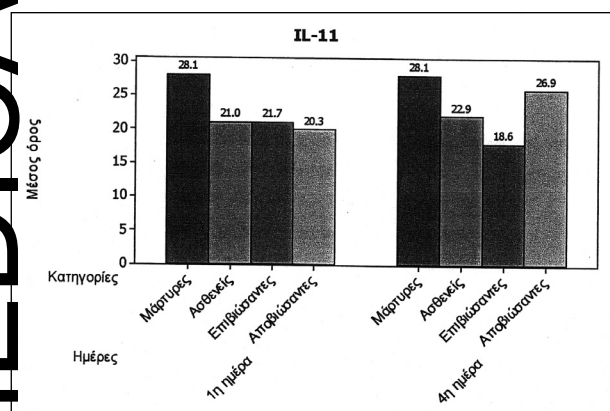
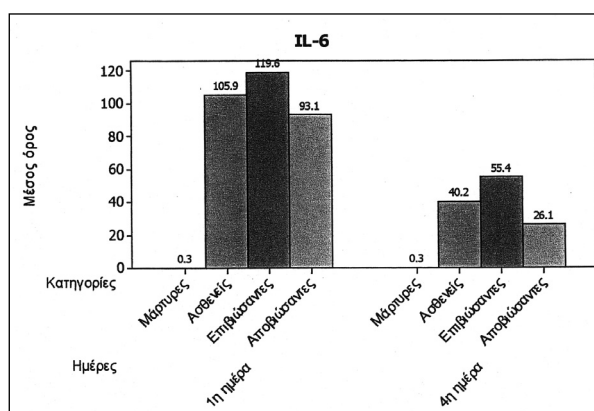
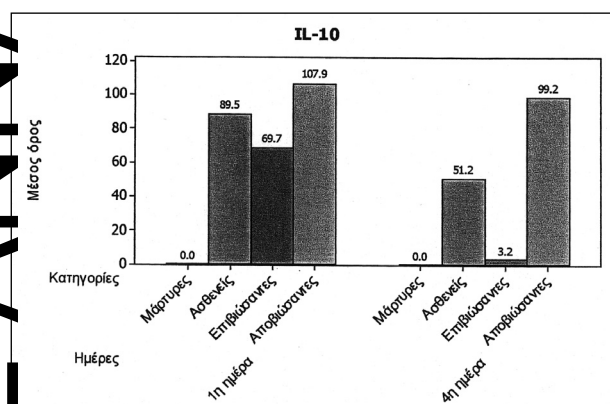
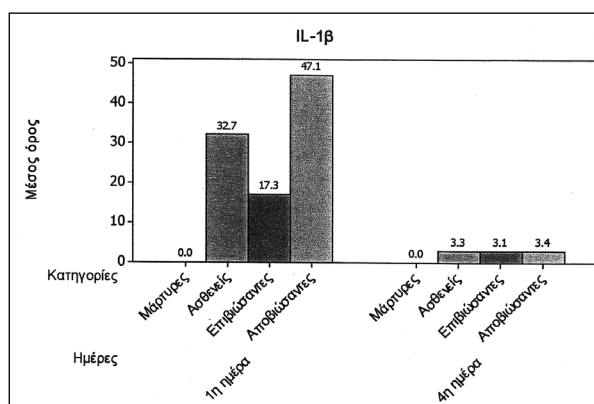
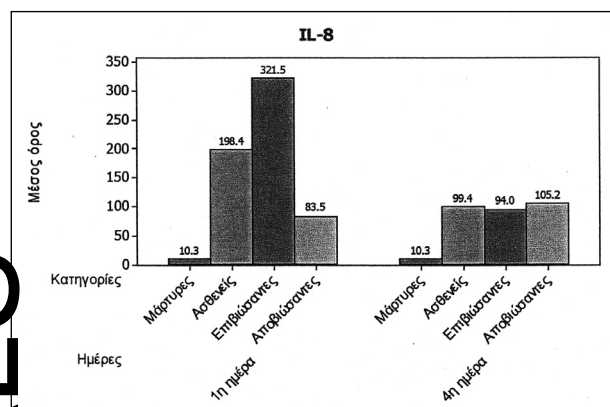
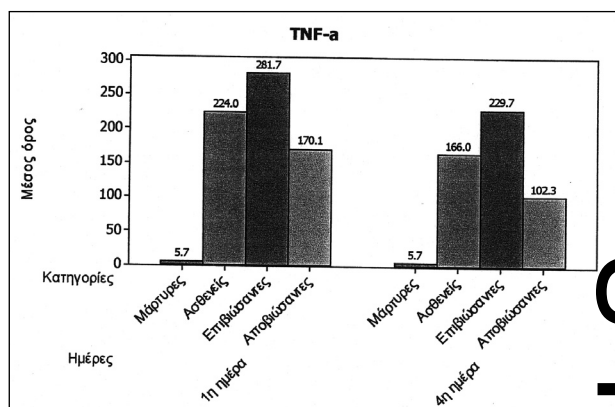
Συζήτηση

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μέτρηση των επιπέδων των κυτοκινών IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8, IL-10 και IL-11, στον ορό ασθενών με σηπτικό shock-βαρείες λοιμώξεις, η συσχέτισή τους με την βαρύτητα της ασθένειας και την έκβαση της νόσου. Μελετήσαμε 29 ασθενείς με λοίμωξη και σηπτικό shock από τους οποίους οι 14 επιβίωσαν και οι 15 απεβίωσαν.

Επίσης μετρήσαμε τα επίπεδα των κυτοκινών σε 6 υγιείς μάρτυρες.

Όσον αφορά τα επίπεδα της IL-1β του ορού η ΜΤ την 1^η ημέρα του σηπτικού shock ήταν υψηλότερη (32,7 pg/ml) ενώ την 4^η ημέρα έπεσε στα 3,25 pg/ml. Επίσης η αρχική τιμή της IL-1β ήταν υψηλότερη στους αποβίωσαντες 47,1 pg/ml από ότι στους επιβίωσαντες 17,29 pg/ml. Αυτό πιθανώς να αποτελεί ένδειξη της χρησιμότητας της IL-1β ως προγνωστικού δείκτη για την πορεία της νόσου.

Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με τα ευρήματα άλλων ερευνητών²⁰ που βρήκαν ότι τα επίπεδα της IL-1β ήταν υψηλότερα στους αποβίωσαντες από ότι στους αποβίωσαντες ασθενείς. Επίσης τα επίπεδα του TNF-α ήταν χαμηλότερα (170). pg/ml στους αποβίωσαντες, συγκριτικά με την ΜΤ στους επιβίωσαντες (282) pg/ml. Τα αποτελέσματά μας έρχονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα άλλων ερευνητών²¹ που δηλώνουν ότι τα επίπεδα του TNF-α είναι υψηλότερα στους επιβίωσαντες συγκριτικά με τους αποβίωσαντες. Οι απόψεις διίστανται. Πολλοί συγγραφείς παρατήρησαν ότι τα υψηλά επίπεδα του TNF-α συνδέονται με πτωχή πρόγνωση. Μερικοί ερευνητές δηλώνουν ότι υψηλά επίπεδα του TNF-α στον ορό, προστατεύουν έναντι της μόλυνσης, τους ασθενείς με σηπτικό shock, πιθανώς με άμεση τοξική επίδραση στον μολυσματικό μικροοργανισμό²¹.



Άλλες μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα του TNF-α που παραμένουν υψηλά σε ασθενείς με σηπτικό shock σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση διότι οι ασθενείς αυτοί απεβίωσαν.

Οι τιμές του CRP στους επιβιώσαντες είναι περισσότερο αυξημένες (40,5) από ότι στους αποβιώσαντες^{21,32}, γεγονός που έρχεται σε συμφωνία με άλλες εργασίες στις οποίες φαίνεται ότι ο TNF-α αυξάνει την απελευθέρωση των πρωτεϊνών της οξείας φάσης της φλεγμονής.

Στην εργασία μας οι συγκεντρώσεις της IL-6 στους ασθενείς την 1^η ημέρα ήταν υψηλότερες MT 105 pg

/ml, ενώ την 4^η ημέρα του shock ελαττώθηκαν 40,2 pg/ml.

Οι αποβιώσαντες παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα IL-6 93,1 pg/ml την 1^η ημέρα του σηπτικού shock, συγκριτικά με τους επιβιώσαντες 119,6 pg/ml.

Πολλοί ερευνητές έχουν βρει σημαντική συσχέτιση μεταξύ υψηλών επιπέδων IL-6 και της σοβαρότητας της ασθένειας²².

Άλλοι πάλι βρήκαν ότι τα επίπεδα της IL-6 του ορού κατά την έναρξη της μελέτης ήταν υψηλότερα στους αποβιώσαντες από ότι στους επιβιώσαντες²³.

Τα δικά μας αποτελέσματα έρχονται σε αντίθεση

τις άνωθι μελέτες διότι βρήκαμε ότι στους επιβίωσαντες. Η ΜΤ της IL-6 ήταν υψηλότερη από αυτή που βρήκαμε στους αποβιώσαντες. Επίσης βρέθηκε ότι η IL-6 είναι αυξημένη σε ασθενείς με σηπτικό shock την 1^η ημέρα ενώ ελαττώθηκε την 4^η ημέρα σε όλους τους ασθενείς. Τα επίπεδα της IL-6 σχετίζονται με αυτά του TNF-α και συνδέονται με την έκβαση της νόσου.

Σε μερικές εργασίες η IL-6 είναι δείκτης της σοβαρότητας της σήψης.²²

Στην δική μας εργασία η διαφορά των συγκεντρώσεων της IL-6 μεταξύ επιβιωσάντων και αποβιωσάντων, την 1^η ημέρα, δεν είναι στατιστικώς σημαντική.

Έτσι στην δική μας εργασία η IL-6 δεν φαίνεται να είναι χρήσιμος προγνωστικός δείκτης της έκβασης της νόσου.

Όσον αφορά τα επίπεδα της IL-8 στον ορό των ασθενών, στην εργασία μας βρέθηκαν αυξημένα την 1^η ημέρα (198,4 pg/ml) συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες (10,3 pg/ml).

Στους αποβιώσαντες οι τιμές της IL-8 στον ορό ασθενών αυξήθηκαν περισσότερο (105,2 pg/ml) την 4^η ημέρα συγκριτικά με την 1^η ημέρα, ενώ στους επιβιώσαντες ελαττώθηκαν (94,8 pg/ml). Έτσι εφόσον, μεταξύ των μέσων τιμών της IL-8 ανάμεσα στους υγιείς και ασθενείς, υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά, αυτό το γεγονός αποτελεί ένδειξη μελέτης της χρήσης της IL-8 ως προγνωστικού δείκτη της σήψης.

Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με αυτά άλλων ερευνητών που παρατήρησαν αύξηση της IL-8 σε σηπτικούς ασθενείς που απεβίωσαν.¹²

Επίσης στην μελέτη μας, η διαφορά της ΜΤ της IL-10 μεταξύ των επιβιωσάντων και των αποβιωσάντων την 4^η ημέρα (3,2 και 99,2 pg/ml) που είναι στατιστικώς σημαντική ($P < 0,005$) δηλώνει ότι η IL-10 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν προγνωστικός δείκτης της πορείας της σήψης. Αυτό συμφωνεί με άλλες μελέτες που έδειξαν ότι ασθενείς με σηπτικό Shock είχαν υψηλότερα επίπεδα της IL-10 σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες²⁴.

Τα επίπεδα της IL-10 σχετίζονται άμεσα με την σοβαρότητα της φλεγμονής. Η IL-10 αναστέλλει την σύνθεση των κυτταροκινών και αυτό δεικνύει ότι αφού παράγεται κατά την διάρκεια του σηπτικού shock, μπορεί να αποτελέσει ρυθμιστικό μηχανισμό ενεργοποίησης μονοκυττάρων.

Όσον αφορά τα επίπεδα της IL-11, παρατηρήθηκε μία μικρή πτώση των επιπέδων την 4^η ημέρα στους επιβιώσαντες (21,7 pg/ml 1^η ημέρα, 18,64 pg/ml την 4^η ημέρα), ενώ στους αποβιώσαντες, αύξηση των επιπέδων την 4^η ημέρα (20,27 pg/ml την 1^η ημέρα, 26,93 pg/ml την 4^η ημέρα). Λόγω του ότι υπάρχει την 4^η ημέρα μια στατιστικώς σημαντική διαφορά ($P < 0,0362$) μεταξύ επιβιωσάντων (18,64 pg/ml) και αποβιωσάντων (26,93 pg/ml), πιθανώς η IL-11 να έχει προγνωστική αξία.

Επίσης με την στατιστική μέθοδο Spearmans rank correlation βρέθηκαν θετικές συσχετίσεις την 1^η ημέρα, στατιστικά σημαντικές στους ασθενείς μεταξύ των τιμών TNF-α- IL-1β, IL-10-IL-1β και IL-10-TNF-α και αρνητική συσχέτιση μεταξύ IL-6 και IL-1β.

Τα αποτελέσματά μας έρχονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα άλλων ερευνητών²⁵, σύμφωνα με τα οποία, τα επίπεδα της IL-6 συσχετίζονται με τα επίπεδα του TNF-α και κατά συνέπεια με την πορεία της ασθένειας.

Επίσης με την μέθοδο της λογιστικής παλινδρόμησης βρέθηκε μεγάλο ποσοστό πρόγνωσης της πορείας της νόσου των σηπτικών ασθενών (86,7% για τους μη επιβιώσαντες), καθώς και σημαντική εξάρτηση μεταξύ επιβιωσάντων και μη επιβιωσάντων και ντερλευκινών.

ABSTRACT

Serum levels of cytokines in patients with septic shock

N. PAPATRIANTAFILLOU, K. APOSTOLAKIS, A. PARASKEVOPOULOU, G. ANTONAKI, A. REGLI, N. TSAKIRAKIS

In this work has been examined the cytokine's (IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, TNF-a) relation to the severity of septic shock and illness's outcome.

The levels of IL-6, IL-8 and TNF-a were higher in survivors than in non survivors. The levels of IL-1β, IL-10 and IL-11 were higher in non survivors than in survivors. We conclude that the levels of cytokines are correlated with the severity of septic shock, the prognosis and the outcome of illness.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bone RC et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. Chest 101:1664-1665, 1992
2. Martin MA et al: Gram(-) sepsis and the adult respiratory distress syndrome. Cl. Inf. Disease 14:1213-1288, 1992
3. Bone RC. The pathogenesis of sepsis Ann Intern Med. 115:457, 1991
4. Dunn D L. Role of endotoxin and host cytokines in septic shock Chest 100 (3 suppl.) 1645, 1991
5. Harris RL et al: Manifestations of sepsis. Arch. Intern. Med 147:1895, 1987
6. Antonelli M et al: High IL-6 levels are associated with septic shock and mortality in septic patients with severe leucopenia due to hem. Malignancies. Scad. J. Infection Dis. 27, p381-384, 1995
7. Glanser MP et al. Septic shock pathogenesis. Lancet 338:732, 1991
8. Dinarello CA et al: The role of IL-1 in disease N. Engl. J Med 1993, 328:106-113
9. Luger A et al: Decreased serum IL-1 activity and monocyte IL-1 production in patients with fetal sepsis. Crit. Care Med 1986, 14:458-461
10. Hesse DG et al: Cytokine appearance in human endotoxemia and primate bacteremia Surg. Gynecol. obstet 1988, 166:147-153
11. Geiger T et al: Induction of a rat acute phase proteins by IL-6 in vivo. Eur J. Immunol. 1988, 18:717-721
12. Van Deuren Marcel et al: Correlation between proinflammatory cytokines and antiinflammatory mediators and the severity of disease in meningococcal infections. The J. Inf. Dis. 1995, 172 433-439
13. Ramsey Kyle H et al: Inflammatory cytokines produced in response to experimental human gonorrhea. The J. Inf. Dis. 1995, 172:186-91
14. Cannon G. Joseph et al: Circulating IL-1 and TNF-a in septic shock and experimental endotoxin fever The J. Inf. Dis. 1990, 161:79-84
15. Hesse DG et al: Cytokine appearance in human endotoxemia and primate bacteremia. Surg Gyn and Obst. 1988, 166: 147-153

16. Tracey K J. Tumor necrosis factor in the biology of septic shock syndrome *Circ Shock* 35:123, 1991
17. Spooner CE et al: The role of TNF in sepsis. *Clin. Immunol. Immunopathol* 62:11, 1992
18. Mokart D et al: Early postoperative compensatory antiinflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer *Br J Surg*, 89:1450-6, Nov. 2002
19. Katja B, et al: The value of immune modulating parameters in predicting the progression from peritonitis to septic shock *Shock* 2001 Feb, 15(2):95-10
20. Calandra Thierry et al: Prognostic values of TNF, IL-1, interferon- α and interferon- γ in the serum of patients with septic shock. *J. Inf. Dis.* 1990, 161:982-987
21. Riche F, et al: High TNF serum level is associated with increased survival in patients with abdominal septic shock. Aprospective study in 59 patients. *Surgery* 1996, 120: 801-807
22. Damas Pierre MD et al: Cytokine serum level during severe sepsis in human. IL-6 as a marker of severity. *Ann. Surg* April 1992, vol. 215, No 4, p 356-362
23. Fabrice Zeni et al: Soluble IL-6 receptor in patients with severe sepsis. *The J. Inf. Dis.* 1995, 172:607
24. Arnard Marchard et al: Mesangial cell-derived IL-10 modulates mesangial cell response to lipopolysaccharide. *Am J Pathol.* 1995, 147:176-182
25. Calandra Thierry, Mil et al: High circulating levels of IL-6 in patients with septic shock: Evolution during sepsis, prognostic value and interplay with others cytokines. *The American Journal of Medicine*, 1991, V91, p 23-29

□

MEDICAL ANNALS

Νευροχειρουργική Κλινική Νοσοκομείου ΚΑΤ.

Μακρά παρακολούθηση ασθενών με διαταραχή ουρήσεως μετά από ιππουριδική συνδρομή

Ν. ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΔΗΣ, Γ. ΣΑΒΒΑΝΗΣ, Δ. ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΣ, Α. ΡΟΥΣΣΟΣ, Κ. ΒΛΑΧΟΣ

Περιγράφουμε 21 ασθενείς, οι οποίοι χειρουργήθηκαν για ιππουριδική συνδρομή και παρακολούθηθηκαν τουλάχιστον 10 χρόνια. Το ριζτικό άλγος βελτιώθηκε μετεγχειρητικά σε όλους τους ασθενείς. Η μυϊκή πάρεση βελτιώθηκε στους 14 ασθενείς, σ' όλους εντός διέτας. Η λειτουργία της ούρησης βελτιώθηκε σχεδόν στο φυσιολογικό σε 8 μόνο ασθενείς εντός διέτας. Σε δύο ασθενείς η λειτουργία της ούρησης βελτιώθηκε μετά την πάροδο της διέτας και μέχρι 7 χρόνια μετεγχειρητικά. Μακρά παρακολούθηση είναι απαραίτητη προκειμένου να προσφέρεται η καλύτερη δυνατή θεραπεία στους ασθενείς.

Σκοπός

Η νευρολογική βελτίωση μετά από εγχείρηση για ιππουριδική συνδρομή αναμένεται γενικά μέχρι δύο χρόνια μετεγχειρητικά. Παρατηρήσαμε ότι ο κανόνας αυτός δεν ισχύει για ορισμένους ασθενείς με νευρογενή κύστη, των οποίων η ούρηση μπορεί να βελτιωθεί για αρκετά χρόνια μετά το χειρουργείο.

Υλικό-Μέθοδοι

Μελετήσαμε αναδρομικά όλους τους ασθενείς, οι οποίοι χειρουργήθηκαν στην Κλινική μας για ιππουριδική συνδρομή με δυσλειτουργία ούρησης συνεπεία σημαντικής κήλης μεσοσπονδυλίου δίσκου ή οσφυϊκής στένωσης κι οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν τη δεκαετία από το Μάρτιο 1985 έως το Μάρτιο 1994.

Στην εργασία μας περιλήφθηκαν μόνο ασθενείς οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για μια δεκαετία. Το ουρολογικό ιστορικό δυσχέρειας ουρήσεως και το υπόλειμμα ούρων μετά την ούρηση μετριόνταν κάθε χρόνο. Επίσημος ουροδυναμικός έλεγχος γινόταν όποτε αυτό ήταν κλινικά αναγκαίο.

Αποτελέσματα

Χειρουργήθηκαν συνολικά 26 ασθενείς, από τους οποίους παρακολούθηθηκαν επαρκώς για δέκα χρόνια οι 21. 15 από αυτούς εισήλθαν στην Κλινική μας μετά την παρέλευση εικοσιτετραώρου από την κλινική επιδείνωση. Όλοι χειρουργήθηκαν εντός του πρώτου εικοσιτετραώρου από της εισαγωγής.

Το ριζτικό άλγος βελτιώθηκε μετεγχειρητικά σε όλους τους ασθενείς. Η μυϊκή πάρεση βελτιώθηκε στους 14 και παρέμεινε στους 7 ασθενείς. Σε όλους τους ασθενείς με πάρεση που χειρουργήθηκαν εντός τριημέρου από την έναρξη της σημειολογίας υπήρξε βελτίωση της παρέσεως. Δεν υπήρχε περαιτέρω βελτίωση της παρέσεως μετά την πάροδο διέτας από την εγχείρηση.

Η λειτουργία της ούρησης βελτιώθηκε σχεδόν στο φυσιολογικό σε 8 μόνο ασθενείς εντός διέτας. Όλοι αυτοί οι ασθενείς χειρουργήθηκαν σε λιγότερο από 48 ώρες από την έναρξη της δυσλειτουργίας ούρησης. Είναι όμως ενδιαφέρον ότι σε δύο ασθενείς η λειτουργία της ούρησης βελτιώθηκε μετά την πάροδο της διέτας και μέχρι 7 χρόνια μετεγχειρητικά.

Συζήτηση

Ιππουριδική συνδρομή με νευρογενή κύστη μπορεί να επέλθει τόσο από μεγάλη προβολή κήλης μεσοσπονδυλίου δίσκου όσο κι από σπονδυλική στένωση¹. Ο απαραίτητος νευροουρολογικός έλεγχος κι αντιμετώπιση σ' αυτές τις περιπτώσεις περιγράφονται στη διεθνή βιβλιογραφία².

Γενικά προτιμάται η επείγουσα αντιμετώπιση των ασθενών αυτών, γεγονός που επιβεβαιώνεται κι από τα δικά μας στοιχεία, ότι ταχύτερη αντιμετώπιση οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα, αν και αντίθετες απόψεις δεν λείπουν³.

Η νευρολογική βελτίωση της μυϊκής ισχύος αλλά και της ούρησης αναμένονται γενικά το πρώτο διάστημα μετεγχειρητικά και ολοκληρώνονται εντός διέτας. Η τυχούσα υπολειμματική νευρολογική νευρολογική σημειολογία μετά την πάροδο διέτας παραμένει γενικά σταθερή. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματά μας είναι ανάλογα των διεθνώς αναφερόμενων⁴.

Για πρώτη φορά ο Chang και συνεργάτες περιέγραψαν πέραν της διέτας συνεχιζόμενη βελτίωση ειδικά της νευρογενούς κύστεως σε μια μειοψηφία, γύρω στο 3%, των ασθενών⁵. Το γεγονός αυτό πολύ σπάνια περιγράφεται, αλλά επιβεβαιώνεται από τα δυο δικά μας περιστατικά. Έχει μεγάλη πραχτική σημασία, διότι σημαίνει ότι στους ασθενείς αυτούς είναι αναγκαία η μακρόχρονη παρακολούθηση, ώστε να προσφέρεται η καλύτερη δυνατή νευροουρολογική αντιμετώπιση.

Συμπέρασμα

Η νευρογενής κύστη μετά από ιππουριδική συνδρομή μπορεί να συνεχίσει να βελτιώνεται αρκετά χρόνια μετεγχειρητικά σε μια μειοψηφία ασθενών. Μακρά παρακολούθηση είναι απαραίτητη προκειμένου να προσφέρεται η καλύτερη δυνατή θεραπεία σ' αυτούς τους ασθενείς.

ABSTRACT**Long term follow-up of patients with bladder dysfunction after operation for cauda equina syndrome**

N. SAKELLARIDIS, G. SAVVANIS, D. PANAGOPOULOS,
L. ROUSSOS, K. VLACHOS

We describe 21 patients operated for cauda equina syndrome and followed for at least 10 years. There was improvement of radicular pain in all of them. The muscle paresis improved in 14, all operated within 3 days after its beginning. Neurogenic bladder dysfunction improved in 8, all operated within 2 days

after its beginning. In 2 patients neurogenic bladder dysfunction significantly continued to improve many years postoperatively. Long term follow-up is necessary in order to offer the more suitable treatment for these patients.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sakakibara R, Yamamoto T, Uchiyama T et al. Is lumbar spondylosis a cause of urinary retention in elderly women? J Neurol. 2005 Aug; 252(8):953-7. Epub 2005 Mar 22.
2. Podnar S, Trsinar B, Vodusek DB. Bladder dysfunction in patients with cauda equina lesions. Neurolog Urolog. 2006; 25(1):23-31.
3. Gleave JR, MacFarlane R. Prognosis for recovery of bladder function following lumbar central disc prolapse. Br J Neurosurg. 1990; 4(3):205-9.
4. Hellstrom P, Kortelainen P, Kontturi M. Late urodynamic findings after surgery for cauda equina syndrome caused by a prolapsed lumbar intervertebral disk. J Urol. 1986 Feb; 135(2):308-12.
5. Chang HS, Nakaqawa H, Mizuno J. Lumbar herniated disc presenting with cauda equina syndrome. Long-term follow-up of four cases. Surg Neurol. 2000 Feb; 53(2):100-4.



Από το Παθολογικό¹ και Αιματολογικό² Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου «Η ΠΑΜΜΑΚΑΡΙΣΤΟΣ»

Επίκτητη αιμοφιλία με παρουσία νεοπλασματικών κυττάρων και Sea-blue ιστοκυττάρων στο μυελό

Α. ΚΩΣΤΟΥΡΟΥ², Κ. ΜΑΓΚΑΦΑ¹, Γ. ΠΑΠΑΣΠΥΡΟΠΟΥΛΟΥ², Χ. ΠΑΠΑΔΑΚΗ², Ι. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ¹, Κ. ΜΑΤΣΗΣ²

Η επίκτητη αιμοφιλία αποτελεί μια σπάνια επιπλοκή, η οποία οφείλεται σε αυτοαντισώματα κυρίως έναντι του παράγοντα VIII της πήξης. Ανιχνεύεται πιο συχνά σε υγιή άτομα, ενώ 10% περίπου των ασθενών πάσχουν από κακοήγη νοσήματα. Στο παρόν άρθρο γίνεται αναφορά σ' ένα περιστατικό, το οποίο παρουσιάζει ενδιαφέρον, επειδή αποτελεί μια περίπτωση επίκτητου ανασταλτή έναντι του παράγοντα VIII, που αναπτύχθηκε σε έδαφος γενικευμένου νεοπλασματος, χωρίς εμφανή κλινική εστία και κλινική εικόνα. Επιπλέον είναι η πρώτη φορά που η νεοπλασματική διήθηση του μυελού συνδυάστηκε με την παρουσία sea-blue ιστοκυττάρων κι αυτό είναι ένα εύρημα που πιθανό να έχει να κάνει με την ιδιαίτερη συμπεριφορά της νεοπλασματικής εξεργασίας. Από την άλλη πλευρά ο αιφνίδιος θάνατος του ασθενούς χωρίς προϋπάρχουσα εκλυτική αιτία μπορεί να αιτιολογηθεί από το αυξημένο φορτίο νόσου και την απρόβλεπτη αιμορραγική διάθεση, καταστάσεις που ήδη συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα επιπλοκών και μοιραίων συμβαμάτων.

Λέξεις κλειδιά: επίκτητος ανασταλτής, νεοπλασία, sea-blue ιστοκύτταρα

Εισαγωγή

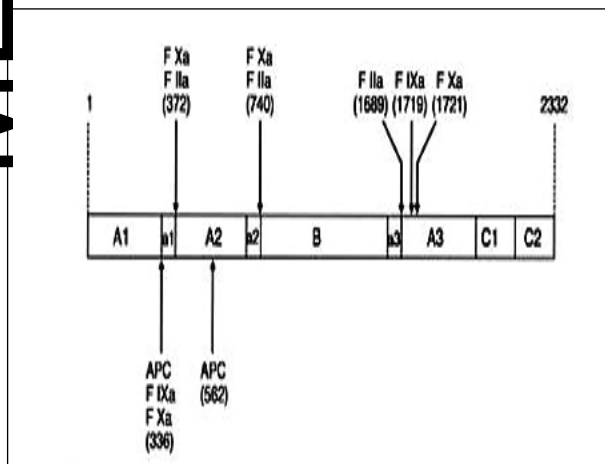
Η επίκτητη αιμοφιλία αποτελεί μια σπάνια επιπλοκή που υπολογίζεται ότι συμβαίνει περίπου σε 0.2 άτομα/1.000.000 πληθυσμού/έτος. Οφείλεται σε αυτοαντισώματα έναντι του παράγοντα VIII της πήξης, τα οποία δεσμεύονται σε επιτόπους του μορίου και παρεμβαίνουν στις πηκτικολογικές ιδιότητές του, με συνέπεια να ελαττώνονται τα επίπεδα του παράγοντα VIII, συνήθως σε πολύ χαμηλές τιμές (Εικ. 1).

Πιο συχνά ανιχνεύονται σε κατά τ' άλλα υγιή άτομα, ενώ τα αυτοάνοσα νοσήματα καθώς και η περίοδος της λοχειάς αποτελούν τις πιο συνηθισμένα αναφερόμενες καταστάσεις που σχετίζονται με την ανάπτυξη κυκλοφορούντων αντισωμάτων έναντι του παράγοντα VIII. Περίπου 10% των ασθενών με επίκτητη αιμοφιλία πάσχουν από κακοήγη νοσήματα. Ωστόσο το ποσοστό αυτό μπορεί να είναι μεγαλύτερο και είναι πιθανό ότι μερικοί ασθενείς με καρκίνο και αιμορραγία που οφείλεται σε ανασταλτές του παράγοντα VIII είτε δε διαγιγνώσκονται είτε δεν αναφέρονται.

Παρουσίαση περιστατικού

Ένας 86χρονος άνδρας προσήλθε στην Παθολογική Κλινική εξαιτίας αναιμίας, η οποία διαπιστώθηκε σε τυχαίο εξωτερικό έλεγχο. Είχε υποβληθεί σε γαστρεκτομή προ 20ετίας, σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη προ 6ετίας και σε αρθροπλαστική αριστερού ισχίου προ 3ετίας, χωρίς αναφερόμενα επεισόδια μεγάλης αιμορραγίας. Έπασχε από αρτηριακή υπέρταση από ετών και ελάμβανε αγωγή με εναλαπρίλη, ενώ επιπλέον ελάμβανε ασπιρίνη, δανεπεζίλη και πιρακετάμη.

Δεν κάπνιζε και δεν κατανάλωνε αλκοόλ. Κατά την εισαγωγή τα ζωτικά σημεία ήταν φυσιολογικά και η γενική του κατάσταση καλή. Παρουσίαζε εκτεταμένες εκχυμώσεις με συνοδό οίδημα και σκληρία στους βραχίονες άμφω, που επεκτείνονταν αριστερά ως τη μαστική χώρα. Λεμφαδενοπάθεια δεν βρέθηκε και αιμορραγία από τους βλεννογόνους δεν παρατηρήθηκε. Υπήρχε συστολικό φύσημα αορτής και φυσήματα καρωτίδων άμφω, ενώ διαπιστώθηκε μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος στα πνευμονικά πεδία άμφω με συνυπάρχοντες μουσικούς και μη ρόγχους.



Εικ. 1

Η υπόλοιπη φυσική εξέταση δεν είχε παθολογικά ευρήματα.

Η ανάλυση αίματος ανέδειξε νορμόχρωμη, νορμοκυτταρική αναιμία ($Hb = 8,9 \text{ g/dL}$) χωρίς δικτυοερυθροκυττάρωση, με φυσιολογικό αριθμό και μορφολογία λευκών και αιμοπεταλίων. Ο βιοχημικός έλεγχος και ο προσδιορισμός νεοπλασματικών δεικτών ήταν φυσιολογικός. Η ακτινογραφία θώρακος κατά την εισαγωγή παρουσίαζε δικτυοοζώδεις απεικονίσεις των πνευμόνων άμφω. Η αξονική τομογραφία θώρακος κατέθροισε αλλοιώσεις συμβατές με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και μικρούς ($\leq 8 \text{ mm}$) λεμφαδένες μεσοθωρακίου. Οι αξονικές τομογραφίες άνω και κάτω κοιλίας δεν είχαν ευρήματα από τα ενδοκοιλιακά όργανα.

Ο ηηκτικολογικός έλεγχος αποκάλυψε σε επανειλημμένες μετρήσεις παρατεταμένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης ($aPTT = 83,4-110,8 \text{ sec}$) και φυσιολογικό χρόνο προθρομβίνης ($PT = 11,2-13,8 \text{ sec}$).

Μελέτες μίξης πλάσματος του ασθενούς με πλάσμα φυσιολογικών δοτών απέτυχαν να διορθώσουν το $aPTT$ μετά από επώαση στους 37°C για 2 ώρες, παρέχοντας την ένδειξη για παρουσία ανασταλτή ενός παράγοντα της πήξης. Στον υπόλοιπο έλεγχο που ακολούθησε, τα επίπεδα του παράγοντα VIII βρέθηκαν 1% και ο ανασταλτής του παράγοντα VIII προσδιορίστηκε σε 20 μονάδες Bethesda, επιβεβαιώνοντας έτσι την ύπαρξη επίκτητης αιμοφιλίας. Το ινωδογόνο, τα D-dimers, το αντιγόνο του παράγοντα von Willebrand και η δραστικότητα του συμπάροντα ριστοσετίνης βρέθηκαν αυξημένα, ενώ τα επίπεδα των παραγόντων IX, XI, XII και XIII ήταν φυσιολογικά.

Τα D-dimers αποτελούν τα προϊόντα διάσπασης του δικτυωτού ινώδους, το οποίο έχει σταθεροποιηθεί με τη δράση του παράγοντα XIII. Αυτός ο παράγοντας διασταυρώνει τα E-στοιχεία σε δύο D-στοιχεία και αυτό αποτελεί το τελικό βήμα στη γένεση ενός θρόμβου.

Οι επανειλημμένα αυξημένες τιμές των D-διμερών, όπως επίσης του ινωδογόνου και του vWAG αποδίδονται σε ψευδώς θετική αύξηση, καθώς είναι γνωστό πως τα επίπεδα αυτών των παραγόντων μπορούν να αυξηθούν με το τραύμα, τη λοίμωξη ή άλλη οξεία φάσης διέγερση.

Εξαιτίας της αναιμίας ο ασθενής υποβλήθηκε σε στεφανιαία παρακέντηση. Η αναρρόφηση ήταν δυσχερής και τα μυελικά στοιχεία αραιά. Παρόλα αυτά παρατηρήθηκαν συγκύτια νεοπλασματικών κυττάρων και κατά τύπους sea-blue ιστιοκύτταρα.

Στη διάρκεια της νοσηλείας του ο ασθενής αντιμετωπίστηκε αρχικά με χορήγηση βιταμίνης K, πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος και συμπυκνωμένων ερυθρών, χωρίς καμία διόρθωση στον παρατεταμένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης. Την 6^η ημέρα της νοσηλείας του τέθηκε σε αγωγή με υψηλές δόσεις κορτιζόνης. Αιφνιδίως όμως, την 8^η ημέρα, και χωρίς να αναμένεται από την κλινική του κατάσταση, ο ασθενής παρουσίασε εικόνα μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος και απεβίωσε παρά τις προσπάθειες ανάταξης.

Συζήτηση

Οι επίκτητοι ανασταλτές των παραγόντων πήξης

είναι αντισώματα, τα οποία στρέφονται και αδρανοποιούν μερικώς ή πλήρως πρωτεΐνες του συστήματος πήξης. Οι πιο συχνοί αφορούν ανασταλτές του παράγοντα VIII, ενώ έχουν περιγραφεί μεμονωμένες περιπτώσεις έναντι του παράγοντα IX, von Willebrand, V, XI, XIII, II, VII και X.

Η παρουσία αναστολέα έναντι του παράγοντα VIII ή επίκτητη αιμοφιλία A αποτελεί μια νόσο που εμφανίζεται κυρίως στις μεγάλες ηλικίες και εκδηλώνεται σε πάνω από 80% των περιπτώσεων με αιμορραγίες στο δέρμα, μύες, μαλακούς ιστούς και βλεννογόνιες επιφάνειες (όπως επίσταξη, αιμορραγία από το γαστρεντερικό αιματούργια, οπισθοπεριτοναϊκά αιματώματα), ενώ τα αίμαρθρα που είναι τυπικά της συγγενούς ανεπάρκειας του παράγοντα VIII είναι ασυνήθη. Παρόλα αυτά είναι αρκετά δύσκολο να βγάλουμε συμπεράσματα για τη συχνότητα εμφάνισης και την κλινική παρουσίαση αυτής της νόσου, αφού οι περισσότερες από τις βιβλιογραφικές αναφορές είναι αποσπασματικές και περιορισμένες.

Η διάγνωση της επίκτητης αιμοφιλίας A είναι πολλές φορές δύσκολη, επειδή ο ασθενής δεν αναφέρει ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό αιμορραγικών επεισοδίων. Έτσι μπορεί να εξετάζεται από αρκετούς ειδικούς και να υποβάλλεται σε διάφορες επικίνδυνες επεμβατικές εξετάσεις πριν την οριστική ολοκλήρωση της διάγνωσης. Η αρχική διαταραχή χαρακτηρίζεται από παρατεταμένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης και φυσιολογικό χρόνο προθρομβίνης. Μελέτες μίξης του πλάσματος του ασθενούς με φυσιολογικό πλάσμα καθώς και η δοκιμασία Bethesda επιβεβαιώνουν την παρουσία του ανασταλτή έναντι του παράγοντα VIII και ποσοτικοποιούν τον τίτλο του αντισώματος.

Κακοήθεια ανευρίσκεται σε περισσότερους από 12% των ασθενών με επίκτητη αιμοφιλία. Σε μια βιβλιογραφική καταγραφή 41 ασθενών με κακοήθεια και επίκτητο ανασταλτή, το μεγαλύτερο ποσοστό (60%) αφορούσε όγκους συμπαγών οργάνων, ενώ ένα μικρότερο ποσοστό έπασχε από αιματολογικές κακοήθειες. Ο καρκίνος του προστάτη ήταν η πιο συχνή αιτία, ακολουθούμενος από καρκίνο του πνεύμονα, του παγκρέατος, των νεφρών και άλλων. Ο ιστολογικός τύπος του αδενοκαρκινώματος ανεβρέθηκε στις περισσότερες περιπτώσεις και η διάγνωση της κακοήθειας προηγήθηκε της ανίχνευσης του ανασταλτή στις περισσότερες περιπτώσεις. Σε λίγες (3) περιπτώσεις υπήρξε ταυτόχρονη διάγνωση του ανασταλτή και της κακοήθειας, ενώ σε μια περίπτωση η παρουσία του ανασταλτή προηγήθηκε έως 3 μήνες της διάγνωσης X.A.A.¹ Σε μια άλλη μελέτη προσδιορίστηκε πως η σχέση επίκτητης αιμοφιλίας και συμπαγών όγκων αφορούσε κυρίως ηλικιωμένους άνδρες (μέση ηλικία εμφάνισης 69 έτη), ενώ δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση με την διασπορά της κακοήθειας (τοπικός ή μεταστατικός όγκος) ή τον ιστολογικό τύπο του νεοπλασματος. Επιπλέον σχολιάζεται πως η υψηλότερη επίπτωση του καρκίνου του προστάτη και του πνεύμονα μπορεί απλώς να αντανakλά την υψηλότερη συχνότητα αυτών των όγκων στο γενικό πληθυσμό.²

Η ύπαρξη κακοήθειας στο περιστατικό της μελέτης αποκαλύφθηκε από την παρουσία νεοπλασματι-

κών κυττάρων, υπό μορφή συγκυτίων, στη στερνική παρακέντηση. Αποτελεί κατά τ' άλλα ένα τυχαίο εύρημα, η πρωτοπαθής εστία του οποίου παρέμεινε αδιευκρίνιστη, εξαιτίας του αιφνίδιου θανάτου του ασθενούς. Η νεοπλασματική διήθηση του μυελού αποτελεί συνήθως μια προχωρημένη εκδήλωση κακοήθων νοσημάτων με διάχυτη εντόπιση, πιο συχνά καρκίνου του προστάτη και του μαστού και λιγότερο συχνά καρκίνου του πνεύμονα, του εντέρου, του θυρεοειδούς και του νεφρού. Συνοδεύεται από αιματολογικές διαταραχές μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας ή λευκοερυθροβλαστικής αντίδρασης, αλλά σπάνια ο μυελός μπορεί να διηθείται από ένα νεόπλασμα χωρίς εμφανείς ανωμαλίες στις συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους, στο σπινθηρογράφημα οστών, στο βιοχημικό προφίλ ή στις αιματολογικές παραμέτρους. Η διάγνωση της νεοπλασίας στον ασθενή αποτέλεσε όπως φαίνεται ένα κατά τ' άλλα τυχαίο εύρημα σε μια ήδη μεταστατική νόσο. Γενικά νεοπλάσματα αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας αντιπροσωπεύουν μια συνηθισμένη κατάσταση της κακοήθους διεργασίας. Όμως νεοπλάσματα αγνώστου πρωτοπαθούς που εμφανίζονται ως μεταστάσεις στο μυελό των οστών αναφέρονται σπάνια. Σε μια καταγραφή 11.820 δειγμάτων οστικών βιοψιών σε μια 15ετή περίοδο αποκαλύφθηκαν μόνο 25 περιπτώσεις διήθησης από νεόπλασμα αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας.³

Από την άλλη πλευρά, η αυτόματη ανάπτυξη ανασταλτών έναντι του παράγοντα VIII σε ασθενείς με ήδη διαγνωσμένο κακόηθες νόσημα δημιουργεί μια κατάσταση αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης στον ασθενή. Όμως τόσο η κακοήθης νόσος όσο και η χημειοθεραπεία που χορηγείται μπορεί να ευθύνονται για τα αιμορραγικά επεισόδια, με αρκετούς εκλυτικούς μηχανισμούς, που περιλαμβάνουν θρομβοκυτοπενία, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, ινωδόλυση, μείωση των βιταμινω-Κ εξαρτώμενων παραγόντων και διασπορά του όγκου στα αγγεία. Ως εκ τούτου, επιβάλλεται αυξημένη υπόνοια για την πιθανότητα ύπαρξης και προσεκτική ερμηνεία των εργαστηριακών ευρημάτων ώστε να μη διαφύγει της διάγνωσης η παρουσία επίκτητου ανασταλτή έναντι του παράγοντα VIII. Η ασφαλής αναγνώριση θα βοηθήσει στον κατάλληλο χειρισμό για ν' αυξηθούν τα επίπεδα του παράγοντα VIII και να ελεγχθεί η εστία της αιμορραγίας.

Η σχέση αντισώματος έναντι του παράγοντα VIII και κακοήθειας μπορεί να είναι απλώς συμπτωματική αλλά μπορεί να είναι και αιτιολογική. Αυτό δεν μπορεί να προσδιοριστεί με σαφήνεια εξαιτίας της έλλειψης συστηματικών μελετών. Η στενή χρονολογικά συσχέτιση μεταξύ της διάγνωσης της κακοήθειας και της ανάπτυξης του ανασταλτή αποτελεί ένα ισχυρό επιχείρημα πιθανής σύνδεσής τους. Μπορεί όμως μια κακοήθεια να ενεργοποιήσει και να πολλαπλασιάσει αυτο-αντιδραστικούς κλώνους κυττάρων;

Είναι γνωστό πως αρκετοί συμπαγείς όγκοι και κυρίως αιματολογικές κακοήθειες σχετίζονται με την ανάπτυξη αυτοάνοσων εκδηλώσεων, όπως είναι η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και η αυτοάνοση θρομβοπενία. Η παρουσία ενός ανώμαλου κλώνου κυττάρων μπορεί να παράγει ένα μεταλλαγμένο μό-

ριο παράγοντα VIII ή να δημιουργεί διαταραχή στην αντιγόνο-παρουσιαστική διαδικασία ή να προκαλεί αλλαγές στον αριθμό ή στη λειτουργία των CD4-θετικών κυττάρων ή των υποδοχέων των T-κυττάρων ή να διαταράσσει τη λειτουργία μεταξύ B και T κυττάρων ή των T-κατασταλτικών κυττάρων, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη αντισωμάτων που στρέφονται έναντι της ηκτικόλογικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII.⁴

Μελέτες κινητικής των αυτοαντισωμάτων έναντι του παράγοντα VIII έχουν δείξει μια μη-γραμμική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης του αντισώματος και της υπολειπόμενης δραστηριότητας του παράγοντα VIII. Ακόμα δηλαδή και όταν ο τίτλος του ανασταλτή είναι υψηλός, μπορεί να ανιχνευθεί υπολειπόμενη αντιγονική δραστηριότητα του παράγοντα VIII, παρά την ύπαρξη αυτών των αυτοαντισωμάτων σε μεγάλη συγκέντρωση. Τα αυτοαντισώματα που επιδεικνύουν αυτό το σύνθετο τύπο κινητικής ονομάζονται αντισώματα τύπου II. Αντίθετα, τα περισσότερα από τα αλλο-αντισώματα που βρίσκονται σε ασθενείς με αιμοφιλία A αδρανοποιούν τον παράγοντα VIII σε γραμμική συσχέτιση με τη συγκέντρωση του αντισώματος. Τα αντισώματα που εμφανίζουν αυτό τον τύπο γραμμικής συσχέτισης ονομάζονται αντισώματα τύπου I.

Η παρουσία sea-blue ιστιοκυττάρων στο μυελό-γραμμα αποτέλεσε ένα επιπλέον εύρημα σ' αυτόν τον ασθενή. Τα sea-blue ιστιοκύτταρα αντιπροσωπεύουν μακροφάγα των οποίων το κυτταρόπλασμα περιέχει μεγάλα λυσοσωματικά κοκκία γεμάτα λιπίδια, τα οποία προσλαμβάνουν βαθύ μπλε χρώμα στη χρώση Wright-Giemsa. Έχουν περιγραφεί στο μυελό σε λυσοσωματικά νοσήματα αποθήκευσης λιπιδίων (v. Gaucher, v. Niemann-Pick), σε καταστάσεις που συνοδεύονται από υψηλό ποσοστό ενδομυελικού θανάτου όπως Χ.Μ.Λ., αυτοάνοση ουδετεροπενία, Ι.Θ.Π., Μ.Δ.Σ., λέμφωμα, σπογγιοειδή μυκητίαση και μυελοϊνωση, σε παρεντερική διατροφή μακράς διάρκειας με λιποειδή γαλακτώματα και ως ιδιοπαθές, το οποίο αποτελεί μια καλοήγη νόσο που χαρακτηρίζεται από σπληνομεγαλία, θρομβοπενία και πορφύρα. Το περιστατικό της μελέτης αποτελεί την πρώτη περιγραφή sea-blue ιστιοκυττάρωσης που ανιχνεύεται σε νεοπλασματική διήθηση του μυελού. Φαίνεται πως η παρουσία των κακοήθων κυττάρων δημιούργησε μια αυξημένη τελικά ιστιοκυτταρική δραστηριότητα του μυελού, η οποία οδήγησε στην εμφάνιση των sea-blue ιστιοκυττάρων. Πιθανολογείται ακόμα ότι στην εμφάνιση αυτών των κυττάρων συνέβαλε και η μεγάλη αιμορραγική διάθεση του ασθενούς.

Η θεραπεία της επίκτητης αιμοφιλίας αποβλέπει σε δύο στόχους: την επίσχεση ή τον περιορισμό των αιμορραγικών εκδηλώσεων και την εκρίζωση των αντισωμάτων. Η επίτευξη του πρώτου στόχου, ο οποίος είναι περισσότερο απειλητικός για τη ζωή του ασθενούς εξαρτάται από τον τίτλο του ανασταλτή, αν και η κλινική εικόνα φαίνεται να σχετίζεται φτωχά μαζί του⁵. Σε περιπτώσεις με χαμηλό τίτλο ανασταλτή (< 5 Bethesda units [BU]) μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε συμπυκνωμένο παράγοντα FVIII μόνο ή σε συνδυασμό με δεσμοπρεσσίνη. Όταν ο τίτλος του ανασταλτή είναι πάνω από 5 BU/mL ή

σε ασθενείς που δεν απαντούν στον παράγοντα VIII χορηγούμε χοίρειο παράγοντα VIII, ο οποίος έχει μειωμένη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με τα αντισώματα του ανθρώπινου παράγοντα VIII. Τα σύμπλοκα προθρομβίνης που περιέχουν ενεργοποιημένους παράγοντες πήξης (VIIa, IXa, Xa και θρομβίνη) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο της αιμορραγίας όταν δεν υπάρχει παράγοντας VIII. Στη θεραπεία των οξέων αιμορραγικών επεισοδίων έχει αποδειχθεί ασφαλής και αποτελεσματική η χρήση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VII (rFVIIa). Σε περιπτώσεις με υψηλό τίτλο ανασταλτή και απειλητική αιμορραγία μπορεί να εφαρμοστεί θεραπευτική πλάσμαφαίρεση ή μέθοδοι ανοσοπροσρόφησης των αντισωμάτων πριν τη χορήγηση των παραγόντων.¹⁰

Για την εξάλειψη των αντισωμάτων χρησιμοποιείται ανοσοκατασταλτική αγωγή. Όμως σε πάνω από το 1/3 των ασθενών οι ανασταλτές εξαφανίζονται αυτόματα και κυρίως όταν βρίσκονται σε χαμηλό τίτλο (< 5 BU/mL) ή σχετίζονται με τη χορήγηση φαρμάκων ή την ύπαρξη εγκυμοσύνης. Επιπλέον ο τίτλος του ανασταλτή δεν συσχετίζεται στενά με την κλινική εικόνα της νόσου και έτσι δεν μπορεί να αποτελεί κριτήριο θεραπείας.⁵ Αν και μπορεί να συμβεί αυτόματη εξάλειψη των αντισωμάτων, είναι σκόπιμο να χορηγείται ανοσοκατασταλτική αγωγή για την καταπολέμησή τους σε όλους τους ασθενείς με επίκτητη αιμοφιλία, ώστε να μειωθεί όσο το δυνατόν ο χρόνος έκθεσης σε κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Στις περιπτώσεις αυτές έχουν δοκιμαστεί κορτικοστεροειδή, κυκλοφωσφαμίδη, αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη, βινκριστίνη, ανοσοσφαιρίνες, κυκλοσπορίνη, ιντεφερόνη-α και πιο πρόσφατα Rituximab, ένα αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα. Όσοι ασθενείς από τους ασθενείς έχουν χαμηλούς τίτλους αντισωμάτων ή πρώιμα στάδια κακοήθειας είναι πιο πιθανό να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά.¹ Σε μια μελέτη με επιτυχούς θεραπείας της επίκτητης αιμοφιλίας με ανοσοκατασταλτική αγωγή, ο μέσος χρόνος για τη πλήρη εξάλειψη των ανασταλτών έναντι του παράγοντα VIII ήταν 12 εβδομάδες⁶, ενώ σε μια άλλη μελέτη η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 9 μήνες.⁷

Ο ασθενής της μελέτης μας δεν παρουσίαζε μείζονες αιμορραγικές εκδηλώσεις και έτσι δεν έγιναν θεραπευτικές παρεμβάσεις για τον χειρισμό της αιμορραγίας. Όσον αφορά την εξάλειψη των αυτοαντισωμάτων, τέθηκε αρχικά σε υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών χωρίς να καταστεί δυνατή η επανέκτηση εξαιτίας αιφνίδιου θανάτου.

Η θνητότητα της επίκτητης αιμοφιλίας είναι υψηλή με την πλειονότητα των θανάτων να συμβαίνουν μέσα στις πρώτες εβδομάδες της εμφάνισης (8-22%).⁸ Σε μια πρόσφατη μελέτη ασθενών με επίκτητη αιμοφιλία, η αιμορραγία αποτέλεσε την αιτία θανάτου σε 9% από αυτούς. Πρώιμοι-μέσα στην πρώτη εβδομάδα θάνατοι αφορούσαν κυρίως αιμορραγίες από το γαστρεντερικό και τους πνεύμονες, ενώ αργότεροι θάνατοι οφείλονταν κυρίως σε ενδοκρανικές και οπισθοπεριτοναϊκές αιμορραγίες. Και όπως διαπιστώθηκε στην ίδια μελέτη τα μοιραία αιμορραγικά επεισόδια δε σχετίστηκαν με τα επίπεδα του παράγοντα VIII ή τον τίτλο του ανασταλτή κατά την αρχική εκτίμησή.⁹

Το ενδεχόμενο αιμορραγίας ως αιτία θανάτου δεν τεκμηριώθηκε στον ασθενή της μελέτης μας, εξαιτίας της απουσίας εμφανών εκδηλώσεων και νεκροτομικής εξέτασης. Η αιφνίδια εξέλιξη και η έλλειψη άλλης υποκείμενης αιτίας τοποθετούν την πιθανότητα αιμορραγίας σε υψηλή θέση και προειδοποιούν για την έγκαιρη προσπάθεια αποτελεσματικής παρέμβασης. Αιμορραγικά φαινόμενα σε υγιείς ή μη ασθενείς οφείλουν να θέτουν σε υποψία τον γιατρό για την παρουσία επίκτητων ανασταλτών, να κατευθύνουν στη διαγνωστική σκέψη προς την ταχεία επιβεβαίωση και να προσανατολίζουν έγκαιρα προς την άμεση αντιμετώπισή τους.

ABSTRACT

Acquired haemophilia is a rare complication, which is due to antibodies mainly against coagulation factor VIII. It is often identified in healthy people, while approximately 10% of the patients suffer from malignant diseases. This article refers to an interesting case, where an acquired inhibitor against factor VIII has been developed on the grounds of generalized neoplasm without obvious primary site and clinical picture. In addition to that, it is the first time that neoplastic bone marrow infiltration is combined with the presence of sea-blue histiocytes and this finding is probably related to the particular behaviour of neoplastic process. Eventually, the sudden death of the patient without a pre-existent causative agent may be explained by the increased burden of the disease and the unforeseen haemorrhagic predisposition; both of these conditions are anyway related to increased possibility of complications and fatal incidents.

Key words: acquired inhibitor, neoplasia, sea-blue histiocytes

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sallah S. Inhibitors against Factor VIII in Patients with Cancer. Analysis of 41 Patients. *Cancer* 2001; 91(6):1067-1074.
2. Hauser I. Solid Tumors and Factor VIII Antibodies. *Thromb Haemost* 1999;82:1005-7.
3. Ringenbreg QS. Tumors of unknown origin in the bone marrow. *Arch Intern Med* 1986;146(10):2027-8.
4. Sallah S. Acquired Hemophilia in Patients with Hematologic Malignancies. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:730-734.
5. Bossi P. Acquired hemophilia due to factor VIII inhibitors in 34 patients. *Am J Med* 1998;105:400-8.
6. Shaffer L. Successful Treatment of Acquired Hemophilia with Oral Immunosuppressive Therapy. *Ann Int Med* 1997; 127(3):206-209.
7. Huang Y-W. Acquired factor VIII inhibitors in non-haemophilic patients: clinical experience of 15 cases. *Haemophilia* 2004; 10:713-721.
8. Green D. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost* 1981; 45(3):200-3.
9. Collins P. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007; 109(5):1870-1877.
10. Franchini M. Acquired Hemophilia A: A Concise Review. *Am J Hematol* 2005; 80:55-63.



¹Ακτινολογικό Εργαστήριο, «Ιπποκράτειο» Γ.Ν. Αθηνών

²Ακτινολογικό Τμήμα Π.Γ. Παναρκαδικό Νοσ. Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια»

³Ακτινολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα»

Οξεία χολοκυστίτιδα: απεικονιστική διερεύνηση με υπέρηχους και αξονική τομογραφία – Ανασκόπηση

Ι.Π. ΠΟΝΤΙΚΗΣ², Α. ΚΑΡΑΤΑΣΙΟΥ³, Ν. ΠΤΩΧΗΣ³, Ε. ΣΑΜΟΥΤΗ³, Ε.Ι. ΠΟΝΤΙΚΗ², Α.Ν. ΧΑΛΑΖΩΝΙΤΗΣ¹

Η οξεία χολοκυστίτιδα είναι η συνηθέστερη αιτία άλγους στο δεξιό υποχόνδριο. Η άμεση χολοκυστεκτομή συνήθως αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Ενώ περισσότερο από το 30% των ασθενών με άλγος στο δεξιό υποχόνδριο δεν πάσχει από οξεία χολοκυστίτιδα, η άμεση διαγνωστική παρέμβαση του ακτινολόγου με απλές ακτινογραφίες, υπέρηχους, αξονική τομογραφία και άλλες απεικονιστικές μεθόδους θέτει τη διάγνωση με ακρίβεια της τάξεως του 95-97% και βοηθά τον χειρουργό στην άμεση και σωστή θεραπευτική παρέμβαση. Το υπερηχογράφημα είναι η απεικονιστική μέθοδος πρώτης γραμμής για την αξιολόγηση του άλγους καθώς παρουσιάζει ειδικότητα και ευαισθησία στην ανίχνευση λίθων, διάτασης της χοληδόχου κύστης και άλλων σημείων που υποδηλώνουν οξεία φλεγμονή. Η αξονική τομογραφία είναι πολύτιμη για την εκτίμηση της έκτασης και της φύσης των επιπλοκών της οξείας χολοκυστίτιδας. Η επιτυχημένη απεικόνιση με αυτές αλλά και άλλες μεθόδους απαιτεί την εξοικείωση του ακτινολόγου με τα συνήθη αλλά και τα σπάνια απεικονιστικά ευρήματα της νόσου.

Λέξεις κλειδιά: οξεία χολοκυστίτιδα, απεικόνιση, αξονική τομογραφία, υπερηχοτομογραφία.

Ανασκόπηση

Οι περισσότερες περιπτώσεις οξείας χολοκυστίτιδας αφορούν ασθενείς με ιστορικό χρόνιας χολοκυστίτιδας και χολολιθίας. Η νόσος παρατηρείται σε όλες τις ηλικίες, αλλά εμφανίζει μεγαλύτερη επίπτωση στους ασθενείς μεταξύ 40 έως 80 ετών. Συχνότερα προσβάλλονται οι γυναίκες της λευκής φυλής.

1. Αιτιοπαθογένεση

Η χολολιθίαση είναι το κύριο αίτιο της οξείας χολοκυστίτιδας και αναγνωρίζεται στο 90-95% των περιπτώσεων. Λίθοι στον θύλακο του Hartmann αποφράσσουν τον αυχένα της χοληδόχου κύστης, ή τον κυστικό πόρο. Η απόφραξη συνεπάγεται διάταση (ύδρωπα) της χοληδόχου κύστης, οίδημα και διαταραχή της αιμάτωσης του τοιχώματός της, με αποτέλεσμα ισχαιμία και πιθανώς νέκρωση αυτού. Σε τελικό στάδιο αναπτύσσεται ίνωση της κύστης.

Η βαρύτητα της νόσου εξαρτάται από το πόσο γρήγορα θα λυθεί η απόφραξη του κυστικού πόρου, την ηλικία του ασθενούς και την ύπαρξη άλλων επιβαρυντικών παραγόντων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης.

Υπάρχει ένα ποσοστό 5% στο οποίο δεν προϋπάρχει χολόλιθος αλλά το αίτιο της οξείας χολοκυστίτιδας είναι η θρόμβωση της κυστικής αρτηρίας ή η πρωτοπαθής μικροβιακή λοίμωξη της χολής. Έχουν ενοχοποιηθεί τα εξής παθογόνα: E-Coli, στελέχη Klebsiella, streptococci, enterobacter aerogenes, sal-

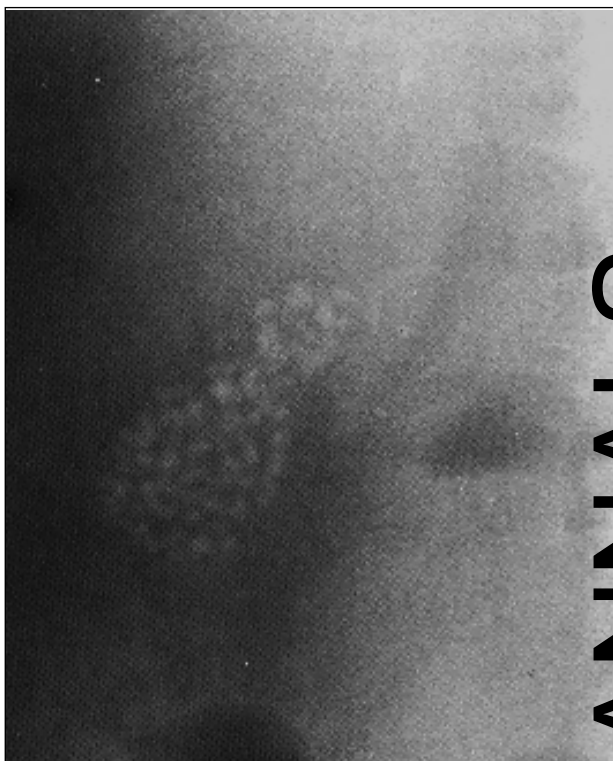
monellae, και clostridia. Σπανιότερα η οξεία χολοκυστίτιδα προκαλείται στα πλαίσια γενικευμένης σηψαιμίας σε πολυτραυματίες, σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεγάλα χειρουργεία, ή τέλος λόγω βλάβης των αγγείων από υπερτασική νόσο ή νόσο του κολλαγόνου. Σε λιγότερο από 1% των περιπτώσεων υπάρχει κακοήθης εξεργασία που προκαλεί απόφραξη και αποτελεί το αίτιο της οξείας χολοκυστίτιδας. Οι περιπτώσεις στις οποίες δεν ανευρίσκονται λίθοι στη χοληδόχο κύστη είναι γνωστές και ως περιπτώσεις «μη λιθιασικής χολοκυστίτιδας».

2. Κλινική εικόνα

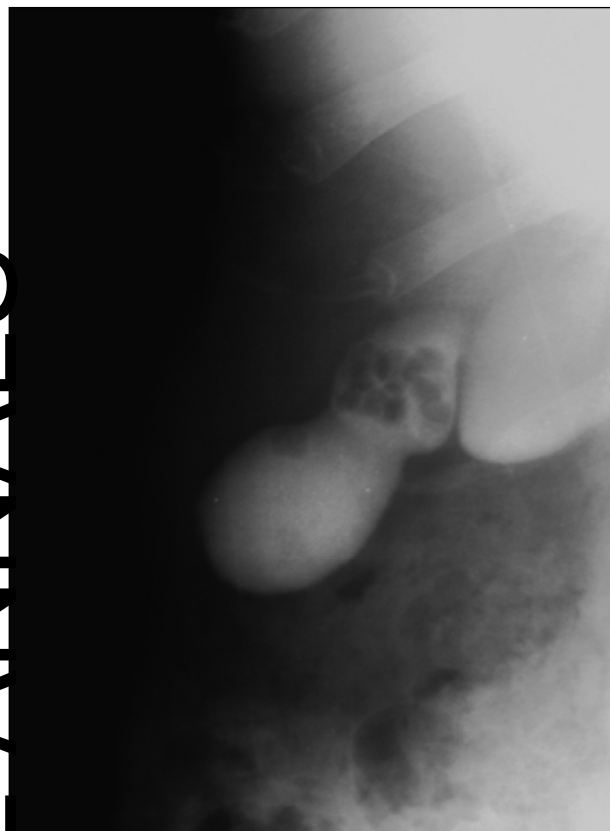
Η έναρξη των συμπτωμάτων συνήθως ακολουθεί ένα βαρύ λιπαρό γεύμα που αναγκάζει τη χοληδόχο κύστη να αδειάσει το περιεχόμενό της. Ο ασθενής αναφέρει μέτριο έως έντονο άλγος στο δεξιό υποχόνδριο ή στο υπογάστριο, το οποίο μπορεί να αντανakλά στη δεξιά ωμοπλάτη. Το άλγος επιδεινώνεται με τις κινήσεις, το βήχα ή τη βαθιά εισπνοή λόγω ερεθισμού του τοιχωματικού περιτοναίου. Ο ασθενής παραμένει ακίνητος και οι αναπνοές του είναι επιπόλαιες.

3. Εργαστηριακά ευρήματα

Παρατηρείται λευκοκυττάρωση μέχρι και 15.000 με αύξηση κυρίως των πολυμορφοπύρηνων. Η χολερυθρίνη του ορού του αίματος κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 2 και 4 mg/dL. Τιμές υψηλότερες από 6 mg/dL θέτουν την υποψία λιθίασης του χοληδόχου πόρου. Επίσης



Εικ. 1. Απλή ακτινογραφία κοιλίας που αναδεικνύει ακτινοσκιερούς χολόλιθους



Εικ. 2. Per os χολοκυστογραφία. Απεικόνιση χολόλιθων ως ελλείμματα σκιαγράφησης εντός της χοληδόχου κύστης

είναι δυνατό να έχουμε αύξηση της ΤΚΕ και μέτρα αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, ενώ η αμυλάση του ορού μπορεί να αυξηθεί έως και 1.000 I.U.

4. Διαφορική Διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει από παθήσεις που προκαλούν άλγος και ευαισθησία στο επιγάστριο, όπως:

α. *διάτρηση γαστρο-δωδεκαδακτυλικού έλκους* (η απλή ακτινογραφία κοιλίας σε όρθια θέση θα αποκλείσει την ύπαρξη αέρος υποδιαφραγματικά).

β. *οξεία σκωληκοειδίτιδα σε υψηλή θέση (οπισθο-τυφλική)* (θέτει σοβαρό διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα).

γ. *οξεία παγκρεατίτιδα* (μπορεί να συνυπάρχει με την οξεία χολοκυστίτιδα).

δ. *έμφραγμα του μυοκαρδίου* (πρέπει πάντα να γίνεται έλεγχος με Η.Κ.Γ., ειδικά σε ασθενείς άνω των 45 ετών).

ε. *σαλπιγγίτιδα*

στ. *πνευμονία δεξιάς βάσεως – πλευρίτιδα* (σε κάθε περίπτωση ενδείκνυται έλεγχος με ακτινογραφία θώρακος)

ζ. *οξεία ιογενής ή αλκοολική ηπατίτιδα*

η. *έρπηος ζωστήρας που αφορά μεσοπλεύριο νεύρο*.

5. Απεικονιστικές Μέθοδοι

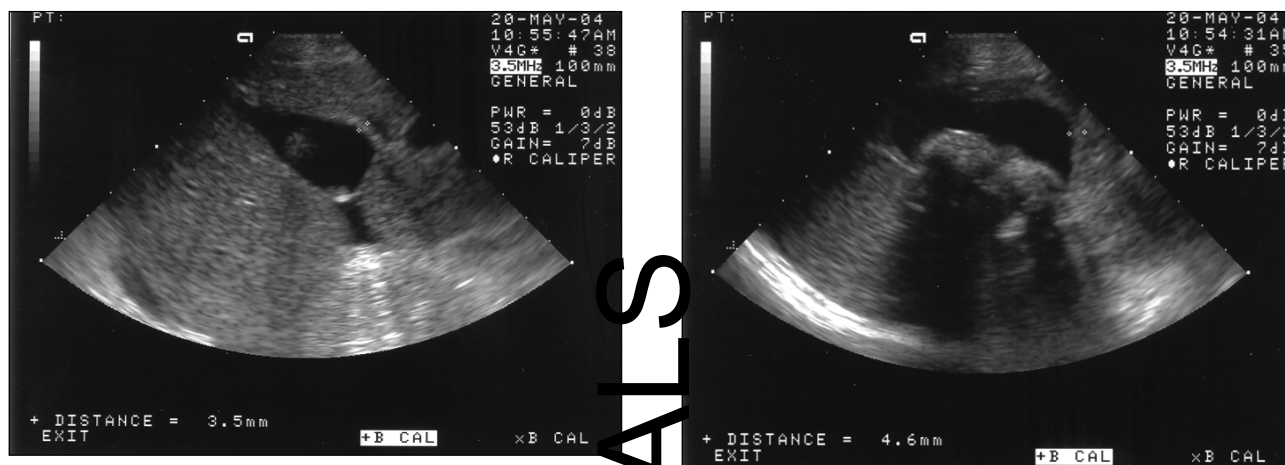
α. Απλή ακτινογραφία κοιλίας

Η απλή ακτινογραφία κοιλίας έχει περιορισμένη αξία στην εκτίμηση ασθενών με οξεία χολοκυστίτιδα και αποτελεί κυρίως διαφοροδιαγνωστικό εργαλείο σε περιπτώσεις διάτρησης κοίλου σπλάγχχνου ή πνευμονίας δεξιάς βάσεως.

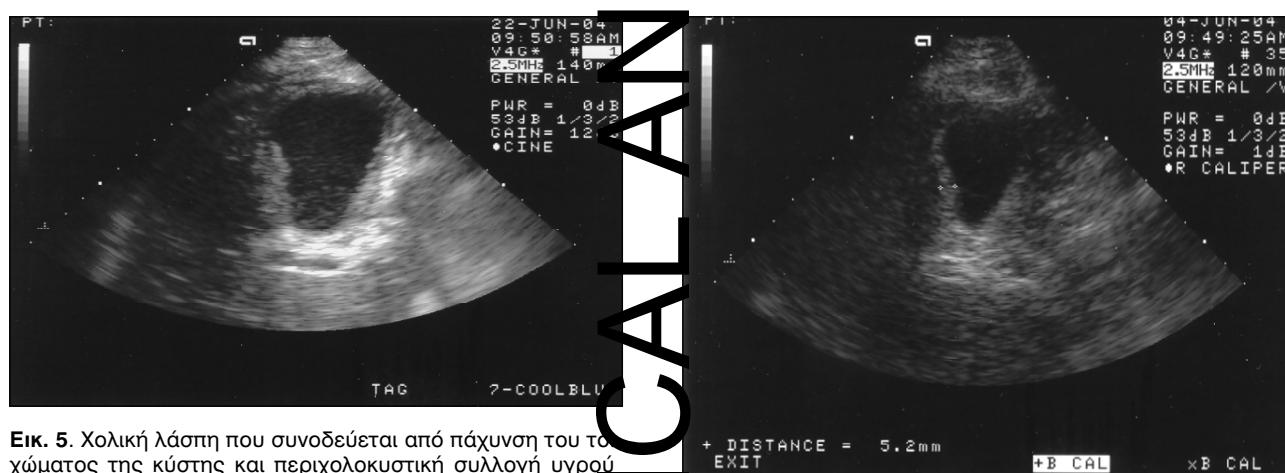
Όταν υπάρχουν χολόλιθοι με υψηλή περιεκτικότητα σε ασβέστιο, κάτι που συμβαίνει στο 15% με 20% των ασθενών, οι λίθοι αυτοί απεικονίζονται στο δεξιό υποχόνδριο (Εικ. 1). Διάχυτη ασβέστωση της χοληδόχου κύστεως είναι πολύ σπάνια. Η παρουσία αέρα στο χοληφόρο δένδρο υποδηλώνει την ύπαρξη χολοκυστοεντερικού συριγγίου, ενώ αέρας στο τοίχωμα ή στο εσωτερικό της χοληδόχου κύστης μπορεί να εμφανιστεί σε εμφυσηματώδη χολοκυστίτιδα.

β. Χολοκυστογραφία

Η από του στόματος χολοκυστογραφία περιλαμβάνει τη λήψη ενός ιωδιούχου σκιαγραφικού το οποίο απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα και απεκκρίνεται στο ήπαρ και στη συνέχεια στα χοληφόρα, τον κυστικό πόρο και τελικά στη χοληδόχο κύστη την οποία και σκιαγραφεί. Οι χολόλιθοι απεικονίζονται ως



Εικ. 3 & 4. Μικροί και υπερηχογενείς χολόλιθοι αντίστοιχα



Εικ. 5. Χολική λάσπη που συνοδεύεται από πάχυνση του τοιχώματος της κύστης και περιχολεκυστική συλλογή υγρού

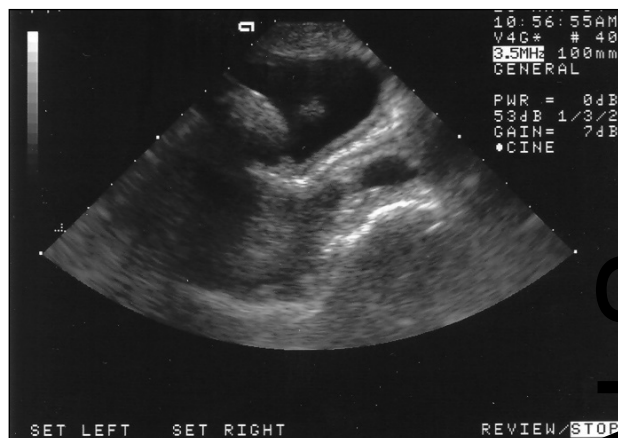
Εικ. 6. Πάχυνση του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης 5.2 mm

ελλείμματα σκιαγράφησης (Εικ. 2), ενώ η μη σκιαγράφηση της χοληδόχου κύστης υποδηλώνει διαταραχή στη λειτουργία απορρόφησης και συμπύκνωσης της χολής. Η χολοκυστογραφία είναι μία παλαιά μέθοδος που δεν εκτελείται πλέον και έχει αντικατασταθεί από άλλες μεθόδους.

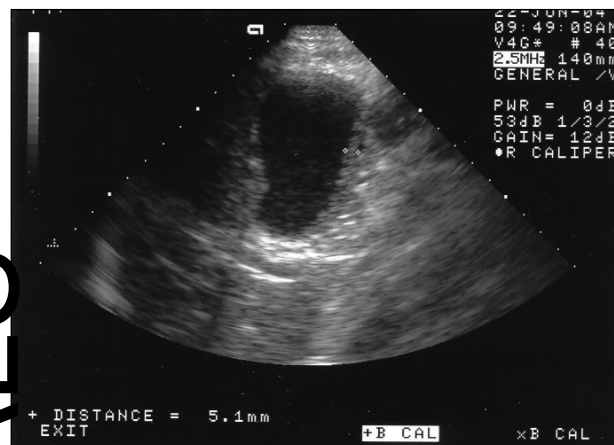
γ. Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος είναι η απεικονιστική μέθοδος που εφαρμόζεται συχνότερα από οποιαδήποτε άλλη σε ασθενείς με οξεία χολοκυστίτιδα διότι παρέχει σημαντικές πληροφορίες που συμβάλλουν στη διάγνωση. Μοναδικοί περιορισμοί είναι η παχυσάρκία και η αυξημένη αεροπλήθεια του εντέρου. Η μέθοδος είναι ιδιαίτερα αξιόπιστη με διαγνωστική ακρίβεια πλέον του 95%. Το υπερηχογράφημα άνω κοιλίας σε ασθενή με οξεία χολοκυστίτιδα μπορεί να αναδείξει:

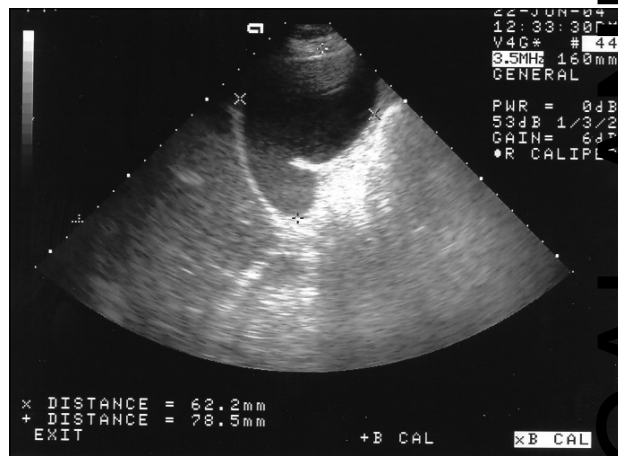
- **Λιθίαση της χοληδόχου κύστης:** Οι λίθοι απεικονίζονται εντός της χοληδόχου κύστης ως υπερηχογενή κινητά μορφώματα που δημιουργούν ακουστική σκιά. (Εικ. 3, 4). Προσοχή απαιτείται σε περιπτώσεις μικρών λίθων στον αυχένα της κύστης ή στον κυστικό πόρο που είναι δυνατόν να διαφύγουν της προσοχής λόγω των ισχυρών ήχων ανάκλασης που παράγουν τα ίδια τα τοιχώματα.
- **Χολική λάσπη:** Η παρουσία χολικής λάσπης απεικονίζεται ως υπερηχογενές ίζημα εντός της χοληδόχου κύστης το οποίο δημιουργεί επίπεδο αλλά όχι ακουστική σκιά (Εικ. 5).
- **Πάχυνση του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης:** Φυσιολογικά το τοίχωμα της χοληδόχου κύστης δεν ξεπερνά σε πάχος τα 3 mm. Μεταξύ 3-5 mm η πάχυνση είναι πιθανή ενώ στη βέβαιη πάχυνση η μέτρηση ξεπερνά τα 5 mm (Εικ. 6).



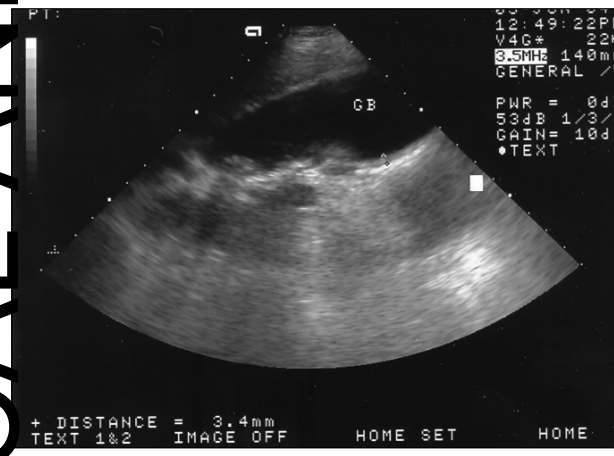
Εικ. 7. Περιχολεκυστική συλλογή υγρού



Εικ. 8. Διαταραχή του φυσιολογικού αποειδούς σχήματος της χοληδόχου κύστης με πάχυνση του τοιχώματος αυτής



Εικ. 9. Χοληδόχος κύστη διαστάσεων 7,8 x 6,2 cm



Εικ. 10. Ύδρωπας χοληδόχου κύστης από λίθο ενσφηνωμένο στο θύλακο του Hartmann με απόφραξη του κυστικού πόρου

• **Περιχολεκυστική συλλογή υγρού:** Πρόκειται για ευδιάκριτη συλλογή υγρού μεταξύ χοληδόχου κύστης και ήπατος (Εικ. 7).

• **Στρογγύλη ή ελλειψοειδή χοληδόχο κύστη** (Εικ. 8).

• **Διάταση της χοληδόχου κύστης:** Η εγκάρσια διάμετρος της φυσιολογικής χοληδόχου κύστης δεν ξεπερνά τα 5 cm. Στην οξεία χολοκυστίτιδα η αύξηση των διαστάσεων της χοληδόχου κύστης (ύδρωπας) υποδηλώνει αποφρακτικό φαινόμενο (Εικ. 9, 10).

• **Χοληδοχολιθίαση:** Χολόλιθοι μπορεί να ενσφηνωθούν στο χοληδόχο πόρο με αποτέλεσμα αποφρακτικό ίκτερο (Εικ. 11).

• **Ασφοποίηση του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης:** Στην οξεία χολοκυστίτιδα μπορεί να παρατηρηθεί απώλεια του σαφούς ορίου μεταξύ χοληδόχου κύστης και ήπατος (Εικ. 12).

• **Αυξημένη ροή αίματος στο τοίχωμα της κύστης:**

Ο έλεγχος με power Doppler αναδεικνύει υπεραιμία που οφείλεται στην οξεία φλεγμονή.

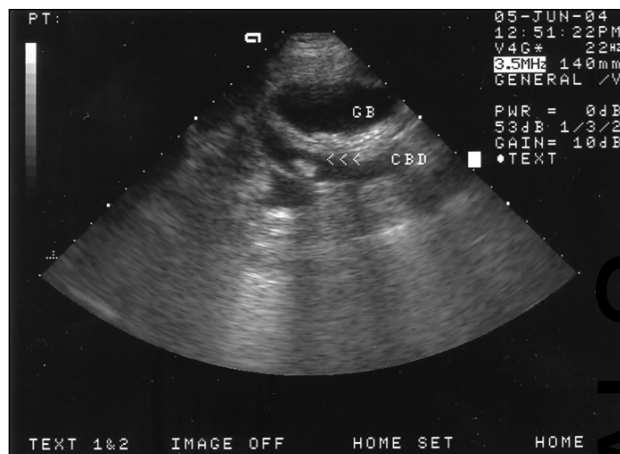
• **Υπερηχογραφικό σημείο Murphy θετικό:** Το σημείο αναδεικνύεται με άσκηση ήπιας πίεσης με τον ηχοβολέα σε διάφορες περιοχές της κοιλίας. Όταν η μεγαλύτερη ευαισθησία εκλύεται στην περιοχή όπου απεικονίζεται υπερηχογραφικά η χοληδόχος κύστη, τότε το σημείο Murphy είναι θετικό.

Τα παραπάνω υπερηχογραφικά ευρήματα απαντώνται στις συνήθεις περιπτώσεις οξείας λιθιασικής χολοκυστίτιδας. Στις σπανιότερες περιπτώσεις μη λιθιασικής χολοκυστίτιδας η υπερηχογραφική εικόνα διαφέρει μόνο ως προς την παρουσία χολόλιθων και μπορεί να περιλαμβάνει:

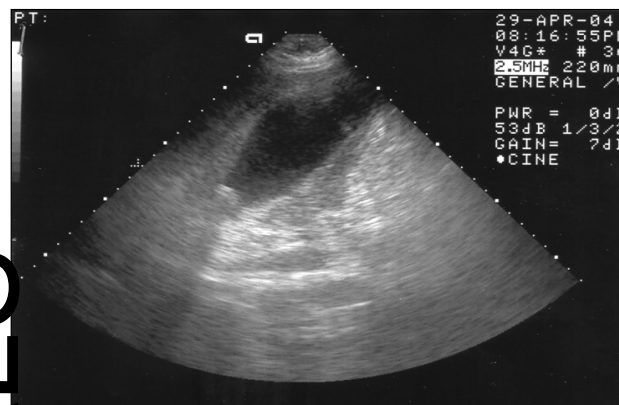
• διάταση της χοληδόχου κύστης (Εικ. 13).

• πάχυνση του τοιχώματος της κύστης 4-6 mm (Εικ. 14).

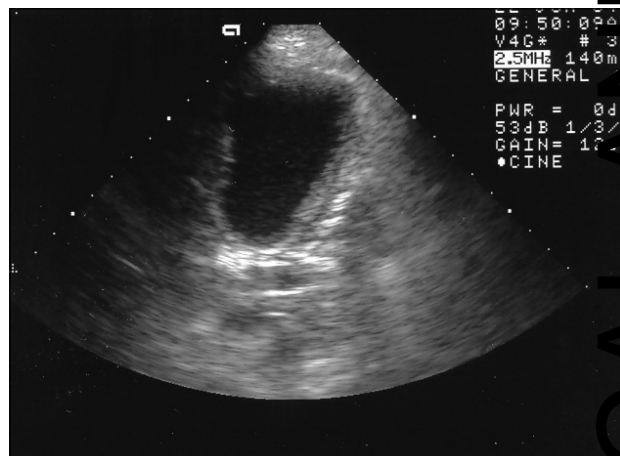
• περιχολεκυστική συλλογή υγρού



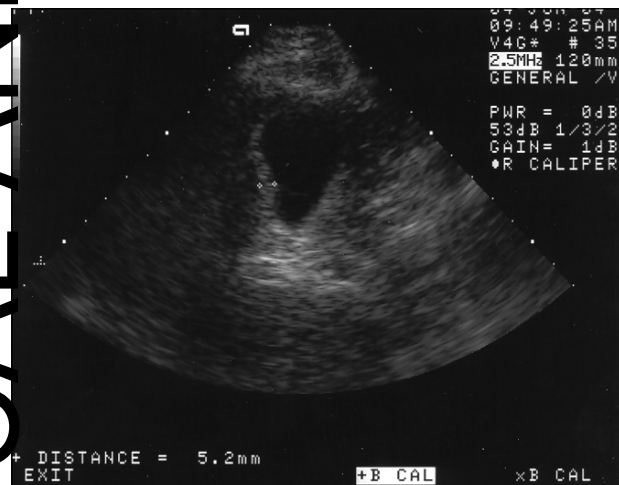
Εικ. 11. Λίθοι με ακουστική σκιά στη χοληδόχο κύστη και στο χοληδόχο πόρο



Εικ. 12. Ασαφopoίηση του τοιχώματος της κύστης



Εικ. 13. Διατεταμένη χοληδόχος κύστη σε μη λιθιασική χολοκυστίτιδα



Εικ. 14. Πάχυνση του τοιχώματος της κύστης σε μη λιθιασική χολοκυστίτιδα

- ομοιογενές ηχογενές περιεχόμενο της κύστης
- υπερηχογραφικό σημείο Murphy (+)

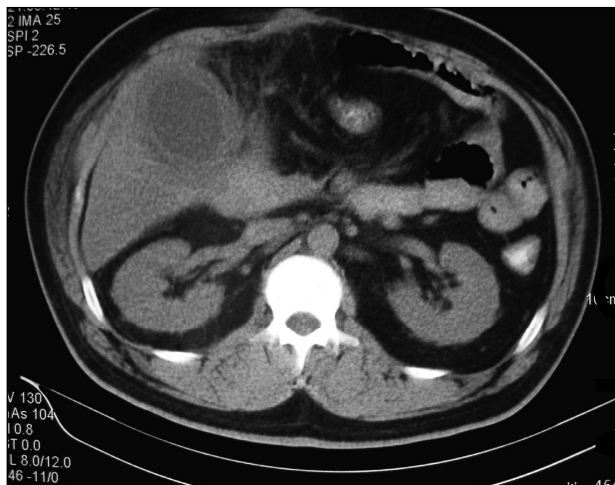
δ. Αξονική τομογραφία κοιλίας

Η αξονική τομογραφία δεν αποτελεί μέθοδο ρουτίνας στον έλεγχο της οξείας χολοκυστίτιδας λόγω της απεικονιστικής υπεροχής του υπερηχογραφήματος, ειδικά στην ανίχνευση χολόλιθων. Συνήθως διενεργείται για τον προσδιορισμό της πορείας και της βατότητας των χοληφόρων και για την απεικόνιση του περιχολοκυστικού χώρου, όταν τα ευρήματα του υπερηχογραφήματος είναι αμφισβητούμενα ή αρνητικά και υπάρχει έντονη κλινική εικόνα. Επίσης ενδείκνυται σε καταστάσεις που δυσχεραίνουν τον υπερηχογραφικό έλεγχο (παχυσαρκία, αυξημένη αεροπλήθεια εντέρου-κοπρόσταση). Τέλος η αξονική τομογραφία είναι πολύτιμη στις περιπτώσεις επιπλεγμένης οξείας χολοκυστίτιδας, ειδικά στην εμφυσηματώδη χολοκυ-

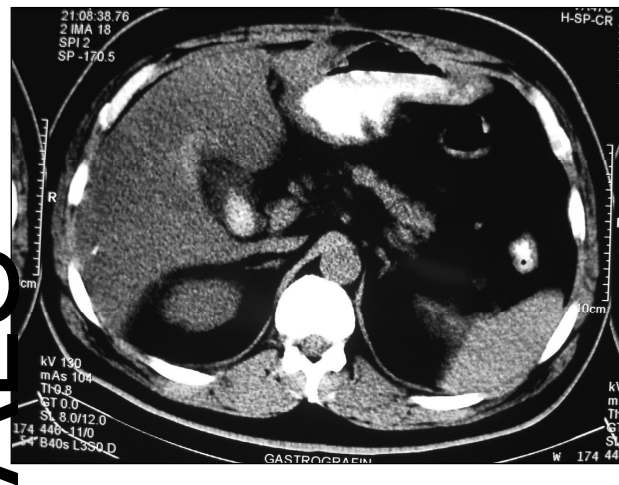
στίτιδα και στη διάτηρηση της χοληδόχου κύστης που είναι δύσκολο να αναγνωριστούν υπερηχογραφικά (Εικ. 15-23).

ε. Ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος με HIDA (παράγωγο του αμινοδιοξικού οξέος)

Όταν ο κυστικός πόρος είναι βατός, η χοληδόχος κύστη απεικονίζεται εντός 60 λεπτών από την IV έγχυση. Η φυσιολογική απεικόνιση της κύστης αποκλείει την ύπαρξη οξείας χολοκυστίτιδας. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορεί να προκύψουν σε περιπτώσεις χρόνιας χολοκυστίτιδας, οξείας παγκρεατίτιδας, αλκοολικής ηπατίτιδας και μετά από παρατεταμένη νηστεία. Επίσης η νεφρική απέκκριση του ραδιοϊσοτόπου αυξάνει με την υπερχολερυθριναιμία γεγονός που καθιστά τη μέθοδο ακατάλληλη σε περιπτώσεις ίκτερου. Παρά τη μεγάλη διαγνωστική ακρίβεια της



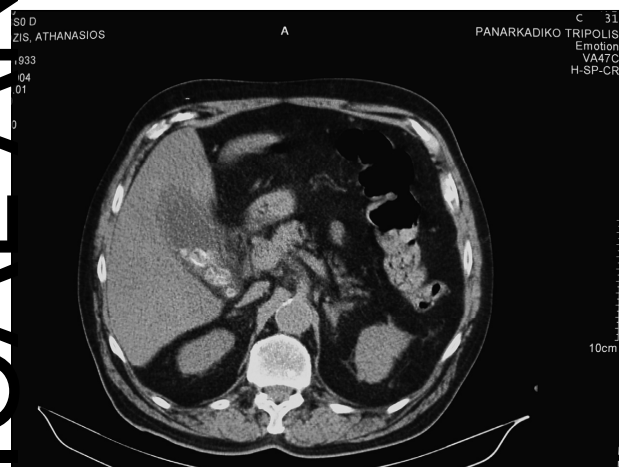
Εικ. 15. Πάχυνση του τοιχώματος της κύστης και περιχο-
λοκυστική συλλογή υγρού



Εικ. 16. Λίθος ενσφηνωμένος στο θύλακο του Hartmann



Εικ. 17. Φλεγμονώδης διήθηση του περιχολοκυστικού λίν-
τους



Εικ. 18. Ύδρωπας της χοληδόχου κύστης με πάχυνση του
τοιχώματος και πολλαπλούς χολόλιθους στο εσωτερικό
της

μεθόδου (92%) το υπερηχογράφημα εξακολουθεί να είναι πιο φθηνό και ασφαλές και αντικαθιστά το σπινθηρογράφημα στον απεικονιστικό έλεγχο πρώτης γραμμής.

6. Επιπλοκές

Οι κυριότερες επιπλοκές της οξείας χολοκυστίτιδας είναι:

α. **Εμπύημα:** Δημιουργείται από επιμόλυνση του περιεχομένου της αποφραγμένης χοληδόχου κύστης και είναι δυνατόν να επιπλακεί με σηψαιμία από Gram(-) μικρόβια. Ο ασθενής έχει όψη βαρέως πάσχοντα.

β. **Διάτρηση:** Εμφανίζεται σε ποσοστό 10% σε έδαφος οξείας χολοκυστίτιδας. Μπορεί να εμφανισθεί πρώιμα (σε 3 ημέρες) ή όψιμα (σε 2 εβδομάδες) από την εισβολή της νόσου. Η διάτρηση μπορεί να γίνει είτε τοπικά, ή ελεύθερα προς την περιτοναϊκή κοιλό-

τητα, ή τέλος προς το έντερο. Σε περίπτωση τοπικής διάτρησης αυτή γίνεται στον πυθμένα της κύστης ή στον θύλακο του Hartmann και εξελίσσεται βραδέως με αποτέλεσμα η περιοχή να περιχαράκωνεται με επίπλυν και να σχηματίζεται **περιχολοκυστικό απόστημα** το οποίο απαιτεί χειρουργική παροχέτευση. Η ελεύθερη ρήξη στην περιτοναϊκή κοιλότητα αποτελεί σοβαρή επιπλοκή με υψηλή θνητότητα και χρήζει άμεσης χειρουργικής επέμβασης (Εικ. 24).

Η ρήξη προς το έντερο συνοδεύεται από τη δημιουργία **χολοκυστοδωδεκαδακτυλικού συριγγίου** και σε περίπτωση που ο χολόλιθος είναι μεγάλος και περάσει στο έντερο μπορεί να προκληθεί ειλεός (απαιτείται διάμετρος χολόλιθου $\geq 2,5$ cm).

γ. **Γάγγραινα.** Παρατηρείται στο 20% των ασθενών. Είναι πιο συχνή σε ηλικιωμένα άτομα με σακχαρώδη



Εικ. 19-22. Ύδρωπας της χοληδόχου κύστης συνοδευόμενος από χολολιθίαση και χοληδοχολιθίαση. Εγκάρσιες τομές και μελέτη με ανασύνθεση των εικόνων

διαβήτη. Τα ουδετερόφιλα που διηθούν το τοίχωμα της χοληδόχου κύστης οδηγούν σε αιμορραγία και νέκρωση. Αν η νέκρωση αφορά μεγάλο μέρος της κύστης τότε η σπηπτική χολή διαφεύγει στην περιτοναϊκή κοιλότητα με αποτέλεσμα τη δημιουργία χολώδους περιτονίτιδας. Όταν στην επιμόλυνση εμπλέκονται αναερόβια όπως το *Clostridium perfringens* δημιουργείται αέρας στο τοίχωμα και στο εσωτερικό της χοληδόχου κύστης (εμφυσηματώδης χολοκυστίτιδα) (Εικ. 25, 26).

7. Θεραπεία

Ασθενής με υποψία οξείας χολοκυστίτιδας θα πρέπει να εισάγεται στο νοσοκομείο για οριστική διάγνωση και θεραπεία. Συνυπάρχοντα νοσήματα, ιδίως καρδιοαναπνευστικά, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ώστε ο ασθενής να είναι έτοιμος αν χρειασθεί επείγουσα χειρουργική επέμβαση.

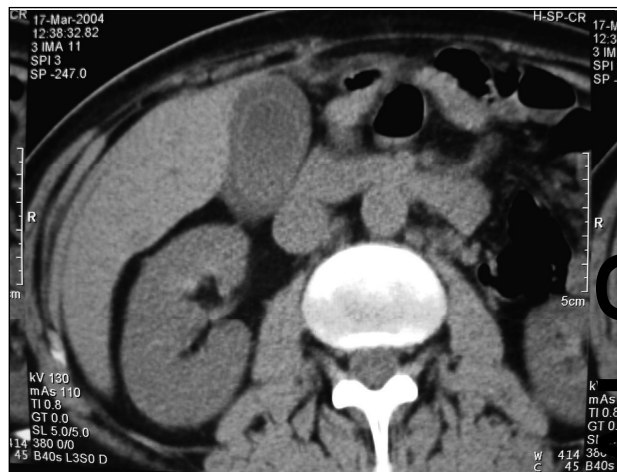
Η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών και η τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα είναι τα

πρώτα βήματα στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου.

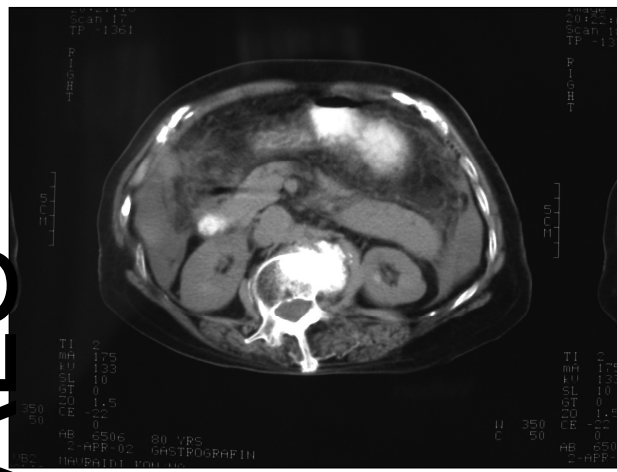
Για την επείγουσα αντιμετώπιση των κωλικών χορηγούνται σπασμολυτικά. Η ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών θεωρείται απαραίτητη και θα πρέπει να καλύπτει κυρίως Gram(-), αναερόβια και από Gram + τον *streptococcus faecalis*.

Άμεση χειρουργική επέμβαση (χολοκυστεκτομή) ενδείκνυται απολύτως στη γαγγραινώδη χολοκυστίτιδα και στη διάτρηση της χοληδόχου κύστης με περιχολεκυστικό απόστημα ή διάχυτη περιτονίτιδα. Για τη μη επιπεπλεγμένη χολοκυστίτιδα ο κατάλληλος χρόνος επέμβασης αποτελεί θέμα διαφωνιών.

Ως πρώιμη επέμβαση θεωρείται αυτή που διενεργείται μέχρι και 72 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Η ενδιάμεση επέμβαση πραγματοποιείται μεταξύ 72 ωρών και ύφεσης των συμπτωμάτων. Τέλος η όψιμη επέμβαση είναι αυτή που ακολουθεί την ύφεση της οξείας φλεγμονής 6 εβδομάδες με 3 μήνες μετά.



Εικ. 23. Πάχυνση του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης και περιχολεκυστική συλλογή υγρού σε μη λιθιασική χολοκυστίτιδα



Εικ. 24. CT. Διάτρηση χοληδόχου κύστης – χολοπεριτόναιο με φλεγμονώδη διήθηση του λίπους.



Εικ. 25 & 26. U/S και CT: Οξεία εμφυσηματώδης χολοκυστίτιδα. Πάχυνση του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης με παρουσία αέρα εντός αυτής, ενδοκυστικά διαφράγματα και αέρας μέσα στην κύστη.

Παρά το ότι υπάρχει η άποψη ότι είναι προτιμότερη η επέμβαση αφού ηρεμήσει η φλεγμονή, εν τούτοις πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι σε μεγάλα άτομα αφ' ενός η χολοκυστίτιδα με επιπλοκές είναι συγκεκαλυμμένη αφετέρου δεν υπάρχει διαφορά στην βαρύτητα της εξέλιξης του ασθενούς μεταξύ πρώιμης και όψιμης χειρουργικής επέμβασης. Το επιπλέον μειονέκτημα της χειρουργικής επέμβασης σε βραδύτερο χρόνο αφορά την πιθανότητα να υποτροπιάσει στο μεσοδιάστημα ο ασθενής και να οδηγηθεί εκτάκτως στο χειρουργείο με πολύ δυσμενέστερες προϋποθέσεις (θνητότητα 0-5%). Ως εκ τούτου θεωρείται σκόπιμη η χειρουργική επέμβαση το πρώτο 24ωρο εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη. Στις περισσότερες περιπτώσεις η

λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή είναι επιτυχής αν και η συχνότητα μετατροπής της σε ανοικτή επέμβαση είναι μεγαλύτερη από αυτή των ασθενών που δεν παρουσιάζουν οξεία φλεγμονή.

Σε σπάνιες περιπτώσεις επιβαρυνμένων ασθενών διενεργείται χολοκυστοστομία υπό τοπική αναισθησία.

Συμπέρασμα

Η άμεση διαγνωστική παρέμβαση του Ακτινολόγου θέτει επί του ασφαλούς την διάγνωση σε ποσοστό έως και στο 97% των περιπτώσεων και βοηθά τον Χειρουργό στην άμεση και σωστή θεραπευτική παρέμβαση.

ABSTRACT

Acute cholecystitis – Imaging investigation with ultrasound and computed tomography. A Review

I.P. PONTIKIS, A. KARATASIOU, N. PTOHIS, E. SAMMOUTI,
E.I. PONTIKI, A. N. CHALAZONITIS

Acute cholecystitis is the most common cause of pain in the right upper quadrant (RUQ). Urgent cholecystectomy is usually the treatment of choice. However more than 30% of patients with pain in the RUQ do not suffer from acute cholecystitis. Early diagnostic intervention of the radiologist with radiographs, ultrasound, CT and other imaging modalities sets the diagnosis with an accuracy of 95-97% and facilitates appropriate surgical management.

Ultrasound is the primary imaging modality for assessment of acute RUQ pain. It is both sensitive and specific in demonstrating gallstones, dilatation of the gallbladder and other features that suggest acute inflammatory disease. Computed tomography is valuable in depicting the extent and nature of suspected complications of acute cholecystitis. Successful imaging with these and other modalities requires familiarity on behalf of the radiologist with the characteristic but also the unusual imaging findings of the disease.

Key words: acute cholecystitis, imaging, ultrasound, computed tomography.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Singh Ak, Sagar Po. *Gangrenous cholecystitis: prediction with CT imaging*. Abdom Imaging 2005 Mar-Apr; 30(2): 218-21.
2. Alobaidi M, Gupta R, Jafri SZ, Fink-Bennet DM. *Current trends in the imaging evaluation of acute cholecystitis*. Emerg Radiol 2004 Apr; 10 (5): 256-8.
3. Hanbidge AE, Buckler PM, O' Malley ME, Wilson SR. *From the RSNA refresher courses: imaging evaluation for acute pain in the right upper quadrant*. Radiographics 2004 Jul-Aug; 24 (4): 1117-35.
4. Bennett GL, Balthezer EJ. *Ultrasound and CT evaluation of emergent gallbladder pathology*. Radiol Clin North Am 2003 Nov; 41 (6): 1203-16.
5. Ziessman HA. *Acute cholecystitis, biliary obstruction and biliary leakage*. Semin Nucl Med 2003 Oct; 33 (4): 279-96.
6. Kalimi R, Gecelter GR, Caplin D, Brickman M, Tronco GT, Love C, Yao J, Simms HH, Manini CP. *Diagnosis of acute cholecystitis: sensitivity of sonography – cholescintigraphy*. J Am Coll Surg 2001 Dec; 193 (6): 609-13.
7. Hakansson K, Leader P, Ekberg O, Hakansson HO. *MR imaging in clinically suspected acute cholecystitis – a comparison with ultrasonography*. Acta Radiol 2000 Jul; 41 (4): 322-8.
8. Harvey KT, Miller WT Jr. *Acute biliary disease: initial CT and follow-up US versus initial US and follow-up CT*. Radiology 1999 Dec; 213 (3): 831-6.
9. Johnson H Jr, Cooper B. *The value of HIDA scans in the initial evaluation of patients for cholecystitis*. J Natl Med Assoc. 1995 Jan; 87 (1): 27-32.
10. Babb RR. *Acute acalculous cholecystitis. A review*. J Clin Gastroenterol 1992 Oct; 15 (3): 238-41.

Ακτινολογικό Εργαστήριο – Τμήμα Αξονικής Τομογραφίας Γ.Ν.Α «ΚΑΤ»

Θανατηφόρα ενδοκοιλιακή αιμορραγία ως επιπλοκή οξείας παγκρεατίτιδας

Κ. ΦΟΥΦΑ, Π. ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ, Α. ΛΑΡΔΑ, Σ. ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΥ, Λ.Γ. ΦΡΑΓΚΟΠΟΥΛΟΥ, Ν. ΜΑΚΡΗΣ,
Α. ΠΕΤΕΙΝΕΛΛΗ, Β. ΦΙΛΙΠΠΗ, Κ. ΚΟΚΚΙΝΗΣ

Οι συχνότερες αγγειακές επιπλοκές της οξείας παγκρεατίτιδας είναι διαβρώσεις γειτονικών αγγείων (αρτηριών, φλεβών), δημιουργία και ρήξη ψευδοανευρύσματος, θρομβώσεις του συστήματος της πυλαίας, αιμορραγία εντός μιας ψευδοκύστης και ανάπτυξη κιστών.

Παρουσιάζουμε το περιστατικό ενός 62χρονου ασθενή με οξεία παγκρεατίτιδα που αντιμετωπιζόταν συντηρητικά και παρουσίασε αιφνίδια επιδείνωση. Η CT και CTA ανέδειξε την παρουσία εκτεταμένων αιμορραγικών συλλογών και την ενεργό εξαγγείωση σκιαγραφικού από περιπαγκρεατικά αγγεία. Η νεκροτομή επιβεβαίωσε τη διάγνωση και κατέδειξε ως αίτιο της αιμορραγίας τη ρήξη περιπαγκρεατικών φλεβών.

Λέξεις-κλειδιά: οξεία παγκρεατίτιδα, φλεβική αιμορραγία, CT, CTA

Εισαγωγή

Η ενδοκοιλιακή αιμορραγία είναι μία από τις πλέον επικίνδυνες, για τη ζωή του ασθενή, επιπλοκές της παγκρεατίτιδας. Μπορεί να συμβεί στα πλαίσια είτε οξείας είτε χρόνιας παγκρεατίτιδας, με τη δεύτερη να είναι περισσότερο συχνή σε σχέση με την πρώτη.

Παρουσιάζουμε το περιστατικό ενός 62χρονου ασθενή με οξεία παγκρεατίτιδα που επεπλάκη από ενδοκοιλιακή αιμορραγία, οφειλόμενη σε διάβρωση περιπαγκρεατικών φλεβών.

Παρουσίαση περιστατικού

Άνδρας 62 ετών προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών αιτώμενος οξύ άλγος στο επιγαστρικό με αντανάκλαση στη ράχη. Στην κλινική εξέταση διαπιστώθηκε σύσπαση του κοιλιακού τοιχώματος (εικόνα 1) και οξεία κοιλιάς.

Σε επείγουσα βάση πραγματοποιήθηκαν Υπερήχογραφο (U/S) και Ελικοειδής Αξονική Τομογραφία (CT) άνω κοιλίας που δεν ανέδειξαν αξιόλογη παθολογία.

Η αμυλάση του ορού καθώς και των ούρων ήταν αυξημένες οπότε ετέθη η διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας.

Ο ασθενής νοσηλεύτηκε στη χειρουργική κλινική με σταδιακή βελτίωση της κλινικής του κατάστασης και την έβδομη μέρα της νοσηλείας του παρουσίασε αιφνίδια επιδείνωση με δύσπνοια, ταχύπνοια και τελικά οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια.

Υπεβλήθη σε νέα CT θώρακος-άνω κοιλίας (χωρίς ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού λόγω της βαριάς του κατάστασης) όπου διαπιστώθηκαν: διόγκωση και ανομοιογενής απεικόνιση του παγκρέατος, με ασαφопоίηση του λίπους και παρουσία αιμορραγικών συλλογών περιπαγκρεατικά, περιηπατικά, υφηπατι-

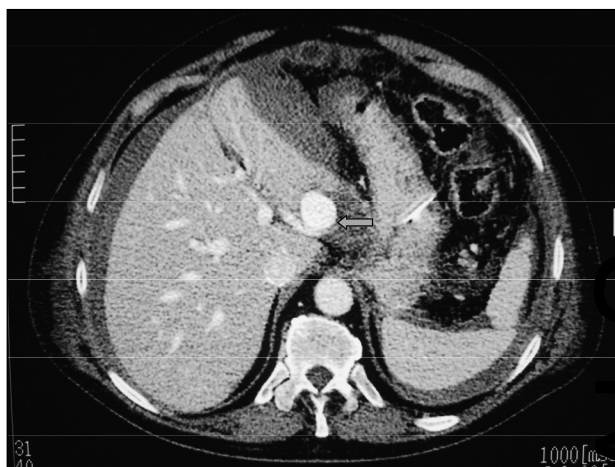
κά, περισπληνικά καθώς και στους παρανεφρικούς χώρους.

Μετά από 48ωρη νοσηλεία του ασθενούς στη μονάδα εντατικής θεραπείας και ενώ η κατάστασή του παρέμενε ασταθής, ζητήθηκε από το εργαστήριό μας τοποθέτηση, υπό CT, παροχέτευσεων των ανωτέρω συλλογών. Στην CT και Αξονική Αγγειογραφία (CTA) κοιλίας (μετά από ενδοφλέβια έγχυση ιωδιούχου σκιαγραφικού), που προηγήθηκε της παροχέτευσης, διαπιστώθηκε η παρουσία μιας περιοχής πλησίον της πύλης του ήπατος, με έντονη ενίσχυση μετά την έγχυση σκιαγραφικού. Η περιοχή αυτή είχε στρογγύλο σχήμα και γραμμοειδή προσεκβολή (Εικ. 1, 4). Λόγω της απουσίας του ευρήματος από την αρχική εξέταση του ασθενή (Εικ. 2) και της εκτεταμένης ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, τέθηκε η υποψία εξαγγείωσης του σκιαγραφικού και ενεργού αιμορραγίας από περιπαγκρεατικά αγγεία. Ακολούθησε παροχέτευση, υπό CT καθοδήγηση, των αιμορραγικών συλλογών για την αποσυμφόρηση της κοιλιακής τάσης (Εικ. 3). Η κατάσταση του ασθενή επιδεινωνόταν σταδιακά και ο ασθενής κατέληξε μετά δύο ημέρες. Στη νεκροτομή που ακολούθησε επιβεβαιώθηκε η διάγνωση της αιμορραγίας και στην έκθεση αναφερόταν ότι αιτία της αιμορραγίας ήταν ρήξη περιπαγκρεατικών φλεβικών κλάδων.

Συζήτηση

Οι συχνότερες αγγειακές επιπλοκές της οξείας παγκρεατίτιδας περιλαμβάνουν διαβρώσεις γειτονικών αγγείων (αρτηριών, φλεβών), δημιουργία και ρήξη ψευδοανευρύσματος, θρομβώσεις του συστήματος της πυλαίας, αιμορραγία εντός μιας ψευδοκύστης και ανάπτυξη κιστών.^{1,3}

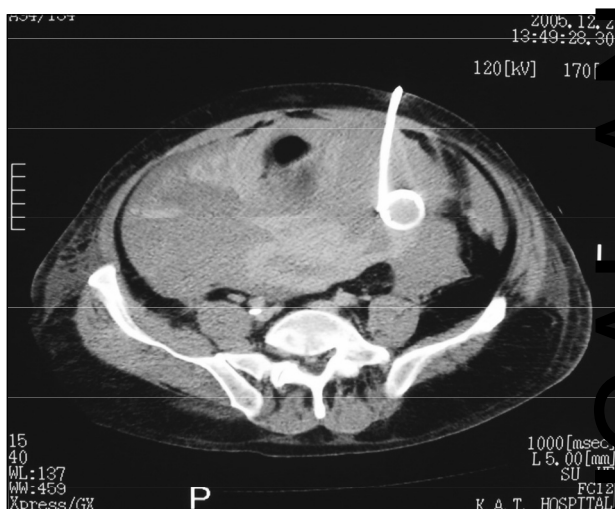
Οι αγγειακές αυτές επιπλοκές είναι συνέπεια



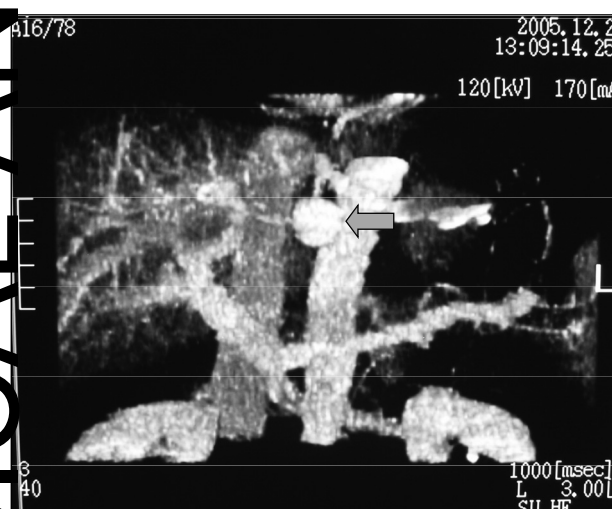
Εικ. 1. CT μετά IV έγχυση σκιαγραφικού: Ανάδειξη της περιοχής της ενεργού αιμορραγίας



Εικ. 2. CT μετά IV έγχυση σκιαγραφικού: Αρνητική



Εικ. 3. Τοποθέτηση παροχευτικού σωλήνα υπό ct καθοδήγηση στις αιμορραγικές συλλογές



Εικ. 4. CTA(3D VRT): Απεικόνιση της εξαγγείωσης

πολλών παραγόντων, κυρίως της απελευθέρωσης παγκρεατικών ενζύμων που έχουν έντονη λυτική δράση στις παρακείμενες αγγειακές δομές, καθιστώντας τις επιρρεπείς σε ρήξη ή ανάπτυξη ψευδοανευρύσματος.^{1,3}

Η ενδοκοιλιακή αιμορραγία μπορεί να συμβεί στα πλαίσια είτε οξείας είτε χρόνιας παγκρεατίτιδας, με πιο συχνή τη δεύτερη. Ως επιπλοκή όμως της οξείας παγκρεατίτιδας συνοδεύεται από χειρότερη πρόγνωση, με συνολική θνητότητα 34%⁴. Η πηγή της αιμορραγίας είναι, κατά σειρά συχνότητας, η σπληνική αρτηρία, η πυλαία φλέβα, ο σπλήνας και περιπαγκρεατικά αγγεία, συχνότερα αρτηρίες και σπανιότερα φλέβες, όπως στο περιστατικό μας⁴. Παρά το γεγονός ότι η Ψηφιακή Αφαιρετική Αγγειογραφία(DSA) αποτελεί τη μέθοδο εκλογής σε περιπτώσεις μαζικής αιμορραγίας από ψευδοανευρύσματα καθώς προσφέρει και δυνατότητα

εμβολισμού, μπορεί να είναι αρνητική στις περιπτώσεις αιμορραγίας από περιπαγκρεατικές φλέβες^{5,6}.

Συνήθως η CT είναι η πρώτη εξέταση που γίνεται. Η παρουσία συλλογής υγρού αυξημένης πυκνότητας σε αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό συνηγορεί υπέρ πρόσφατης αιμορραγίας. Ταχεία έγχυση σκιαγραφικού και απεικόνιση σε αρτηριακή φάση μπορούν να παρέχουν επιπρόσθετες πληροφορίες για το αίτιο της αιμορραγίας^{2,3}. Η CTA είναι μια αξιόπιστη και ακριβής μέθοδος για την ανάδειξη αιμορραγίας από κύριους αγγειακούς κλάδους, αποτελεί δε μια μη επεμβατική μέθοδο, με μικρότερο κίνδυνο επιπλοκών⁸.

Όσον αφορά την αντιμετώπιση αυτών των επιπλοκών, αγγειογραφικός εμβολισμός γίνεται όταν αναγνωρίζεται η πηγή της αιμορραγίας(συνήθως σε ψευδοανευρύσματα) σε σταθερούς ασθενείς ή προσωρινά για τον έλεγχο της αιμορραγίας πριν την εγχείρησή⁹.

Στις υπόλοιπες περιπτώσεις προτιμάται η χειρουργική αντιμετώπιση⁵. Η πρόγνωση στις περιπτώσεις αγγειακών επιπλοκών οξείας παγκρεατίτιδας εξαρτάται σε μεγάλο ποσοστό από την έγκαιρη διάγνωση, καθώς μια πιο επιθετική χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της θνητότητας. Οι νεώτερες μη επεμβατικές απεικονιστικές μέθοδοι (U/S, Duplex U/S, CT, CTA) καθώς και η διαγνωστική και θεραπευτική αγγειογραφία αποτελούν πολύτιμα βοηθήματα προς αυτήν την κατεύθυνση⁷. Παρ' όλα αυτά, η διαγνωστική προσέγγιση αποτελεί πρόκληση ενώ δεν υπάρχουν γενικοί κανόνες αντιμετώπισης των ασθενών που εμφανίζουν φλεβική αιμορραγία από διάβρωση κύριας περιπαγκρεατικής φλέβας ή διάχυτη αιμορραγία και κάθε περίπτωση πρέπει να αντιμετωπίζεται μεμονωμένα, με διάφορες χειρουργικές τεχνικές⁴.

ABSTRACT

Fatal hemorrhage as a complication of acute pancreatitis

K. FOUFA, P. NIKOLOPOULOU, A. LARDA, S. STATHOPOULOU, L.G. FRAGOPOULOU, N. MAKRI, A. PETEINELLI, K. KOKKINIS

The most important vascular complications of acute pancreatitis are vessel rupture (arteries, veins), formation and rupture of pseudoaneurysm, thrombosis, hemorrhagic pseudocysts, varices.

We present the case of a 62-year-old patient with acute pancreatitis who was stabilized with medication. Seven days later, the clinical evolution was rapidly deteriorated. Helical CT and CTA showed hemorrhagic collections and depicted the contrast extravasation from

peripancreatic vessels. Necrotomy confirmed the CT findings and revealed that the source of hemorrhage was ruptured peripancreatic veins.

Key words: acute pancreatitis, venous hemorrhage, CT, CTA

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. EMIL J BALTHAZAR, MD, Complications of acute pancreatitis, clinical and. CT evaluation, Radiol Clin N Am 40 (2002) 1211-1227
2. ELLIOT K. FISHERMAN, MD Professor of Radiology and Oncology, John Hopkins University School of Medicine, Multidetector CT evaluation of acute pancreatitis and its complications
3. ISMAIL H. MALLICK, MARK C, WINSLET J, Vascular complications of pancreatitis, Pancreas (Online) 2004; 5(5):328-337
4. FLAGI G, ANDREN-SANDBERG A, LA PINTA M, POROWSKA B, CARCONI M, Potentially fatal bleeding in acute pancreatitis: pathophysiology, prevention and treatment, Pancreas. 2003 Jan; 26(1):8-14
5. RICHARD M. MENDELSON, JAMES ANDERSON, MARTIN MARSHALL, DUNCANRAMSAY, Vascular complications of pancreatitis, ANZ J. Surg. 2005; 75:1073-1079
6. Non traumatic abdominal emergencies: imaging and intervention in acute pancreatic conditions, Emergency radiology, categorical course ECR 2003, 330-357
7. VUJIC I, Vascular complications of pancreatitis, Radiol Clin North Am. 1989 Jan; 27(1):81-91
8. HYARE H, DESIGAN S, NICHOLL H, GUINEY MJ, BROOKES JA, LEES WR, Multi-section CT angiography compared with digital subtraction angiography in diagnosing major arterial hemorrhage in inflammatory pancreatic disease, Eur J Radiol. 2006 Mar 14;
9. GLENDA ROMERO-URQUAHART, Pancreatitis, Acute, www.e-medicine.com



¹Κέντρο Ακτινοδιαγνωστικών Απεικονίσεων, Γ.Ν.Α. «Γ.Γεννηματάς»

²Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Π.Ν.Α. «Αττικόν»

³ΩΡΛ Κλινική, Π.Γ.Ν. «Θριάσειο»

⁴Ακτινολογικό Εργαστήριο Δυτικού Κτιρίου, Αγγειογράφος, Γ.Ν.Α. «Γ.Γεννηματάς»

Η συμβολή της αγγειογραφίας, της υπολογιστικής τομογραφίας, των υπερήχων και του μαγνητικού συντονισμού στον επανέλεγχο ενδοαυλικού μοσχεύματος ανευρύσματος κοιλιακής αορτής

Α. ΜΗΚΑ¹, Α. ΜΠΑΛΑΝΙΚΑ², Χ. ΜΠΑΛΤΑΣ¹, Β. ΜΠΙΖΙΜΗ¹, Θ. ΣΠΥΡΙΔΟΠΟΥΛΟΣ², Θ. ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ³, Ε. ΚΑΠΝΙΣΗ¹, Ε. ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΣ⁴, Μ. ΤΣΟΥΡΟΥΛΑ¹, Χ. ΔΡΟΣΟΣ¹

Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η μελέτη της συμβολής και η συγκριτική αξιολόγηση της ψηφιακής αγγειογραφίας, της υπολογιστικής τομογραφίας (ελικοειδούς ή πολυτομικής), της απλής και έγχρωμης Doppler υπερηχοτομογραφίας και του μαγνητικού συντονισμού στον επανέλεγχο της βατότητας και των πιθανών επιπλοκών ενδοαυλικού μοσχεύματος ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής.

Εισαγωγή

Η ενδοαυλική τοποθέτηση μοσχεύματος σε ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής είναι πλέον μια διεθνώς αποδεκτή, λιγότερο επεμβατική εναλλακτική μέθοδος αντιμετώπισης, σε σύγκριση με την ανοικτή χειρουργική επέμβαση¹⁻⁷. Η παρουσία εμμένουσας ροής γύρω από το μόσχευμα και εντός του ανευρυσματικού σάκου της κοιλιακής αορτής ονομάζεται διαφυγή^{1,8} και παραμένει η συχνότερη επιπλοκή μετά την τοποθέτησή του. Όταν η διαφυγή παραμένει, προκαλεί προοδευτική κλινική επιδείνωση⁹ που δύνανται να οδηγήσει σε περαιτέρω διάταση και ρήξη του ανευρύσματος^{2,10,11}, κατάσταση που ακολουθείται από υψηλή θνητότητα^{10,12}. Συνεπώς, η πρώιμη ανάδειξη και η αντιμετώπιση της διαφυγής είναι ιδιαίτερα σημαντικές στην παρακολούθηση ασθενών με μόσχευμα κοιλιακής αορτής^{13,14}.

Άλλες λιγότερο συχνές επιπλοκές μετά από ενδοαυλική τοποθέτηση μοσχεύματος κοιλιακής αορτής είναι η απόφραξη τμήματος του μοσχεύματος από έμβολο (όπως σε συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή) που μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε ακρωτηριασμό σκέλους¹⁵, η εμβολή περιφερικών αγγείων, ο τραυματισμός της μηριαίας αρτηρίας, η αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία μηριαίων αγγείων, το τοπικό αιμάτωμα στο σημείο παρακέντησης, τα λεμφικά συρίγγια, η ισχαιμία παχέος εντέρου, η ισχαιμία σπονδυλικών σωμάτων, τα νεφρικά έμφρακτα και επιπλοκές που αφορούν το ίδιο το μόσχευμα και περιλαμβάνουν την μετακίνηση, την παραμόρφωση και την θρόμβωσή του.

Μέθοδοι απεικόνισης

Οι καθιερωμένες απεικονιστικές μέθοδοι της ψηφιακής αγγειογραφίας, της απλής και έγχρωμης Doppler υπερηχοτομογραφίας, του μαγνητικού συ-

ντονισμού και της υπολογιστικής τομογραφίας (ελικοειδούς ή πολυτομικής) χρησιμοποιούνται για τον τακτικό επανέλεγχο αλλά και για την ανάδειξη τόσο των διαφυγών, όσο και των επιπλοκών μετά από την διαδερμική τοποθέτηση μοσχεύματος σε ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής¹⁶.

Αγγειογραφία

Η αποτελεσματικότητα της τοποθέτησης του μοσχεύματος εντός του ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής εκτιμάται άμεσα με την μέθοδο της ψηφιακής αγγειογραφίας στην αίθουσα του Αγγειογράφου. Η χρήση της ψηφιακής αγγειογραφίας κατά την διάρκεια των τακτικών επανελέγχων έχει μειωθεί σημαντικά και δεν παύει να είναι μια επεμβατική μέθοδος, η οποία επιβαρύνει τον ασθενή με ακτινοβολία και έχει περιορισμένη ικανότητα στην ανάδειξη μικρών διαφυγών¹⁷.

Υπολογιστική τομογραφία

Η ευαισθησία της υπολογιστικής τομογραφίας/ΥΤ (ελικοειδούς ή πολυτομικής) στην ανάδειξη διαφυγών ξεπερνά εκείνη της ψηφιακής αγγειογραφίας¹⁸, και έχει αναδειχθεί ως η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος επανελέγχου μετά την ενδοαυλική αποκατάσταση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής ακριβώς λόγω της υψηλής ευαισθησίας της στην ανάδειξη διαφυγών. Ως μέθοδος δεν είναι επεμβατική, έχει μεγάλη διαθεσιμότητα και είναι εύκολα ανεκτή από τους ασθενείς^{17,19-24}. Η ΥΤ με ενδοφλέβια σκιαγραφική ενίσχυση κρίνεται απαραίτητη για την διάκριση του θρόμβου από το ρέον αίμα²⁵, ενώ θεωρείται η αρχική απεικονιστική μέθοδος για την παρακολούθηση της κοιλιακής αορτής μετά από ενδοαυλική τοποθέτηση μοσχεύματος²⁶⁻³⁰. Ως μέθοδος είναι λιγότερο εξαρτώμενη από τον εξεταστή

και έχει καλύτερη επαναληψιμότητα σε σύγκριση με την υπερηχοτομογραφική εξέταση³¹.

Επιπροσθέτως αποτελεί την μέθοδο εκλογής για τον επανέλεγχο μιας και αναδεικνύει επιπλέον συνοδά ευρήματα, που σχετίζονται με την θέση και την σύσταση του μοσχεύματος, τον ανευρυσματικό σάκο και την παρουσία ή μη θρόμβου και αποτιτανώσεων³²⁻³⁵. Επιπλέον η μέθοδος εκτιμά με μεγαλύτερη ακρίβεια την διάμετρο, την έκταση και το μήκος του ανευρύσματος, την τυχόν ισχαιμία του παχέος εντέρου, των σπονδυλικών σωμάτων και τα νεφρικά έμφρακτα, σε σύγκριση με την υπερηχοτομογραφική εξέταση^{36,37}.

Υπερηχοτομογραφία

Η υπερηχοτομογραφία/US είναι μια οικονομική, ελεύθερη ακτινοβολίας, με μεγάλη διαθεσιμότητα, μη επεμβατική μέθοδος, που δεν απαιτεί την ενδοφλέβια έγχυση ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου. Ωστόσο είναι άμεσα εξαρτώμενη από την εμπειρία του εξεταστή, και έχει περιορισμούς που σχετίζονται με το σωματότυπο και την αεροπλήθεια του εντέρου του εξεταζομένου. Επίσης ως μέθοδος έχει χαμηλότερη ειδικότητα και ακρίβεια σε σύγκριση με την ΥΤ^{17,21,23}. Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές³⁸ η ικανότητα της υπερηχοτομογραφίας στην ανάδειξη του σημείου διαφυγής είναι χαμηλή.

Αρκετοί ερευνητές^{2,23,39,40-44} αναφέρουν ότι η ΥΤ και το US χρησιμοποιούνται στον επανέλεγχο μετά ενδοαυλική τοποθέτηση μοσχεύματος ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής. Ωστόσο, η ακρίβεια του US παραμένει υπό συζήτηση. Για την διάγνωση της διαφυγής η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία του US συγκριτικά με την ΥΤ μετά σκιαγραφική ενίσχυση είναι 77%, 90%, 85% και 85% αντιστοίχως³¹.

Η έγχυση κατάλληλου ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου κατά την διάρκεια της υπερηχοτομογραφικής εξέτασης θα μπορούσε πιθανώς να αυξήσει την ευαισθησία της μεθόδου στην ανάδειξη διαφυγής μέχρι ενός επιπέδου εφάμιλλου της ΥΤ^{42,45}, όμως αυτό θα αύξανε το κόστος, αλλά και τον απαιτούμενο χρόνο της εξέτασης³⁶.

Πλεονέκτημα του US είναι η ικανότητά του να ελέγχει την κινητικότητα του τοιχώματος της κοιλιακής αορτής σε πραγματικό χρόνο εξέτασης (real time). Η σφύζουσα κίνηση του τοιχώματος προ και μετά την ενδοαυλική επιδιόρθωση του ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής έχει εκτιμηθεί από τους Malina και συν.⁴⁶, οι οποίοι έχουν δείξει ότι η στεγανοποίηση του ανευρυσματικού σάκου ακολουθείται συνήθως από σημαντική μείωση στη σφυγμικότητα του τοιχώματός του. Σε ασθενείς με διαφυγή, η σφυγμικότητα του τοιχώματος ελέγχεται αυξημένη κατά 50%, ωστόσο η προγνωστική αξία αυτής της παρατήρησης χρήζει περαιτέρω έρευνας⁵⁶.

Σε συνδυασμό με την απλή (χωρίς ενδοφλέβιο σκιαγραφικό μέσο) ΥΤ, το US μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά στον επανέλεγχο εκείνων των ασθενών που έχουν αντένδειξη στην ενδοφλέβια έγχυση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων³¹.

Μαγνητικός συντονισμός

Αν και ο μαγνητικός συντονισμός/MRI θεωρείται ότι έχει μεγαλύτερη ευαισθησία, και ανάλογη ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία με την ΥΤ για την ανάδειξη διαφυγών, η χρήση του περιορίζεται στις περιπτώσεις όπου το υλικό του μοσχεύματος παρουσιάζει χαμηλή μαγνήτιση^{47,48}. Τέλος η περιορισμένη διαθεσιμότητα και το ιδιαίτερα υψηλό κόστος της μεθόδου μειώνουν την ευρύτερη χρήση της για τον καθιερωμένο τακτικό επανέλεγχο μετά ενδοαυλική τοποθέτηση μοσχεύματος κοιλιακής αορτής²².

Ευζήτηση

Για τον τακτικό επανέλεγχο του ενδοαυλικού μοσχεύματος εντός ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής, η υπολογιστική τομογραφία (ελικοειδής ή πολυτομική) παραμένει η μέθοδος εκλογής εξαιτίας της υψηλής ευαισθησίας της στην ανάδειξη ακόμα και μικρών (που δεν αναδεικνύονται με την αγγειογραφία) διαφυγών και άλλων ευρημάτων (που σχετίζονται με την θέση και την σύσταση του μοσχεύματος, τον ανευρυσματικό σάκο και την παρουσία ή απουσία θρόμβου και αποτιτανώσεων), της μη-επεμβατικότητας της μεθόδου, της υψηλής διαθεσιμότητάς της και της καλής ανοχής της από τους ασθενείς.

Εάν ο ασθενής έχει αντένδειξη στην χορήγηση ενδοφλέβιας έγχυσης ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου, τότε η απλή ΥΤ μπορεί να συνδυαστεί με US. Το US παρέχει το αποκλειστικό πλεονέκτημα της εκτίμησης της κινητικότητας και σφυγμικότητας του τοιχώματος της κοιλιακής αορτής. Η ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού μέσου στο US θα μπορούσε να αυξήσει την ευαισθησία της μεθόδου στην ανάδειξη διαφυγής μέχρι ενός επιπέδου εφάμιλλου της ΥΤ, προοπτική εξαιρετικά δελεαστική, αφού έτσι δε θα επιβαρυνόταν ο ασθενής από την ακτινοβολία της ΥΤ.

Τέλος η μέθοδος του μαγνητικού συντονισμού εξακολουθεί να έχει ιδιαίτερα υψηλό κόστος και περιορισμένη εφαρμογή που εξαρτάται τη χαμηλή μαγνήτιση του υλικού του μοσχεύματος.

Συμπέρασμα

Η επιλογή της κατάλληλης απεικονιστικής μεθόδου για τον τακτικό επανέλεγχο ασθενών με ενδοαυλικό μόσχευμα της κοιλιακής αορτής πρέπει να εξατομικεύεται, έτσι ώστε ο ασθενής να υποβάλλεται στις κατάλληλες απεικονιστικές μεθόδους που θα δώσουν τη βέλτιστη πληροφορία σχετικά με την βατότητα του μοσχεύματος, τις πιθανές επιπλοκές και την πορεία της επέμβασης.

ABSTRACT

Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. Value of postoperative follow-up with angiography, CT, US and MRI

A. MIKA, A.P. BALANIKΑ, C.S. BALTAS, V. BIZIMI, T. SPIRIDOPOULOS, A. EKONOMOU, E. KAPNISI, E. THEODOROPOULOS, M. TSOUROULAS, C. DROSOS

Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms is becoming a valuable alternative to open surgery in

selected patients. Imaging plays a major role in the detection of complications of this new treatment.

Although computed tomography is the most commonly used examination for imaging surveillance, magnetic resonance angiography, ultrasonography, and digital subtraction angiography all have a role in endoleak detection and management.

Specially Computed Tomography is recognised as the most sensitive method of detecting leakages. Colour Doppler ultrasonography is a useful method for demonstrating leakages, but its application is limited because the majority of patients with aortic leakages tend to be old and obese. Finally digital subtraction angiography fails in a large number of cases, particularly in the detection of small leakages.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ohki T, Veith FJ, Shaw P, et al. Increasing incidence of midterm and long-term complications after endovascular graft repair of abdominal aortic aneurysms: a note of caution based on a 9-year experience. *Ann Surg* 2001; 234:323-335.
- Parodi JC. Endovascular repair of abdominal aneurysms and other arterial lesions. *J Vasc Surg* 1995;21:549-557.
- Blum U, Voshage G, Lammer J, et al. Endoluminal stent-graft for infrarenal abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 1997; 336:13-20.
- Blum U, Langer M, Spillner G, et al. Abdominal aortic aneurysm: preliminary technical and clinical results with transfemoral placement of endovascular self-expanding stent-grafts. *Radiology* 1996;198:25-31.
- Moore WS, Rutherford RB. Transfemoral endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: results of the North American EVT phase 1 trial. *EVT Investigators. J Vasc Surg* 1996;23:543-553.
- Chuter TAM, Risberg B, Hopkinson BR, et al. Clinical experience with a bifurcated endovascular graft for abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1996;24:655-666.
- Murphy KD, Richter GM, Henry M, Encarnacion CE, Le VA, Palmaz JC. Aortoiliac aneurysms: management with endovascular stent-graft placement. *Radiology* 1996;198:473-480.
- Gorich J, Rilinger N, Sokiranski R, et al. Endoleaks after endovascular repair of aortic aneurysm: are they predictable? -initial results. *Radiology* 2001;218:477-480.
- Ahn SS, Rutherford RB, Johnston KW, et al. Reporting standards for infrarenal endovascular abdominal aortic aneurysm repair. Ad Hoc Committee for Standardized Reporting Practices in Vascular Surgery/International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 1997; 25:405-410.
- White GH, Yu W, May J, et al. Three-year experience with the White-Yu endovascular GAD graft for transluminal repair of aortic and iliac aneurysms. *J Endovasc Surg* 1997; 4:124-136.
- Lumsden AB, Allen RC, Chaikof EL, et al. Delayed rupture of aortic aneurysms following endovascular stent grafting. *Am J Surg* 1995;170:174-178.
- Gilling-Smith GL, Cuypers P, Buth J, Harris PL. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: results of a European multicentre study (abstr). In: *European Society for Vascular Surgery*, 1997;108(P).
- Alla M. Rozenblit, Michael Patlas, Ayala T. Rosenbaum, et al. Detection of Endoleaks after Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm: Value of Unenhanced and Delayed Helical CT Acquisitions. *Radiology* 2003; 227:426-433.
- Faries PL, Cadot H, Agarwal G, et al. Management of endoleak after endovascular aneurysm repair: cuffs, coils, and conversion. *J Vasc Surg* 2003; 37:1155-1161.
- Ulrich Blum, Gotz Voshage, Johannes Lammer et al. Endoluminal stent-grafts for infrarenal abdominal aortic aneurysms. *The New England Journal of Medicine*, Volume 336:13-20, January 2, 1997, Number 1.
- Victoria Chernyak, Alla M. Rozenblit, Michael Patlas, et al. Type II Endoleak after Endoaortic Graft Implantation: Diagnosis with Helical CT Arteriography. *Radiology*, September 1,2006; 240(3):885-893.
- Gorich J, Rilinger N, Sokiranski R, et al. Leakages after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: classification based on findings at CT, angiography, and radiography. *Radiology* 1999;213:767-772.
- Amerding MD, Rubin GD, Beaulieu CF, et al. Aortic aneurysmal disease: assessment of stent-graft treatment-CT versus conventional angiography. *Radiology* 2000; 215:138-146.
- Karch LA, Henretta JP, Hodgson KJ, et al. Algorithm for the diagnosis and treatment of endoleaks. *Am J Surg* 1999; 178:225-231.
- Rozenblit A, Marin ML, Veith FJ, Cynamon J, Wahl SI, Bakal CW. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: value of postoperative follow-up with helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165:1473-1479.
- Veith FJ, Baum RA, Ohki T, et al. Nature and significance of endotension: summary of opinions expressed at an international conference. *J Vasc Surg* 2002; 35:1029-1035.
- Thurnher S, Cejna M. Imaging of aortic stent-grafts and endoleaks. *Radiol Clin North Am* 2002;40:799-833.
- Sato DT, Goff CD, Gregory RT, et al. Endoleak after aortic stent graft repair: diagnosis by color duplex ultrasound versus computer tomography scan. *J Vasc Surg* 1998; 28:657-663.
- Resnikoff M, Darling RC, Chang BB. Fate of excluded abdominal aortic aneurysm sac: long-term follow-up of 831 patients. *J Vasc Surg* 1996; 24:851-855.
- Geoffrey H. White, Weiyun Yu, James May, et al. Endoleak as a complication of endoluminal grafting of abdominal aortic aneurysms: classification, incidence, diagnosis, and management. *J Endovasc Surg* 1997; 4:152-168.
- Moore WS, Vescera CL. Repair of abdominal aortic aneurysm by transfemoral endovascular graft placement. *Ann Surg* 1994; 220:331-341.
- Chuter TA, Wendt G, Hopkinson BR, et al. Transfemoral insertion of a bifurcated endovascular graft after aortic aneurysm repair: the first 22 patients. *Cardiovasc Surg* 1995; 3:121-128.
- May J, White GH, Yu W, Waugh RC, Stephen MS, Harris JP. A prospective study of changes in morphology and dimensions of abdominal aortic aneurysms following endoluminal repair: a preliminary report. *J Endovasc Surg* 1995; 2:343-347.
- Matsamura JS, Pearce WH, McCarthy WJ, Yao JS. Reduction in aortic aneurysm size: early results after endovascular graft placement-EVT Investigators. *J Vasc Surg* 1997; 25:113-123.
- Dorffner R, Thurnher S, Youssefzadeh S, et al. Spiral CT angiography in the assessment of abdominal aortic aneurysms after stent grafting: value of maximum intensity projections. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21:472-477.
- Jafar Golzarian, Salvatore Murgo, Luc Dussaussois, et al. Evaluation of Abdominal Aortic Aneurysm After Endoluminal Treatment: Comparison of Color Doppler Sonography with Biphasic Helical CT. *Am J Roentgenol*, March 2002; 178:623-628.
- Rozenblit A, Marin ML, Veith FJ, Cynamon J, Wahl SI, Bakal CW. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: value of postoperative follow-up with helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165:1473-1479.
- Golzarian J, Dussaussois L, Abada HT, et al. Helical CT of aorta after endoluminal stent-graft therapy: value of biphasic acquisition. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:329-331.
- Tillich M, Haussegger KA, Tiesenhausen K, Tauss J, Groell R, Szolar D. Helical CT angiography of stent-grafts in abdominal aortic aneurysms: morphological changes and complications. *Radio Graphics* 1999; 19:1573-1583.
- Rajiv Sawhney, Robert K. Kerlan, Susan D. Wall, et al. Analysis of Initial CT Findings after Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *Radiology* 2001;220:157-160.
- Ellis M, Powell JT, et al. The limitation of ultrasound in surveillance of small abdominal aortic aneurysms. In: *Greenhalgh RM*,

- Mannick JA, eds. The cause and management of aneurysms. London: Saunders, 1990:117-121.
37. Harris P, Brennan J, Martin J, et al. Longitudinal aneurysm shrinkage following endovascular aortic aneurysm repair: a source of intermediate and late complications. *J Vasc Surg* 1999; 6:11-16.
 38. Zannetti S, De Rango P, Parente B, et al. Role of duplex scan in endoleak detection after endoluminal abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 27:531-535.
 39. Uflacker R, Robinson JG, Brothers TE, Pereira AH, Sanvitto PC. Abdominal aortic aneurysm treatment: preliminary results with the Talent stent-graft system. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:51-60.
 40. Matsamura JS, Moore WS. Clinical consequences of periprosthetic leak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1998; 27:606-613.
 41. Marin ML, Veith FJ, Cynamon J, et al. Initial experience with transluminally placed endovascular grafts for the treatment of complex vascular lesions. *Ann Surg* 1995; 222:449-469.
 42. Heilberger P, Schumn C, Ritter W, Weber S, Raithel D. Postoperative color flow duplex scanning in aortic endografting. *J Endovasc Surg* 1997; 4:262-271.
 43. Thompson MM, Boyle JR, Hartshorn T, et al. Comparison of computed tomography and duplex imaging in assessing aortic morphology following endovascular aneurysmal repair. *Br J Surg* 1998;85:346-350.
 44. Wolf YG, Johnson BL, Hill BB, Rubin GD, Fogarty TJ, Zarins CK. Duplex ultrasound scanning versus computed tomographic angiography for postoperative evaluation of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2000; 32:1142-1148.
 45. McWilliams RG, Martin J, White D, et al. Use of contrast-enhanced ultrasound in follow-up after endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10:1107-1114.
 46. Malina M, Lanne T, Ivancef K, Lindblad B, Brunkwall J. Reduced pulsatile wall motion of abdominal aortic aneurysms after endovascular repair. *J Vasc Surg* 1998; 27:624-631.
 47. Insko EK, Kulzer LM, Fairman RM, et al. MR Imaging for the detection of endoleaks in recipients of abdominal aortic stent-grafts with low magnetic susceptibility. *Acad Radiol* 2003; 10:509-513.
 48. Haulon S, Lions C, McFadden EP, et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging after endovascular treatment of infrarenal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22:62-69.

□

¹ Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

² Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΠΓΝ Αττικών

³ Εργαστήριο Ιστολογίας Εμβρυολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

⁴ Ε' Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ Ευαγγελισμός

⁵ Τμήμα Επιδημιολογίας, Σχολή Δημόσιας Υγείας Harvard, Βοστόνη, ΗΠΑ

Λεπτίνη, Παχυσαρκία και Καρκινογένεση

ΣΠΥΡΙΔΟΠΟΥΛΟΣ Ν. ΘΕΜΙΣΤΟΚΛΗΣ^{1,2}, ΣΟΥΛΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ³, ΚΑΖΙΑΝΗ ΚΑΤΕΡΙΝΑ⁴, ΠΕΤΡΙΔΟΥ Θ. ΕΛΕΝΗ^{1,5}

Η παχυσαρκία αποτελεί τεκμηριωμένα ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την καρκινογένεση. Η λεπτίνη, μια ορμόνη του λιπώδους ιστού, εκτός από τις νευροενδοκρινικές λειτουργίες της, μπορεί να δράσει ως μιτογόνο και αγγειογενετικός παράγοντας. Μελέτες σε κυτταρικές σειρές και πειραματικά μοντέλα έχουν αναδείξει τη δυνατότητα της λεπτίνης να διεγείρει την κυτταρική αύξηση, μεταλλάξεις ή αντοχή σε φαρμακευτικές ουσίες. Η ορμόνη, σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα, εμπλέκεται στην παθογένεια του καρκίνου του μαστού και του παχέος εντέρου, ενώ για τους υπόλοιπους τύπους τα αποτελέσματα είναι είτε ασαφή ή μη καταληκτικά. Αναμένεται ότι μελλοντικές μελέτες με κατάλληλο σχεδιασμό να ταυτοποιήσουν τους μοριακούς μηχανισμούς με τους οποίους η λεπτίνη ενδέχεται να συμμετέχει στον καρκίνο του μαστού και του παχέος εντέρου, καθώς και να αναδείξουν τον πιθανό ρόλο της σε άλλες νεοπλασίες.

Λέξεις κλειδιά: Λεπτίνη, παχυσαρκία, καρκινογένεση

1. Λεπτίνη

1.1. Εισαγωγικά στοιχεία

Η λεπτίνη (leptin) είναι μια μη γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη που παράγεται κυρίως από τα λιποκύτταρα και μεταφέρει «σήμα» στον υποθάλαμο, σχετικά με την υπερπλήρωση των αποθηκών ενέργειας του σώματος.¹ Η ετυμολογία του αγγλικού όρου «leptin» προέρχεται από την ελληνική λέξη «λεπτός» και αναφέρεται στη δράση του μορίου έναντι της παχυσαρκίας, η οποία θεωρήθηκε ως η πρωταρχική φυσιολογική λειτουργία του μορίου. Η ανακάλυψή της το 1994 δημιούργησε μια καινούργια διάσταση για τον ρόλο των παραγόντων που προέρχονται από τα λιποκύτταρα στην κεντρική ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας.² Η λεπτίνη, παράλληλα με το ρόλο της στην ομοίωση του οργανισμού, έχει επιπρόσθετες δράσεις που ασκούνται στην περιφέρεια, όπως η αγγειογένεση, η αιμοποίηση, ο μεταβολισμός των λιπιδίων και των υδατανθράκων, καθώς και επιμέρους δράσεις που αφορούν το αναπαραγωγικό, το καρδιαγγειακό και το ανοσολογικό σύστημα.³

Οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης στην κυκλοφορία σχετίζονται με τη συνολική ποσότητα του σωματικού λίπους. Παρότι ο λευκός λιπώδης ιστός αποτελεί την κύρια πηγή παραγωγής της λεπτίνης, έχει διαπιστωθεί ότι ο πλακούντας, ο γαστρικός βλεννογόνο, ο μυελός των οστών, το επιθήλιο του μαστικού αδένος, οι ωοθήκες, οι σκελετικοί μύες, η υπόφυση, ο υποθάλαμος και τα οστά μπορούν να παράγουν μικρές ποσότητες της ορμόνης.⁴

1.2. Λεπτίνη και παχυσαρκία

Η λεπτίνη είχε θεωρηθεί ότι δρούσε ως προσαγωγό σήμα στον εγκέφαλο για την καταστολή της πρόσληψης τροφής και την αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας. Αυτή η θεώρηση βασίστηκε στην παρατήρηση ότι τα παχύσαρκα- με ανεπάρκεια λεπτίνης- πειραματόζωα (ob / ob ποντίκια), ανέπτυσαν υπερφαγία και θανατηφόρο παχυσαρκία, που αντιστρέφονταν μετά από την εξωγενή χορήγηση της ορμόνης, γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη ενός ανατροφοδοτικού βρόχου από τον λιπώδη ιστό στον εγκέφαλο. Στη συνέχεια, όμως, παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα του mRNA και της πρωτεΐνης της λεπτίνης ήταν αυξημένα σε σημαντικό βαθμό σε παχύσαρκα ποντίκια (εκτός από τα ob / ob) και παρόλα αυτά, η αύξηση της λεπτίνης δεν ήταν ικανή να καταστείλλει την πρόσληψη τροφής και βάρους. Παρόμοια, η επαγόμενη από τη διατροφή παχυσαρκία στον άνθρωπο συνδέεται με αυξημένα επίπεδα λεπτίνης και μειωμένη ευαισθησία στην υποκατάσταση με λεπτίνη. Κατά αντιστοιχία προς την υπερινσουλιναμία και την ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη, υποτέθηκε ότι η υπερλεπτιναμία είναι ενδεικτική της «ανθεκτικότητας στη λεπτίνη».⁵ Ο μηχανισμός ανθεκτικότητας στη λεπτίνη δεν έχει τεκμηριωθεί, αλλά ενδέχεται να προκύπτει λόγω διαταραχής στην οδό της μεταγωγής του σήματος της λεπτίνης ή στην μεταφορά της κατά μήκος του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.⁶ Η μείωση της ευαισθησίας στη λεπτίνη σε ηλικιωμένα πειραματόζωα ή σε όσα έχουν διατροφική παχυσαρκία, προδιαθέτει στην άθροιση λιπιδίων σε μη

λιπώδεις ιστούς, μια κατάσταση που είναι γνωστή ως «στεάτωση», η οποία χαρακτηρίζεται από υπερβολική άθροιση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, στα β – κύτταρα του παγκρέατος, στο μυοκάρδιο και στους σκελετικούς μυς, οδηγώντας σε «λιποτοξική» ανεπάρκεια ινσουλίνης, σακχαρώδη διαβήτη και βλάβες του μυοκαρδίου και άλλων οργάνων, χαρακτηριστικά της γήρανσης και της παχυσαρκίας.⁵

Με βάση τις ομοιότητες που παρατηρούνταν μεταξύ των ποντικών με ανεπάρκεια της λεπτίνης και αυτών που βρίσκονταν προηγουμένως σε κατάσταση νηστείας, κοινά χαρακτηριστικά όπως είναι η υπερφαγία, η μείωση της κατανάλωσης ενέργειας, των θυρεοειδικών, αναπαραγωγικών και αυξητικών ορμονών και η ανοσοκαταστολή, υποτέθηκε ότι η λεπτίνη λειτουργούσε πρωτίστως ως μια «ορμόνη πείνας».⁷ Ο έλεγχος της υπόθεσης αυτής έγινε αρχικά σε ποντίκια, στα οποία η θεραπεία υποκατάστασης της λεπτίνης, εμπόδισε τις αλλαγές που επάγονται από τη νηστεία στην νευρο-ενδοκρινική, μεταβολική και ανοσολογική λειτουργία. Μεταγενέστερες μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η συγγενής ανεπάρκεια λεπτίνης, η λιποδυστροφία και ο θερμιδικός περιορισμός στους ανθρώπους, έχουν ως αποτέλεσμα υπογοναδισμό και μείωση των θυρεοειδικών ορμονών, που μπορούν να αντιστραφούν με θεραπεία υποκατάστασης λεπτίνης. Επιπλέον, η θεραπεία υποκατάστασης της λεπτίνης εμποδίζει τη μείωση της κατανάλωσης ενέργειας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια μείωση βάρους και αντιστρέφει τη στεάτωση, την αντίσταση στην ινσουλίνη, το σακχαρώδη διαβήτη, την υπερλιπιδαιμία και τον υποθαλαμική αιτιολογίας υπογοναδισμό στη λιποδυστροφία, ενισχύοντας τη σημασία της έλλειψης / ανεπάρκειας λεπτίνης στη ρύθμιση του μεταβολισμού. Η ανεπάρκεια λεπτίνης σχετίζεται με αύξηση των νευροπεπτιδίων NPY, AgRP, MCH και των ορεξινών στον υποθάλαμο και με μειωμένα επίπεδα του POMC (προ-οπιομελανοκορτίνη) και του CART (Cocaine and amphetamine regulated transcript). Η έκφραση της ορμόνης απελευθερώσεως της θυροτροπίνης και της κορτικοεκλυτίνης μειώνεται στον παρακοιλιακό πυρήνα. Αυτές οι αλλαγές αντιστρέφονται από την περιφερική και ιδιαίτερα από την απευθείας στο ΚΝΣ έγχυση λεπτίνης.⁷

2. Λεπτίνη και Καρκινογένεση

2.1. Καρκίνος μαστού

Πολλές μελέτες συνηγορούν ότι η παχυσαρκία, όπως αυτή εκφράζεται μέσω του δείκτη BMI, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.⁸⁻¹¹ Επιπλέον, φαίνεται ότι η μετεμμηνοπαυσιακή παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου του μαστού, αλλά όχι με την επίπτωση των αρνητικών σε υποδοχείς ER/PR όγκων.¹²⁻¹⁴ Αντίστοιχα, οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ER- θετικούς όγκους μαστού και κεντρικού τύπου παχυσαρκία έχουν δυσμενέστερη πρόγνωση σε σύγκριση με αντίστοιχες ασθενείς με ER- αρνητικούς όγκους.¹⁵ Σύμφωνα με πειραματικά μοντέλα, η παχυσαρκία ενισχύει τη νεοπλασματική δυναμική των ERα-θετικών αλλά όχι των ERα- αρνητικών καρκινικών κυττάρων μαστού.¹⁶ Ο

μηχανισμός του ορμονοεξαρτώμενου και επαγόμενου από την παχυσαρκία καρκινογενετικού μηχανισμού στο μαστό δεν έχει αποσαφηνιστεί, αλλά στους πιθανούς παράγοντες που ενδέχεται να μετέχουν συμπεριλαμβάνονται η αυξημένη έκθεση των επιθηλιακών κυττάρων του μαζικού αδένου στα οιστρογόνα (που παράγονται τοπικά από το λιπώδη ιστό) και την προς τα κάτω ρύθμιση της σφαιρίνης που συνδέεται με τις φυλετικές ορμόνες (που παρατηρείται σε γυναίκες με κεντρική παχυσαρκία).¹⁷

Η επίδραση της παχυσαρκίας στον καρκίνο του μαστού στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες παραμένει υπό διερεύνηση, καθώς τα αποτελέσματα των σχετικών μελετών είναι αντιφατικά. Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η παχυσαρκία (όπως εκτιμάται με το BMI) μπορεί να έχει προστατευτικό ρόλο για την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού, ενώ άλλες μελέτες δείχνουν ότι η κεντρικού τύπου παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο.¹⁸⁻²¹

Παρότι υπάρχει αναμφισβήτητη σύνδεση της παχυσαρκίας και συγκεκριμένων τύπων καρκίνου του μαστού, καθώς και συσσωρευμένα in vitro δεδομένα που υποστηρίζουν το ρόλο της λεπτίνης στην ανάπτυξη της νόσου, η συσχέτιση της ορμόνης με τον κίνδυνο για καρκίνο μαστού δεν έχει ξεκαθαριστεί. Αν και ορισμένες μελέτες έχουν βρει ότι η λεπτίνη σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού, ανεξάρτητα από την αναπαραγωγική φάση της γυναίκας,^{22,23} άλλες υποστηρίζουν την ύπαρξη αρνητικής συσχέτισης τους στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες,²⁴ ενώ άλλοι ερευνητές έχουν περιγράψει ότι τα επίπεδα της κυκλοφορούσας λεπτίνης δεν σχετίζονται με τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού.²⁵⁻²⁷

Τα αντιφατικά στοιχεία των μελετών μπορεί να οφείλονται, τουλάχιστον εν μέρει, σε διαφορές στις μεθόδους υπολογισμού της ορμόνης ή σε διαφορές στη διαδικασία αιμοληψίας, επεξεργασίας και συντήρησης των δειγμάτων του αίματος. Επιπλέον, είναι πιθανό να επάγεται η καρκινογένεση στο μαστό από την τοπική παρά τη συστηματική αύξηση της συγκέντρωσης της ορμόνης. Ενδεικτικά, σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι υπήρχε υπερέκφραση της λεπτίνης και των υποδοχέων της σε χειρουργικό παρασκεύασμα καρκίνου μαστού σε σύγκριση με τον γειτονικό επιθηλιακό υγιή ιστό, ενώ παράλληλα, βρέθηκε αυξημένη επίπτωση μετάστασης της νόσου σε ασθενείς με αυξημένη έκφραση των υποδοχέων ObRl συγκριτικά με ασθενείς με αρνητικό σε υποδοχείς ObR καρκίνο μαστού.²⁸

2.2. Καρκίνος παχέος εντέρου

Η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου (ΠΕ) και στα δύο φύλα, ιδιαίτερα στα άρρενα άτομα, χωρίς ωστόσο να έχει εξηγηθεί επαρκώς η φυλετική διαφοροποίηση. Έχει ωστόσο υποστηριχτεί ότι η κεντρική παχυσαρκία, που είναι πιο συχνή στους άνδρες, αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα για τον καρκίνο του ΠΕ, συγκριτικά με την παχυσαρκία περιφερικού τύπου.²⁹⁻³¹ Εντούτοις, η συσχέτιση ανάμεσα

στο δείκτη WHR και τον καρκίνο του ΠΕ σε θήλεα άτομα ήταν πιο ισχυρή συγκριτικά με τη συσχέτιση του δείκτη BMI και της νόσου, γεγονός που υποδηλώνει ότι η διαφοροποίηση στα δύο φύλα δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στον τρόπο κατανομής του λίπους.^{32,33} Επιπλέον, η παχυσαρκία ενδέχεται να παίζει προστατευτικό ρόλο στις γυναίκες, αναφορικά με τον καρκίνο του ΠΕ, καθώς υπάρχουν επαρκή δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα έχει προστατευτικό ρόλο για την ανάπτυξη της νόσου.^{29,34}

Οι μελέτες σχετικά με τα επίπεδα της λεπτίνης και του κινδύνου για τον καρκίνο του παχέος εντέρου δεν είναι καταληκτικά. Οι Stattin και συνεργάτες παρατήρησαν ότι τα αυξημένα επίπεδα της λεπτίνης σχετίζονται με διπλάσιο κίνδυνο για την ανάπτυξη της νόσου στα άρρενα, αλλά όχι στα θήλεα άτομα.³⁵ Αντίθετα, σε άλλη μελέτη τύπου ασθενών-μαρτύρων δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα επίπεδα της ορμόνης.²² Αναφορικά με τη διατροφή, τα επίπεδα της λεπτίνης αυξάνονται σε δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος, οι οποίες έχουν θεωρηθεί ότι διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του ΠΕ³⁶⁻³⁸, ενώ αντίθετα, οι δίαιτα πλούσιες σε φυτικές ίνες μειώνουν τα επίπεδα της λεπτίνης και τον αντίστοιχο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου.^{39,40} Σε πειραματικά μοντέλα έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη θετικής συσχέτισης ανάμεσα στο διαιτητικό λίπος, τη λεπτίνη και τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων του ΠΕ.^{41,42} Συνολικά, φαίνεται ότι τα τα αυξημένα επίπεδα της λεπτίνης έχουν σημαντικό ρόλο στον πιθανό παθογενετικό μηχανισμό του καρκίνου του ΠΕ, που σχετίζεται με δίαιτα πλούσια σε λίπος.

2.3. Καρκίνος προστάτη

Τα δεδομένα σχετικά με τον καρκίνο του προστάτη και την παχυσαρκία είναι αντιφατικά. Έχει αναφερθεί ότι ο αυξημένος δείκτης BMI κατά την ενήλικη ζωή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη της νόσου, αν και το εύρημα αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί από άλλες μελέτες, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί μερικώς στη διαφορετική μεθοδολογία και ανάλυσή τους.⁴³⁻⁴⁵

Εξίσου αντιφατικά είναι τα αποτελέσματα αναφορικά με τη συσχέτιση της λεπτίνης με τον καρκίνο του προστάτη. Έχει αναφερθεί ότι η λεπτίνη έχει θετική συσχέτιση με τον καρκίνο του προστάτη και ότι ο κίνδυνος αυξάνεται με την αύξηση του δείκτη WHR.^{46,47} Η αλληλεπίδραση της λεπτίνης με ορμονικούς παράγοντες που σχετίζονται με την κεντρική παχυσαρκία, όπως οι φυλετικές ορμόνες, η ινσουλίνη και το σύστημα των σωματομεδινών IGF, ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο για την ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη.⁴⁸ Αντίθετα, άλλες μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα της λεπτίνης δεν σχετίζονται με τον καρκίνο του προστάτη.^{49,50}

2.4. Καρκίνος ενδομητρίου

Η παχυσαρκία σχετίζεται ισχυρά με τον καρκίνο του ενδομητρίου, καθώς έχει διαπιστωθεί γραμμική αύξηση ανάμεσα στον κίνδυνο για την ανάπτυξη της νόσου και τον δείκτη BMI ή/ και τη μεταβολή του

σωματικού βάρους.^{29,51,52} Η υπεροιστρογοναιμία έχει θεωρηθεί ως ο κύριος παράγοντας που εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου, ενώ επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρόνια υπερινσουλιναίμία, που σχετίζεται με την παχυσαρκία, αυξάνει τον κίνδυνο για τον καρκίνο του ενδομητρίου.⁵³ Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η λεπτίνη σχετίζεται με την παθογένεια του καρκίνου του ενδομητρίου δεν έχει αποσαφηνιστεί, αν και ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει η λεπτίνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου.⁵⁴

2.5. Καρκίνος ωοθηκών

Ο δείκτης BMI εμφανίζει ασθενή θετική συσχέτιση με τον καρκίνο των ωοθηκών, ενώ επιπρόσθετα, η αύξηση του δείκτη WHR σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για τη νόσο.⁵⁵⁻⁵⁷ Η αύξηση του BMI στην πρώιμη ενήλικη ζωή αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο ωοθηκών στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.^{58,59} Η συσχέτιση της λεπτίνης και του καρκίνου των ωοθηκών δεν έχει μελετηθεί σε μεγάλες πληθυσμούς για την εξαγωγή τεκμηριωμένων συμπερασμάτων.

2.6. Καρκίνος παγκρέατος

Πρόσφατες μελέτες έχουν υποστηρίξει ότι η παχυσαρκία ενδέχεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του παγκρέατος^{60,62}, αν και το συγκεκριμένο εύρημα δεν έχει επιβεβαιωθεί από άλλες μελέτες.^{63,64} Τα επίπεδα της λεπτίνης είναι αυξημένα σε ασθενείς με ινσουλινώματα, επανέρχονται όμως στις φυσιολογικές τιμές μετά τη χειρουργική εξαίρεση του όγκου.⁶⁵ Σε ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος που εμφανίζουν απώλεια βάρους λόγω της νόσου, τα ελαττωμένα επίπεδα της λεπτίνης σχετίζονται με την ανάπτυξη αντοχής στην ινσουλίνη, ενώ οι υψηλές συγκεντρώσεις της λεπτίνης δεν φαίνεται ότι επιδρούν στην καχεξία που παρατηρείται στους συγκεκριμένους ασθενείς.^{66,67}

2.7. Καρκίνος πνεύμονα

Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα φαίνεται ότι έχει αρνητική συσχέτιση με το δείκτη BMI, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί, τουλάχιστον εν μέρει, στη συγχυτική δράση του καπνίσματος, δεδομένου ότι το κάπνισμα έχει αρνητική συσχέτιση με το BMI.^{29,68} Εξάλλου, σε πληθυσμό μη καπνιστών δεν έχει ανευρεθεί συσχέτιση ανάμεσα στο δείκτη BMI και τον κίνδυνο καρκίνου πνεύμονα.⁵¹ Η επίδραση της κυκλοφορούσας λεπτίνης στην ανάπτυξη του καρκίνου του πνεύμονα δεν έχει μελετηθεί διεξοδικά, αν και έχει αναφερθεί ότι η λεπτίνη παίζει ρυθμιστικό ρόλο στην ανορεξία και την καχεξία που χαρακτηρίζει τους συγκεκριμένους ασθενείς.⁶⁹

ABSTRACT

Leptin, Obesity and Carcinogenesis

SPYRIDOPOULOS N. THEMISTOKLIS, SOULIS GEORGIOS, KAZIANI KATERINA, PETRIDOU TH. ELENI

Obesity is a significant risk factor for carcinogenesis. Leptin, along with its neuro-endocrine functions,

it has also mutogenic and angiogenetic actions. Leptin can stimulate cell growth, mutations or drug resistance, as observed in studies on cell lines and experimental models. According to the existent information, leptin is involved in the pathogenesis of breast and colon cancer, whereas in other types of malignancies the results are contradictory. Further studies focused on leptin-related molecular pathways involved in the breast and colon carcinogenesis are warranted. The potential role or/and causative association of leptin with other types of cancer remains to be elucidated.

Key words: Leptin, Obesity, Carcinogenesis

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Frühbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol* 1998;18:399-419.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432.
- Sweeney G. Leptin signalling. *Cell Signal* 2002;14:655-663.
- Frühbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J* 2006;393:7-20.
- Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Physiol Behav* 2004;81:223-41.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004;89:2548-56.
- Ahima RS, Qi Y, Singhal NS, Jackson MB, Scherer PE. Brain adipocytokine action and metabolic regulation. *Diabetes* 2006;55(Suppl 2):S145-54.
- Cleary MP, Maihle NJ. The role of body mass index in the relative risk of developing premenopausal versus postmenopausal breast cancer. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;216:28-43.
- Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002;20:1128-1143.
- Rose DP, Gilhooly EM, Nixon DW. Adverse effects of obesity on breast cancer prognosis, and the biological actions of leptin (review). *Int J Oncol* 2002;21:1285-1292.
- Stephenson GD, Rose DP. Breast cancer and obesity: An update. *Nutr Cancer* 2003; 45:1-16.
- Potter JD, Cerhan JR, Sellers TA, McGovern PG, Drinkard C, Kushi LR, Folsom AR. Progesterone and estrogen receptors and mammary neoplasia in the Iowa Women's Health Study: How many kinds of breast cancer are there? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4:319-326.
- Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A, Carpenter CL, Bernstein L. Body size, physical activity, and breast cancer hormone receptor status: Results from two case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:681-687.
- Huang WY, Newman B, Millikan RC, Schell MJ, Hulka BS, Moorman PG. Hormone-related factors and risk of breast cancer in relation to estrogen receptor and progesterone receptor status. *Am J Epidemiol* 2000; 151:703-714.
- Borugian MJ, Sheps SB, Kim-Sing C, Olivotto IA, Van Patten C, Dunn BP, Coldman AJ, Potter JD, Gallagher RP, Hislop TG. Waist-to-hip ratio and breast cancer mortality. *Am J Epidemiol* 2003 ; 158:963-968.
- Cleary MP, Grande JP, Juneja SC, Maihle NJ. Diet-induced obesity and mammary tumor development in MMTV-neu female mice. *Nutr Cancer* 2004; 50: 174-180.
- Soler JT, Folsom AR, Kaye SA, Prineas RJ. Associations of abdominal adiposity, fasting insulin, sex hormone binding globulin, and estrone with lipids and lipoproteins in post-menopausal women. *Atherosclerosis* 1989; 79: 21-27.
- London SJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE. Prospective study of relative weight, height, and risk of breast cancer. *JAMA* 1989; 262(20):2853-2858.
- Vatten LJ, Kvinnsland S. Prospective study of height, body mass index and risk of breast cancer. *Acta Oncol* 1992; 31:195-200.
- Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997; 278:1407-1411.
- Harvie M, Hooper L, Howell AH. Central obesity and breast cancer risk: A systematic review. *Obes Rev* 2003;4:157-173.
- Tessitore L, Vizio B, Jenkins O, De Stefano I, Ritossa C, Argiles JM, Benedetto C, Mussa A. Leptin expression in colorectal and breast cancer patients. *Int J Mol Med* 2000; 5:421-426.
- Han C, Zhang HT, Du L, Liu X, Jing J, Zhao X, Yang X, Tian B. Serum levels of leptin, insulin, and lipids in relation to breast cancer in China. *Endocrine* 2005; 26:19-24.
- Petridou E, Papadiamantis Y, Markopoulos C, Spanos E, Dessypris N, Trichopoulos D. Leptin and insulin growth factor I in relation to breast cancer (Greece). *Cancer Causes Control* 2000; 11:383-388.
- Mantzoros CS, Bolhke K, Moschos S, Cramer DW. Leptin in relation to carcinoma in situ of the breast: A study of pre-menopausal cases and controls. *Int J Cancer* 1999; 80:523-526.
- Sauter ER, Garofalo C, Hewett J, Hewett JE, Morelli C, Surmacz E. Leptin expression in breast nipple aspirate fluid (NAF) and serum is influenced by body mass index (BMI) but not by the presence of breast cancer. *Horm Metab Res* 2004; 36:336-340.
- Stattin P, Soderberg S, Biessy C, Lenner P, Hallmans G, Kaaks R, Olsson T. Plasma leptin and breast cancer risk: A prospective study in northern Sweden. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86:191-196.
- Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:4325- 4331.
- Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer. *Oncogene* 2004; 23:6365-6378.
- Terry P, Giovannucci E, Bergkvist L, Holmberg L, Wolk A. Body weight and colorectal cancer risk in a cohort of Swedish women: relation varies by age and cancer site. *Br J Cancer* 2001; 85:346-349.
- Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Obesity and colorectal cancer risk in women. *Gut* 2002; 51:191-194.
- Caan BJ, Coates AO, Slattery ML, Potter JD, Quesenberry CP, Jr., Edwards SM. Body size and the risk of colon cancer in a large case-control study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:178-184.
- Giacosa A, Franceschi S, La Vecchia C, Favero A, Andreatta R. Energy intake, overweight, physical exercise and colorectal cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 1999; 8(Suppl 1):S53-S60.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-333.
- Stattin P, Palmqvist R, Soderberg S, Biessy C, Ardnor B, Hallmans G, Kaaks R, Olsson T. Plasma leptin and colorectal risk: A prospective study in Northern Sweden. *Oncol Rep* 2003; 10:2015-2021.
- Lin X, Chavez MR, Bruch RC, Kilroy GE, Simmons LA, Lin L, Braymer HD, Bray GA, York DA. The effects of a high fat diet on leptin mRNA, serum leptin and the response to leptin are not altered in a rat strain susceptible to high fat diet-induced obesity. *J Nutr* 1998; 128:1606-1613.
- Bahceci M, Tuzcu A, Akkus M, Yaldiz M, Ozbay A. The effect of high-fat diet on the development of obesity and serum leptin level in rats. *Eat Weight Disord* 1999; 4:128-132.
- Baile CA, Della-Fera MA, Martin RJ. Regulation of metabolism and body fat mass by leptin. *Annu Rev Nutr* 2000; 20:105-127.
- Alberts DS, Einspahr J, Rees-McGee S, Ramanujam P, Buller MK, Clark L, Ritenbaugh C, Atwood J, Pethigal P, Earnest D. Effects of dietary wheat bran fiber on rectal epithelial cell proliferation in patients with resection for colorectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:1280-1285.
- Agus MS, Swain JF, Larson CL, Eckert EA, Ludwig DS. Dietary

- composition and physiologic adaptations to energy restriction. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:901-907.
41. Hardwick JC, Van Den Brink GR, Offerhaus GJ, Van Deventer SJ, Peppelenbosch MP. Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2001; 121:79-90.
 42. Liu Z, Uesaka T, Watanabe H, Kato N. High fat diet enhances colonic cell proliferation and carcinogenesis in rats by elevating serum leptin. *Int J Oncol* 2001; 19:1009-1014.
 43. Freedland SJ, Aronson WJ. Obesity and prostate cancer. *Urology* 2005; 65: 433-439.
 44. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Leitzmann M, Wu K, Stampfer MJ, Willett WC. Body mass index and risk of prostate cancer in U.S. health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1240-1244.
 45. Porter MP, Stanford JL. Obesity and the risk of prostate cancer. *Prostate* 2005; 62:316-321.
 46. Stattin P, Soderberg S, Hallmans G, Bylund A, Kaaks R, Stenman UH, Bergh A, Olsson T. Leptin is associated with increased prostate cancer risk: A nested case-referent study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1341-1345.
 47. Saglam K, Aydur E, Yilmaz M, Goktas S. Leptin influences cellular differentiation and progression in prostate cancer. *J Urol* 2002; 169:1308-1311.
 48. Hsing AW, Chua S, Jr., Gao YT, Gentzschein E, Chang L, Deng J, Stanczyk FZ. Prostate cancer risk and serum levels of insulin and leptin: A populationbased study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:783-789.
 49. Lagiou P, Signorello LB, Trichopoulos D, Tzonou A, Trichopoulos A, Mantzoros CS. Leptin in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Int J Cancer* 1998; 76:25-28.
 50. Stattin P, Kaaks R, Johansson R, Gislefoss R, Soderberg S, Alfthan H, Stenman UH, Jellum E, Olsson T. Plasma leptin is not associated with prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:474-475.
 51. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625-1638.
 52. Soliman PT, Oh JC, Schmeier KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Burke TW, Lu KH. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105:575-580.
 53. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: A synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:1531-1543.
 54. Petridou E, Belecchi M, Dessypris N, Koukoulomatis P, Diakomanolis E, Spanos E, Trichopoulos D. Leptin and body mass index in relation to endometrial cancer risk. *Ann Nutr Metab* 2000; 46:147-151.
 55. Purdie DM, Bain CJ, Webb PM, Whiteman DC, Pirozzo S, Green AC. Body size and ovarian cancer: Case-control study and systematic review (Australia). *Cancer Causes Control* 2001; 12:855-863.
 56. Mink PJ, Folsom AR, Sellers TA, Kushi LH. Physical activity, waist-to-hip ratio, and other risk factors for ovarian cancer: A follow-up study of older women. *Epidemiology* 1996; 7:38-45.
 57. Dal Maso L, Franceschi S, Negri E, Conti E, Montella M, Vaccarella S, Canzonieri V, Parazzini F, La Vecchia C. Body size indices at different ages and epithelial ovarian cancer risk. *Eur J Cancer* 2002; 38:1769-1774.
 58. Fairfield KM, Willett WC, Rosner BA, Manson JE, Speizer FE, Hankinson SE. Obesity, weight gain, and ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100:288-296.
 59. Kuper H, Cramer DW, Titus-Ernstoff L. Risk of ovarian cancer in the United States in relation to anthropometric measures: Does the association depend on menopausal status? *Cancer Causes Control* 2002; 13:455-463.
 60. Moller H, Møllemaard A, Lindvig K, Olsen JH. Obesity and cancer risk: A Danish record-linkage study. *Eur J Cancer* 1994; 30:344-350.
 61. Silverman DT, Swanson CA, Gridley G, Wacholder S, Greenberg RS, Brown LM, Hayes RB, Swanson GM, Schoenberg JB, Pottern LM, Schwartz AG, Fraumeni JF, Jr., Hoover RN. Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: A case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1710-1719.
 62. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001; 286:921-929.
 63. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. A prospective study of medical conditions, anthropometry, physical activity, and pancreatic cancer in male smokers (Finland). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 417-426.
 64. Lee IM, Sesso HD, Oguma Y, Paffenbarger RS, Jr. Physical activity, body weight, and pancreatic cancer mortality. *Br J Cancer* 2003; 88:679-683.
 65. Popovic V, Micic D, Danjanovic S, Zoric S, Djurovic M, Obradovic S, Petakov M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin and insulin concentrations in patients with insulinoma before and after surgery. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 86-88.
 66. Barber MD, McMillan DC, Wallace AM, Ross JA, Preston T, Fearon KC. The response of leptin, interleukin-6 and fat oxidation to feeding in weightlosing patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2004; 90:1129-1132.
 67. Brown DR, Berkowitz DE, Breslow MJ. Weight loss is not associated with hyperleptinemia in humans with pancreatic cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:162-166.
 68. Henley SJ, Flanders WD, Manatunga A, Thun MJ. Leanness and lung cancer risk: Fact or artifact? *Epidemiology* 2002; 13:268-276.
 69. Simons JP, Schols AM, Campfield LA, Wouters EF, Saris WH. Plasma concentration of total leptin and human lung-cancer-associated cachexia. *Clin Sci (Lond)* 1997; 93:273-277.

Ακτινολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παιδών «Π & Αγλαΐα Κυριάκου»

Υπερηχογραφική διάγνωση εκτασίας της έσω σφαγίτιδος στα παιδιά

ΓΑΛΗΝΑ Π., ΧΟΥΝΤΑΛΑ Α., ΒΑΚΑΚΗ Μ., ΣΙΜΟΠΟΥΛΟΣ Α., ΒΛΑΧΟΥ ΧΡ., ΣΚΙΑΘΙΤΗ Π., ΚΟΥΜΑΝΙΔΟΥ ΧΡ.

Σκοπός: Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να αναδείξει την συμβολή του υπερηχογραφήματος στη διερεύνηση της εκτασίας της έσω σφαγίτιδας στα παιδιά.

Ασθενείς-Μέθοδοι: Σε διάστημα 4 ετών μελετήθηκαν 19 παιδιά, ηλικίας 1 έτους έως 13 ετών με ιστορικό διαλείπουσα ετερόπλευρη εκτασία της έσω σφαγίτιδας. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος έγινε με υψίσυχνο γραμμικό πομποδέκτη 5-12MHz, σε ύπτια θέση. Ελήφθησαν επιμήκεις και εγκάρσιες τομές. Ο έλεγχος σε όλα τα παιδιά συμπληρώθηκε και με το έγχρωμο και παλμικό Doppler υπερηχογράφημα.

Αποτελέσματα: Σε 13 παιδιά διαπιστώθηκε εκτασία της δεξιάς έσω σφαγίτιδας φλέβας και σε 6 παιδιά της αριστερής. Ο έλεγχος με έγχρωμο και παλμικό Doppler υπερηχογράφημα ανέδειξε στροβιλώδη ροή στο εσωτερικό της σε όλες τις περιπτώσεις.

Συμπέρασμα: Το υπερηχογράφημα αποτελεί μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση της εκτασίας της έσω σφαγίτιδος στα παιδιά.

Λέξεις κλειδιά: εκτασία έσω σφαγίτιδας, παιδική ηλικία, υπερηχογράφημα.

Εισαγωγή

Η εκτασία της έσω σφαγίτιδος είναι σπάνια καλοήγητος αγγειακή ανωμαλία στα παιδιά με λίγες δεκάδες περιπτώσεων αναφερόμενες στη διεθνή βιβλιογραφία. Συνήθως εντοπίζεται στη δεξιά έσω σφαγίτιδα. Η οντότητα αυτή εκδηλώνεται κλινικώς ως μία τοπική τραχηλική διόγκωση μιμούμενη τραχηλική μάζα ή φaryγγική ή λαρυγγική.

Μελετήθηκαν με το gray-scale υπερηχογράφημα και με έγχρωμο και παλμικό Doppler 19 παιδιά και καταγράφηκαν οι μεταβολές της προσθιοπίσθιας διαμέτρου της έσω σφαγίτιδας, καθώς και οι αιμοδυναμικές διαταραχές, κατά τη δοκιμασία Valsalva (μεγαλύτερα παιδιά), κατά τη διάρκεια του βήχα ή με το κλάμα (μικρότερα παιδιά).

Υλικό – μέθοδος

Σε χρονικό διάστημα 4 ετών μελετήθηκαν 19 παιδιά, 1-13 ετών, με ετερόπλευρη τραχηλική διόγκωση κατά το κλάμα ή το βήχα. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος έγινε με υψίσυχνο γραμμικό πομποδέκτη 5-12MHz, σε ύπτια θέση. Ελήφθησαν επιμήκεις και εγκάρσιες τομές. Εξετάσθηκε υπερηχογραφικά ο τράχηλος και μελετήθηκαν οι έσω σφαγίτιδες φλέβες συμπληρωματικά με την τεχνική του έγχρωμου και παλμικού Doppler.

Τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά, στα οποία στηρίχθηκε η διάγνωση της εκτασίας της έσω σφαγίτιδος ήταν η μεγάλου βαθμού ετερόπλευρη ατρακτοειδής διάταξή της συγκριτικά με την αντίπλευρη έσω σφαγίτιδα στο ίδιο παιδί και η στροβιλώδης ροή στο εσωτερικό της.

Υπολογίστηκαν οι μέγιστες προσθιοπίσθιες διαμέτροι των φλεβών κατά την ηρεμία, και μετά τη δοκιμασία Valsalva (μεγαλύτερα παιδιά) ή με το κλάμα ή το βήχα (μικρότερα παιδιά). Μετρήθηκε το ίδιο αγγείο 3 φορές σε κάθε περίπτωση και υπολογίστηκε η μέση τιμή των μετρήσεων.

Με το έγχρωμο και παλμικό Doppler μελετήθηκε η ροή και στις δύο έσω σφαγίτιδες και καταγράφηκαν οι αιμοδυναμικές διαταραχές στο εσωτερικό της διατεταμένης έσω σφαγίτιδας.

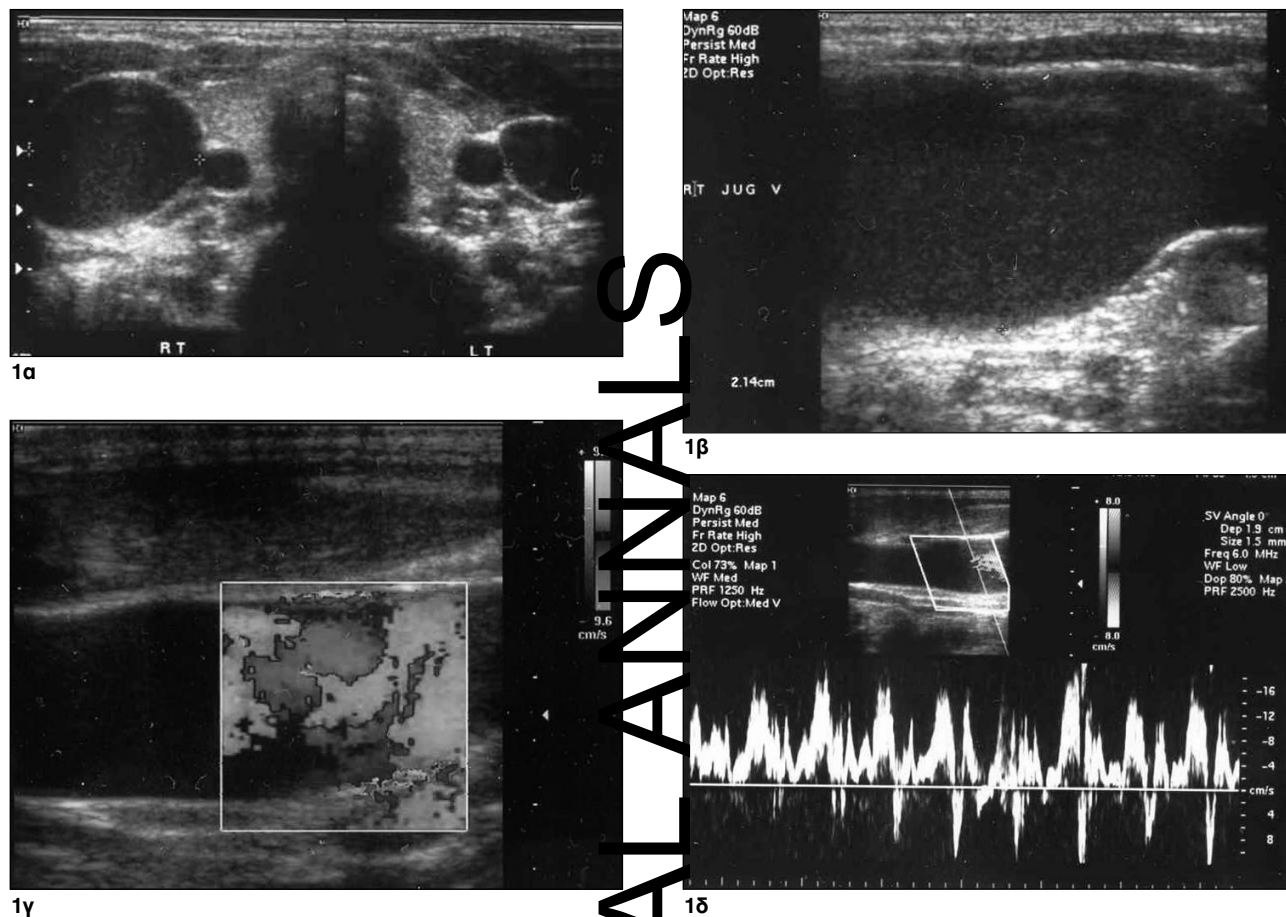
Αποτελέσματα

Σε όλα τα παιδιά παρατηρήθηκε μεγάλου βαθμού ετερόπλευρη ατρακτοειδής διάταξη της έσω σφαγίτιδας φλέβας. Σε 13 παιδιά η εκτασία αφορούσε στη δεξιά έσω σφαγίτιδα φλέβα και στα υπόλοιπα 6 παιδιά στην αριστερή. Η προσθιοπίσθια (π-ο) διάμετρος της ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από αυτήν της αντίπλευρης (Εικ. 1α), αυξανόμενη κατά 1.5 φορές περίπου κατά τη δοκιμασία Valsalva (Εικ. 1β), κατά τη διάρκεια του βήχα ή με το κλάμα.

Σε κανένα εξεταζόμενο παιδί δεν διαπιστώθηκε εμπύεσμα στέρνου και δεν υπήρχε ιστορικό υπέρτασης.

Σε όλες τις περιπτώσεις η ατρακτοειδής διάταξη της έσω σφαγίτιδας φλέβας δεν εντοπίστηκε σε περιοχή φλεβικής βαλβίδας. Επιπλέον, δεν διαπιστώθηκε εξωγενές αίτιο συμπίεσης.

Με το έγχρωμο (Εικ. 1γ) και παλμικό Doppler (Εικ. 1δ) αναδείχτηκε στροβιλώδης ροή στο εσωτερικό της.



Εικ. 1α, 1β, 1γ, 1δ. Εκτασία της δεξιάς έσω σφαγίτιδας.

Συζήτηση

Η εκτασία της έσω σφαγίτιδος είναι συχνότερη δεξιά. Στην παρούσα μελέτη σε ποσοστό 68,42% εντοπίστηκε στην δεξιά και στο υπόλοιπο 31,58% στην αριστερή.

Κλινικά εμφανίζεται ως μία στρογγύλη ή ατρακτοειδή μάζα με ομαλό περίγραμμα, η οποία είναι κινητή. Στις περισσότερες περιπτώσεις διαπιστώνεται από τους γονείς ως μία, κατώτερη συνήθως, τραχηλική διόγκωση, η οποία επιδεινώνεται όταν το παιδί βήχει ή κλαίει.

Στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται η βραγχιακή κύστη, το σηραγγώδες αιμαγγείωμα, το λαρυγγικό εκκόλπιωμα, η λαρυγγοκήλη, η διόγκωση του θυρεοειδούς, η δερμοειδής κύστη, η κύστη του θυρεογλωσσικού πόρου, η λεμφοκήλη και το κυστικό ύγρωμα. Κατά την κλινική εξέταση, η ψηλάφηση μαλακής μάζας που μεγαλώνει κατά τη δοκιμασία Valsava θέτει ως πρώτη σκέψη την φλεβική εκτασία. Μερικές φορές κατά την κλινική εξέταση μπορεί να ακουστεί και φλεβικός βόμβος. Στα δικά μας περιστατικά αυτό διαπιστώθηκε σε πέντε από τα δεκαεννιά παιδιά.

Το υπερηχογράφημα έχει χρησιμοποιηθεί στη διά-

γνωση της εκτασίας της έσω σφαγίτιδας από το 1982. Με βάση την εμπειρία μας τόσο οι έσω σφαγίτιδες όσο και οι παρακείμενες δομές μελετώνται άριστα με υψηλής συχνότητας γραμμικούς πομποδέκτες 5 -12MHz.

Η υπερηχογραφική εξέταση αποτελεί ασφαλή, μη επεμβατική διαγνωστική μέθοδο που χρησιμοποιείται στη διαγνωστική προσέγγιση ευμεγέθων μαζών αγγειακής αιτιολογίας. Στη συγκεκριμένη διαταραχή, το υπερηχογράφημα αναδεικνύει την παρουσία ενός ανώμαλου, ατρακτοειδούς, διατεταμένου αγγείου.

Η απεικόνιση επίπεδων κυματομορφών στη μελέτη με παλμικό Doppler αποδεικνύει ότι το αγγείο αντιστοιχεί σε φλεβικό στέλεχος. Άλλες απεικονιστικές εξετάσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι η CT, η αγγειογραφία και το σπινθηρογράφημα.

Η CT και η αγγειογραφία είναι μεν πολύ ευαίσθητες εξετάσεις και αποδεικνύουν με σαφήνεια την αγγειακή διαταραχή, αλλά έχουν το σημαντικό μειονέκτημα της έκθεσης στην ακτινοβολία.

Το σπινθηρογράφημα απεικονίζει τη διάταση της σφαγίτιδας από το αρχικό της τμήμα μέχρι και την άνω κοίλη φλέβα, αλλά απαιτείται μεγάλος χρόνος εξέτασης.

Στη δική μας μελέτη, όπως και σε προηγούμενες, ο λόγος του εύρους της εκτατικής έσω σφαγίτιδας κατά την δοκιμασία Valsava προς το εύρος της σε ηρεμία ήταν περίπου 1.5. Με βάση τα αποτελέσματά μας, διαπιστώθηκε μεγάλη διακύμανση του εύρους της κατά την αναπνοή και τη δοκιμασία Valsava, ενώ στην αντίπλευρη φυσιολογική έσω σφαγίτιδα οι αντίστοιχες διακυμάνσεις ήταν μικρές, εντός των φυσιολογικών ορίων.

Σαν πιθανό αίτιο της φλεβικής διάτασης αναφέρεται η μηχανική πίεση είτε από την αριστερή ανώνυχτη φλέβα, λόγω ελίκωσης της αορτής επί εδάφους υπέρτασης ή από φλεβικές δομές μεταξύ στέρνου και ανώνυχτης αρτηρίας σε ασθενείς με εμπύκνωση στέρνου. Ωστόσο, με βάση και τα δικά μας αποτελέσματα, κανένα από τα ανώτερα πιθανά αίτια δεν έχει αποδεχτεί.

Μικροσκοπικώς έχει αναφερθεί, απουσία ή διαταραχή της αρχιτεκτονικής των ελαστικών ινών και παραγωγή συνδετικού ιστού στο φλεβικό τοίχωμα σε περιπτώσεις φλεβικής εκτασίας. Η πάχυνση του έσω χιτώνα, η παραγωγή του συνδετικού ιστού και η υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων έχουν ενοχοποιηθεί για την ενδοαυλική στροβιλώδη ροή στην εκτατική φλέβα. Μεμονωμένη διάταση φλεβών με απουσία αιμοδυναμικής διαταραχής είναι σπάνια. Στις δικές μας περιπτώσεις, η μελέτη με έγχρωμο και παλμικό Doppler ανέδειξε στροβιλώδη ροή στο εσωτερικό της έσω σφαγίτιδας σε όλα τα παιδιά κατά τη δοκιμασία Valsava, η οποία μπορεί να οφείλεται στη διαταραχή της αρχιτεκτονικής των ελαστικών ινών και στην παραγωγή συνδετικού ιστού στο φλεβικό τοίχωμα.

Επιπλοκές από την εκτασία της έσω σφαγίτιδας είναι πολύ σπάνιες. Έχει αναφερθεί σύνδρομο Horner λόγω συμπίεσης του συμπαθητικού πλέγματος από την έσω σφαγίτιδα. Στα δικά μας περιστατικά δεν διαπιστώθηκε καμία επιπλοκή.

Επιπλέον στην βιβλιογραφία δεν έχει αναφερθεί ρήξη του διατεταμένου φλεβικού τοιχώματος. Η χειρουργική επέμβαση προτείνεται για αισθητικούς λόγους.

Συμπερασματικά η εκτασία της έσω σφαγίτιδας στα παιδιά είναι μία καλοήθης αγγειακή διαταραχή. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος σε συνδυασμό με το έγχρωμο και παλμικό Doppler μπορεί να αναδείξει τη φύση της αγγειακής διαταραχής εύκολα αποφεύγοντας επεμβατικές μεθόδους καθώς και την έκθεση στην ακτινοβολία.

ABSTRACT

Sonographic diagnosis of internal jugular venous ectasia in children

GALINA P., HOUNTALA A., VAKAKI M., SIMOPOULOS A., VLAXOU C., SKIATHITI P., KOUMANIDOU C.

Internal jugular venous ectasia represents a rare benign vascular anomaly. It may present with intermittent lateral cervical swelling increasing in size on coughing or crying. The aim of this study is to present the sonographic findings of this clinical condition.

During a 4-year period, 19 children, 1- to 13-year-old with intermittent lateral cervical swelling, varying in size, were sonographically evaluated with high-frequency 5-12 MHz transducers. Parents had noted that swelling enlarged on crying or coughing.

In all cases, sonography supplemented by Color and pulsed Doppler examination showed marked fusiform dilatation of the ipsilateral internal jugular vein (right n=13, left n=6) with turbulent flow, corresponding to internal jugular venous ectasia. The anteroposterior diameter of the ectatic vein was greater than that of the contralateral one. The vessel size increased at least to 1.5 times during Valsava maneuver or on crying/coughing due to increased intrathoracic pressure.

In conclusion, sonography is the primary imaging method in the diagnostic approach of children with internal jugular venous ectasia. Knowledge of its sonographic features is of outmost importance to arrive at the prompt diagnosis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Erdem CZ, Erdem LO, Camuzcuoglu I. Internal jugular phlebectasia: usefulness of color Doppler ultrasonography in the diagnosis. *J Trop Pediatr.* 2002 Oct; 48(5):306-10.
2. Chao HC, Wong KS, Lin SJ, Kong MS, Lin TY. Ultrasonographic diagnosis and color flow Doppler sonography of internal jugular venous ectasia in children. *J Ultrasound Med.* 1999 Jun; 18(6):411-6.
3. Risco J, Pardo C, Figuera E, Pellicer F, Ano T. [Jugular phlebectasia. Apropos a case]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1992 Jan-Feb; 43(1):67-9. Spanish.

□

Παθολογική Κλινική Νοσοκομείου Κω

Ουρολοιμώξεις και σακχαρώδης διαβήτης

Π. ΧΕΡΑΣ, Α. ΧΑΤΖΟΠΟΥΛΟΣ, Γ. ΜΕΤΑΞΑΡΗΣ, Α. ΑΡΓΥΡΙΟΥ

Μελετήθηκαν 180 διαβητικοί ασθενείς με ουρολοιμώξεις, 95 άνδρες και 85 γυναίκες, με μέση ηλικία τα 69 έτη. Από τους παραπάνω ασθενείς, οι 10 είχαν και ΧΝΑ, 8 ασθενείς είχαν και αιματολογικές παθήσεις, 8 είχαν και κακοήθεια, οι 37 έπασχαν και από λιθίαση ουροποιητικού ή έφεραν καθετήρα κύστης. Από κάθε ασθενή της μελέτης έγινε καλλιέργεια ούρων πρωινού δείγματος, αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος. Ο υπεύθυνος μικροοργανισμός απομονώθηκε στην καλλιέργεια ούρων σε 59 ασθενείς (33%).

Λέξεις κλειδιά: σακχαρώδης διαβήτης, ουρολοιμώξεις.

Εισαγωγή

Οι λοιμώξεις των ουροφόρων οδών παραμένουν ένα σημαντικό κλινικό πρόβλημα σε διαβητικούς ασθενείς^{3,4,6,9,10,11}. Είναι υπό αίρεση ακόμα η άποψη, ότι ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων του ουροποιητικού. Αρχικές μελέτες έδειξαν ότι δεν υπάρχει διαφορά στην συχνότητα ουρολοιμώξεων ανάμεσα σε διαβητικούς και μη ασθενείς. Όμως, τελευταίες μελέτες κατέδειξαν διπλάσια ή και τριπλάσια αύξηση στους διαβητικούς, ειδικά σε γυναίκες^{6,8,9,12}.

Η ασυμπτωματική μικροβιουρία των διαβητικών παρατηρείται σε ποσοστό παρόμοιο ή ελαφρώς αυξημένο σε σχέση με των μη διαβητικών. Δεν αναφέρθηκαν διαφορές στη συχνότητα ουρολοιμώξεων σε παιδιά, διαβητικά και μη^{1,5}.

Υπάρχει γενική ομοφωνία ότι οι διαβητικοί ασθενείς έχουν χειρότερη πρόγνωση από τους μη διαβητικούς σε συγκεκριμένες ουρολοιμώξεις, όπως π.χ. η οξεία πυελονεφρίτιδα (όταν επιπλέκεται με θηλώδη νέκρωση ή όταν πρόκειται για οξεία εμφυσηματική πυελονεφρίτιδα). Επίσης αναφέρεται ότι είναι πιο συχνός ο αποικισμός των ούρων στους διαβητικούς, από διάφορους μικροοργανισμούς^{3,8,10}.

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού, αποτελούν τις συνηθέστερες λοιμώξεις στους διαβητικούς. Από νεκροτομικά ευρήματα φαίνεται ότι είναι 5 φορές πιο συχνές στους διαβητικούς απ' ότι στον υπόλοιπο πληθυσμό. Η σωστή ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης του ορού, αποτελεί σημαντικό παράγοντα για τη μείωση του ποσοστού των ουρολοιμώξεων στους διαβητικούς^{3,6,9}.

Τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα είναι αντιφατικά. Άλλες πηγές αναφέρουν 2-4 φορές μεγαλύτερη συχνότητα βακτηριουρίας σε διαβητικές γυναίκες, ενώ άλλες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι στην καλά ρυθμισμένη διαβητική ασθενή οι ουρολοιμώξεις δεν

είναι πιο συχνές από ότι στη μη διαβητική. Ευρέθησαν ίδια ποσοστά ουρολοιμώξεων ανάμεσα σε διαβητικά και μη παιδιά, καθώς και σε διαβητικούς και μη άνδρες. Νεώτερες δημοσιεύσεις που αναφέρονται στην ασυμπτωματική βακτηριουρία, τεκμηριώνουν ποσοστό επίπτωσης στις γυναίκες 9%, που είναι 2-4 φορές πιο υψηλό από ότι στην ομάδα ελέγχου^{6,10,11,12}.

Ως αποτέλεσμα του αυξημένου ποσοστού ουρολοιμώξεων είναι συχνότερη στους διαβητικούς και η βακτηριαιμία από εντεροβακτηριοειδή⁸⁻¹⁰.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την συχνότητα μετατροπής της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας σε συμπτωματική. Φαίνεται πάντως ότι ο σακχαρώδης διαβήτης είναι το συχνότερο υποκείμενο νόσημα σε πληθυσμούς με αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος^{1,5}.

Παράγοντες που μπορούν να εξηγήσουν τη διαπίστωση αυτή - αφού συναντώνται συχνότερα σε διαβητικούς - είναι:

- α) η νευρογενής κύστη με στάση ούρων⁷,
- β) οι συχνοί καθετηριασμοί της ουροδόχου κύστης^{3,10},
- γ) η υποκείμενη νεφρική νόσος⁸,
- δ) η ανεπαρκής ανοσολογική απάντηση⁸,
- ε) η δυσλειτουργία των λευκοκυττάρων λόγω του υπεροσμωτικού περιβάλλοντος που εμποδίζει την φαγοκυττάρωση¹¹,

στ) η αυτόνομη διαβητική νευροπάθεια που επηρεάζει την λειτουργία κύστης και ουρήθρας⁷.

Συνηθέστερα, οι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί είναι βακτήρια gram (-) όπως η *E. Coli* και η *Klebsiella*, αλλά και μύκητες όπως η *Candida albicans* και η *Torulosis Glabrata*^{4,8}.

Οι ουρολοιμώξεις είναι συχνά ασυμπτωματικές. Όμως αποτελούν σοβαρά αίτια επιπλοκών. Αυξημένη συχνότητα ασυμπτωματικής μικροβιουρίας εμφανίζεται ιδίως στις γυναίκες και είναι ανεξάρτητη από τον τύπο του σακχαρώδη διαβήτη, τη διάρκεια και τη

ρύθμιση του. Συνιστάται σε αυτές τις περιπτώσεις, αντιμικροβιακή αγωγή^{1,5,12}.

Η πυελονεφρίτιδα είναι συχνότερη στους διαβητικούς με βαρύτερη κλινική εικόνα λόγω της νεφρικής μικροαγγειοπάθειας και παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο για θηλώδη νέκρωση. Ασθενείς με λευκωματουρία, είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις από *E. Coli* (στελέχη *p- fibroted*)^{3,10}.

Τελευταία μελέτη σε διαβητικούς με ή χωρίς ασυμπτωματική βακτηριουρία, έδειξε ήπια ως μέτρια νέκρωση θηλών, (18 στους 76 και κανένας στους 34 μη διαβητικούς), ενώ πιο μεγάλο ποσοστό είχαν οι γυναίκες (80%) και οι ασθενείς με 3 τουλάχιστον προηγηθείσες ουρολοιμώξεις (6,9).

Δεν ισχυροποιείται η άποψη ότι η συχνότητα νεφρικών αποστημάτων είναι διπλάσια στους διαβητικούς. Τα νεφρικά αποστήματα μπορεί να είναι στην φλοιώδη μοίρα (στο 90% των περιπτώσεων: χρυσίζων σταφυλόκοκος, αιματογενούς διασποράς) ή στην φλοιομυελώδη, με συνοδές ανωμαλίες του ουροποιητικού [κύριοι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί είναι *gram (-)* βακτηρίδια όπως *E. Coli*, *Klebsiella* και *proteus*]^{8,10,11}.

Σοβαρή επιπλοκή είναι το περινεφρικό απόστημα, το οποίο υποπτευόμαστε σε κάθε διαβητικό που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με αντιβιοτικά για ημέρες. Στο 50% συνυπάρχει κοιλιακή ή λαγόνιος μάζα. Υπεύθυνοι μικροοργανισμοί είναι οι ίδιοι των ουρολοιμώξεων. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ο κυριότερος αιτιολογικός παράγοντας (75%)^{4,11}.

Η εμφυσηματώδης ουρολοιμώξη είναι αποτέλεσμα αναερόβιων μικροβίων ή συνέπεια της δράσης της *E. Coli* στην γλυκόζη των ούρων. Είναι μια όχι σπάνια, βαριά επιπλοκή που υποπτευόμαστε σε κάθε διαβητικό που δεν ανταποκρίνεται στην θεραπεία με αντιβιοτικά και εμφανίζει εμετό, διάρροια, ναυτία και ευαίσθητη ψηλαφητή μάζα στην πλευροσπονδυλική γωνία (θεραπεία εκλογής η νεφρεκτομή)².

Σχετικά ασυνήθιστη επιπλοκή είναι η νέκρωση των νεφρικών θηλών όπου ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί συνοδό νόσο σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50%. Αποφρακτική ουροπάθεια και κατάχρηση αναλγητικών συμβάλλουν στην εμφάνισή της σε σημαντικό βαθμό. Αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για διενέργεια ενδοφλέβιας πυελογραφίας^{4,11}.

Συχνό πρόβλημα είναι και οι μυκητιασικές λοιμώξεις σαν αποτέλεσμα της χρήσης - ή κατάχρησης - αντιβιοτικών ή ανάπτυξης μυκήτων από το περυνέο, οπότε και χρειάζεται ειδική αντιμυκητιασική θεραπεία με αμφοτερικίνη Β, ιμιδαζόλες ή νεώτερα αντιμυκητιασικά^{6,9,10}.

Σκοπός, λοιπόν, της παρούσης μελέτης με βάση τα προαναφερθέντα, ήταν η αναδρομική μελέτη των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, σε διαβητικούς ασθενείς στη νήσο Κω, στην πενταετία 1998-2003.

Ασθενείς και μέθοδος

Μελετήθηκαν 180 διαβητικοί ασθενείς με ουρολοιμώξεις, 95 άνδρες και 85 γυναίκες με μέση ηλικία τα 69 έτη. Από τους άνδρες, οι 39 (41%) είχαν ινσουλινο-

εξαρτώμενο και οι 56 (59%) μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη. Από τις γυναίκες, οι 30 (35%) είχαν ινσουλινοεξαρτώμενο και οι 55 (65%) είχαν μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Οι 160 (89%) από τους διαβητικούς ασθενείς ήταν νοσηλευόμενοι και οι 20 (11%) ήταν εξωτερικοί. Από κάθε άτομο της μελέτης ελήφθη καλλιέργεια ούρων σε πρωινό δείγμα μέσης ούρησης μετά από καλό καθαρισμό των εξωγεννητικών οργάνων (σε όσους δεν έφεραν καθετήρα κύστης), εξετάσεις ρουτίνας αίματος και ούρων, μέτρηση γλυκοζυλιωμένης HbA1 (χρωματογραφική μέθοδος σε στήλες Helena Glyco Hb Quick Columnne).

Όλοι οι ασθενείς ερωτήθηκαν για προηγούμενα επεισόδια ουρολοιμώξεων και καταγράφηκαν το φύλο, η ηλικία, ο τύπος του σακχαρώδη διαβήτη, η διάρκεια της νόσου και η αντιδιαβητική αγωγή. Τόσο τα *gram (-)* όσο και τα *gram (+)* στελέχη ταυτοποιήθηκαν με τις κλασικές μικροβιολογικές τεχνικές. Ως θετικές θεωρήθηκαν οι καλλιέργειες εκείνες στις οποίες οι μικροβιακές αποικίες που αναπτύχθηκαν ήταν τουλάχιστον 100.000/ml ούρων.

Αποτελέσματα

Σε 59 από τους ασθενείς (33%), απομονώθηκε στην καλλιέργεια ούρων ο υπεύθυνος μικροοργανισμός. Τα μικρόβια που ταυτοποιήθηκαν ήταν: *E. Coli* σε 38 ασθενείς (64%), *Pseudomonas aeruginosa* σε 8 ασθενείς (14%), *Klebsiella pneumoniae* σε 4 ασθενείς (7%), *Proteus mirabilis* σε 2 (3%), ο *Enterococcus faecalis* σε 2 (3%), *Acinetobacter spp* σε 2 (3%), *Staphylococcus epidermidis* σε 2 (3%) και *Candida albicans* σε 1 (2%). Με βάση το αντιβιογράμμα, 96 ασθενείς (53%) έλαβαν συνδυασμό β-λακτάμης με αμινογλυκοσίδη, 31 ασθενείς (17%) έλαβαν μόνο β-λακτάμη και 53 ασθενείς (29%) έλαβαν κινολόνες. Σε 9 ασθενείς (5%), έγινε τροποποίηση της αγωγής με βάση το αντιβιογράμμα λόγω αποτυχίας του εμπειρικού σχήματος. Όποτε ακολουθήθηκε το αντιβιογράμμα, η ανταπόκριση υπήρξε άριστη.

Συζήτηση

Στην εργασία μας μελετήσαμε 180 διαβητικούς ασθενείς. Τα ευρήματά μας συμφωνούν με άλλες μελέτες που αναφέρονται σε ποσοστά συχνότητας ουρολοιμώξεων και υπευθύνων μικροοργανισμών σε διαβητικούς^{3,8,11}.

Η *E. Coli* ήταν ο κυριότερος μικροοργανισμός που απομονώθηκε από θετικές ουροκαλλιέργειες, εύρημα που συμφωνεί με το σύνολο των ερευνών^{2,3,5,7,9}. Τα ευρήματα εξαρτώνται από το εάν ο ασθενής είναι νοσηλευόμενος, εξωτερικός ή ιδρυματικός.

Σε σχέση με το εάν ο κακός μεταβολικός έλεγχος (με κριτήριο τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης) αποτελεί παράγοντα αυξημένου κινδύνου για ουρολοιμώξη, παρόλο που αποτελεί αιτία διαταραχής της λειτουργίας των λευκοκυττάρων, φαίνεται τελικώς ότι δεν παρουσιάζει διαφορές^{7,8,10,11}. Η ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη, ουρολιθίας, καθετήρα κύστης, καθώς και επιπρόσθετης ανοσοκαταστολής (ΧΝΑ, κακοήθειες, αιματολογικές παθήσεις) εξακολουθούν

να είναι σοβαροί παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ουρολοιμώξεων^{4,6,9,10}. Σημειώνεται ιδιαίτερα η κλινική σημασία του αντιβιογράμματος επί αποτυχίας του εμπειρικού σχήματος.

ABSTRACT

Urinary tract infections and diabetes melitus

P. HERAS, A. HATZOPOULOS, G. METAXARIS, A. ARGYRIOU

We studied 180 diabetic patients with urinary tract infections, 95 men and 85 women, with mean age 69 years. 10 of them had also chronic renal failure, 8 patients had also haematological diseases, 8 had also malignancy and 37 suffered also from nephrolithiasis or brought urinary bladder catheter. From each patient of the study we cultured morning sample urine, haematological and biochemical control. The responsible micro-organism was isolated in the culture of urine in 59 patients (33%).

Key words: diabetes melitus, urinary tract infections.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ooi ST, Frazee LA, Gardner WG. Managment of asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. *An Pharmacoth* 2004, 38(3): 490-3.
2. Takeshita T, Shima H, Oishi S, Machida N, Uchiyama K. Emphysematous cystitis. *Intern Med*. 2004, 43(8):761-2.
3. Guillausseau PJ, Farah L, Laloi-Michelin U, Tielmans A, Rymer R, Warnet A. Urinary tract infections and diabetes mellitus. *Rev Prat*. 2003, 53(16): 1790 -16.
4. Shaeffer A.I. Managment of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *J Urol*. 2003, 170(1): 337.
5. Raz R. Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and managment. *Int J Antimicrob Agents*. 2003, 22 : 45-7.
6. Hoepelman AI, Meiland R, Geerlings SE. Pathogenesis and managment on bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Int J Antimicrob Agents*. 2003, 22 : 35-43.
7. Ninik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003, 26(5): 1553-79.
8. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am J Med*. 2002, 113:80-84.
9. Bonadio M, Meini M, Spitaleri P, Gigli C. Current microbiological επτά clinical aspects of urinary tract infections. *E, J Urol*. 2001, 40(4): 439-44.
10. Ronald A, Ludwig E. Urinary tract infections in adults with diabetes. *Int J Antimicrob Agents*. 2001, 17(4): 287-92.
11. Joshi N, Caputo GM, Weitecamp MR, Karchmer A W. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999, 341(25): 1906-12.
12. Geerlings SE, Meiland R, Hoepelman I Pathogenesis of bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Int J Antimicrob Agents*. 2002, 19(6): 539-45.

¹Α' Χειρουργική Κλινική, ²Γαστρεντερολογικό Τμήμα, ³Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ⁴Ακτινολογικό Τμήμα
Α' Χειρουργική Κλινική Γ.Ν. Ρόδου «ΑΝΔΡΕΑΣ ΠΑΠΑΝΔΡΕΟΥ».
Δ/ντης: Παπαβασιλείου Τσαμπίκος

Στρωματικοί όγκοι γαστρεντερικού σωλήνα (GIST) με εντόπιση το ορθό. Δυσκολίες διάγνωσης και χειρουργικής αντιμετώπισης

ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ Ν.¹, ΓΙΩΡΓΑΚΗΣ Ε.¹, ΟΙΚΟΝΟΜΑΚΗΣ Ι.¹, ΠΕΤΡΩΝΙΑΤΗΣ Τ.¹, ΑΝΤΩΝΟΓΛΟΥ Ε.¹,
ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ Ν.², ΠΟΛΙΤΟΥ Μ.³, ΚΩΤΗΣ Α.⁴, ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ Τ.¹

Σκοπός της εργασίας είναι να παρουσιάσει τις δυσκολίες που υπάρχουν στην διαγνωστική προσέγγιση και την μορφή της θεραπείας που πρέπει να ακολουθείται για στρωματικούς όγκους του ορθού.

Υλικό και μέθοδος: Κατά την περίοδο 1999-2004 αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά 11 ασθενείς με μεσεγχυματικό όγκο του γαστρεντερικού σωλήνα. Σε πέντε ασθενείς η εντόπιση του μεσεγχυματικού όγκου ήταν ο στόμαχος, σε 4 ασθενείς το λεπτό έντερο και σε 2 ασθενείς το ορθό. Σε 10 ασθενείς έγινε αφαίρεση του όγκου και ανοσοϊστοχημικός έλεγχος των παρασκευασμάτων. Σε 5 ασθενείς ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος επιβεβαίωσε στρωματικό όγκο (GIST), [θετικότητα στα αντισώματα CD34 και CD117 (C-kit)]. Οι 2 στρωματικοί όγκοι είχαν όργανο προέλευσης το ορθό.

Αποτελέσματα: Η πρώτη ασθενής με GIST ορθού χειρουργήθηκε με ένδειξη χωροκατακτητική εξεργασία βαρθολίνιου αδένα, ενώ η δεύτερη για όγκο ελάσσονος πυέλου άγνωστης προέλευσης. Ο απεικονιστικός έλεγχος που πραγματοποιήθηκε προεγχειρητικά δεν ενδείκνυσε το όργανο προέλευσης του όγκου, ενώ στον έναν ασθενή ήταν αδύνατη η λήψη βιοψιών για ιστολογική εξέταση του όγκου. Διεγχειρητικά έγινε εκτομή της εξεργασίας και ετέθη υπόνοια σαν όργανο προέλευσης του όγκου, το ορθό. Η ιστολογική εξέταση και ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος των παρασκευμάτων και για τους δύο ασθενείς ταυτοποίησε μεσεγχυματικό όγκο από τις μυϊκές ίνες του εντερικού τοιχώματος, με θετικότητα στα αντισώματα CD34 και CD117 (C-kit), κατατάσσοντας τους έτσι στην κατηγορία των στρωματικών όγκων.

Συμπέρασμα: Υπάρχουν δυσκολίες στην προεγχειρητική διαγνωστική προσέγγιση των μεσεγχυματικών όγκων του ορθού. Οι ασθενείς αυτοί χειρουργούνται με την ένδειξη ερευνητική λαπαροτομία, αφού δεν είναι γνωστό το όργανο προέλευσης των όγκων αφήνοντας έτσι πολλά ερωτηματικά όσον αφορά την χειρουργική τακτική που πρέπει να ακολουθηθεί. Η εξέλιξη της ανοσοϊστοχημείας σε συνδυασμό με την χρήση του φαρμακευτικού παράγοντα imetininib mesylete παρέχουν μια ασφάλεια για την μετεγχειρητική θεραπεία των ασθενών αυτών.

Λέξεις - κλειδιά: Στρωματικοί όγκοι ορθού, Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση, STI571(Imatinid).

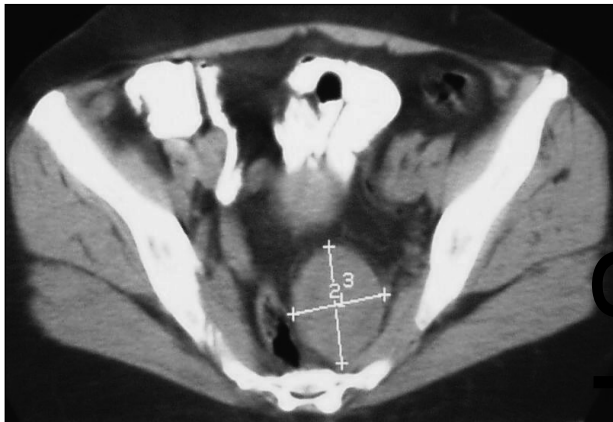
Εισαγωγή

Στρωματικός όγκος (GIST) θεωρείται κάθε μεσεγχυματικό νεόπλασμα του γαστρεντερικού σωλήνα, του μεσεντερίου και του επιπλόου, επιθηλιόμορφο ή ατρακτοκυτταρικό, που εκφράζει σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 90% των κυττάρων του θετικότητα στο αντίσωμα CD 117 (c-kit)¹. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η παρουσίαση δύο περιπτώσεων στρωματικού όγκου ορθού που αντιμετωπίστηκαν στο τμήμα μας, με αναφορά στις δυσκολίες που υπάρχουν στην διαγνωστική προσέγγιση των και την μορφή της θεραπείας που πρέπει να ακολουθηθεί. Τέλος γίνεται μία σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με την ταξινόμηση, την κλινική εικόνα και την αντιμετώπισή των στρωματικών όγκων.

Υλικό Κλινικής

Κατά την εξαετία 1999-2004 νοσηλεύτηκαν στην Α' χειρουργική κλινική του Γ.Ν. Ρόδου, 11 ασθενείς με μεσεγχυματικό όγκο του γαστρεντερικού και επί

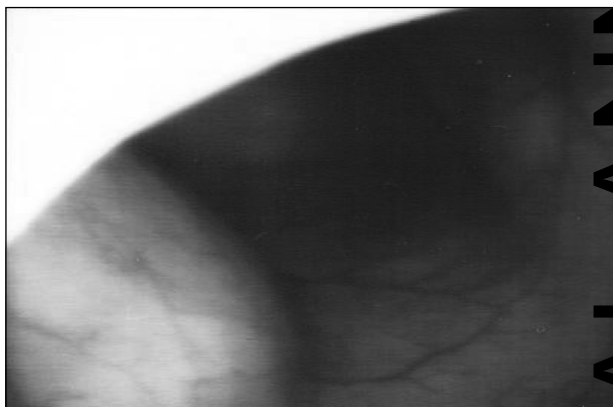
συνόλου 145 ασθενών με νεοπλασία του πεπτικού σωλήνα. Σε 5 ασθενείς, η ανατομική εντόπιση του νεοπλασματος ήταν ο στόμαχος, σε 4 ασθενείς το λεπτό έντερο και σε δύο ασθενείς το ορθό. Οι 10 από τους 11 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά. Ένας ασθενής με πρωτοπαθή εστία στο στομάχο αντιμετωπίστηκε συντηρητικά λόγω προχωρημένης νόσου (πολλαπλές μεταστάσεις στο ήπαρ). Στους όγκους του λεπτού εντέρου ακολουθήθηκαν οι αρχές της χειρουργικής ογκολογίας, με απολίνωση του προσαγωγού αγγείου στη ρίζα του μεσεντερίου και εκτομή του όγκου σε απόσταση 10 εκατοστών περιφερικά και κεντρικά της βλάβης. Στους μεσεγχυματικούς όγκους του στομάχου πραγματοποιήθηκε αφαίρεση του όγκου και 2 εκατοστά υγιούς ιστού πέριξ της βλάβης, ενώ στους όγκους του ορθού έγινε εκπυρήνηση της βλάβης. Τα χειρουργικά παρασκευάσματα εξετάστηκαν από 2 διαφορετικούς παθολογοανατόμους, ενώ πραγματοποιήθηκε και ανοσοϊστοχημικός έλεγχος των παρασκευασμάτων (Desmin, S100, CD34, c-kit).



Εικ. 1. Αξονική τομογραφία κοιλίας: Συμπαγής μάζα που καταλαμβάνει την ελάσσονα πυέλο.



Εικ. 3. Το χειρουργικό παρασκεύασμα.



Εικ. 2. Κολοσκόπηση: Προβάλλουσα υποβλεννογόνια μάζα του ορθού.

Η παθολογοανατομική εξέταση ανέδειξε στους 5 από τους 11 ασθενείς στρωματικό όγκο γαστρεντερικού (GIST) (45,5%).

Ανάλυση περιστατικών

Στην πρώτη περίπτωση πρόκειται για γυναίκα ασθενή 55 ετών που προσήλθε στο Νοσοκομείο, 11 Μάρτιο του 2001, για ακαθόριστη συμπτωματολογία υπογαστρίου από διμήνου. Το ατομικό αναμνηστικό της ήταν ελεύθερο, ενώ η κλινική εξέταση της ασθενούς ήταν αρνητική για παθολογικά ευρήματα. Στον εργαστηριακό της έλεγχο διαπιστώθηκε υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία. Ακολούθησε υπερηχογραφικός έλεγχος κοιλίας, ο οποίος περιέγραφε μόρφωμα πυέλου συμπαγούς σύστασης, ενώ η αξονική τομογραφία κοιλίας επιβεβαίωσε την ύπαρξη της εξεργασίας ελάσσονος πυέλου άγνωστης προέλευσης (Εικ. 1). Η κολοσκόπηση που ακολούθησε έδωσε την εικόνα προβάλλουσας υποβλεννογονίας μάζας του ορθού (Εικ. 2).

Στην δεύτερη περίπτωση πρόκειται για γυναίκα ασθενή 70 ετών που προσήλθε στο Νοσοκομείο,

τον Οκτώβριο του 2002, αιτιούμενη δυσουρικά ενόχληματα, ενώ στο ατομικό αναμνηστικό της υπήρχε εκκολπωματική νόσος. Στην δακτυλική εξέταση διαπιστώθηκε συμπαγές μόρφωμα διαστάσεων μικρού καρύου μεταξύ ορθού και κόλπου. Η γυναικολογική εκτίμηση που ακολούθησε έθεσε την υπόνοια για μόρφωμα Βαρθολίνιου αδένος και συνεστήθη συντηρητική αγωγή και παρακολούθηση. Η ασθενής επανήλθε μετά τρίμηνο αιτιούμενη άλγος στην περιοχή του πρωκτού. Ο υπερηχοτομογραφικός έλεγχος που ακολούθησε έδειξε συμπαγές μόρφωμα διαστάσεων 3Χ3 εκατοστών, ενώ η κολοσκόπηση ήταν φυσιολογική. Στη γυναικολογική επανεκτίμηση συνεστήθη χειρουργική αφαίρεση του μορφώματος.

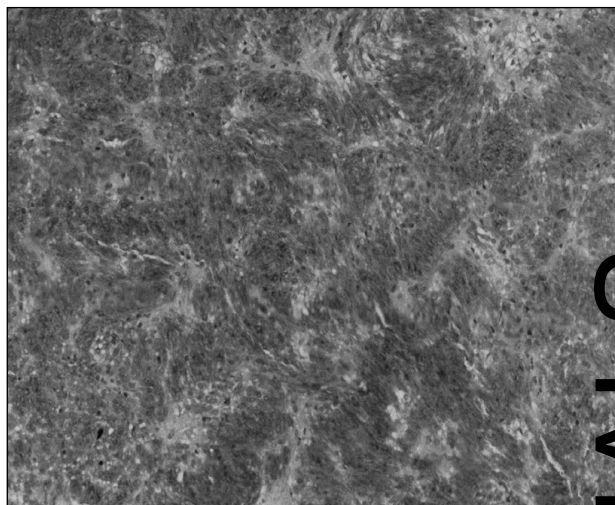
Με την ολοκλήρωση του κλινικοεργαστηριακού ελέγχου και οι δύο ασθενείς οδηγήθηκαν στο χειρουργείο.

Αποτελέσματα

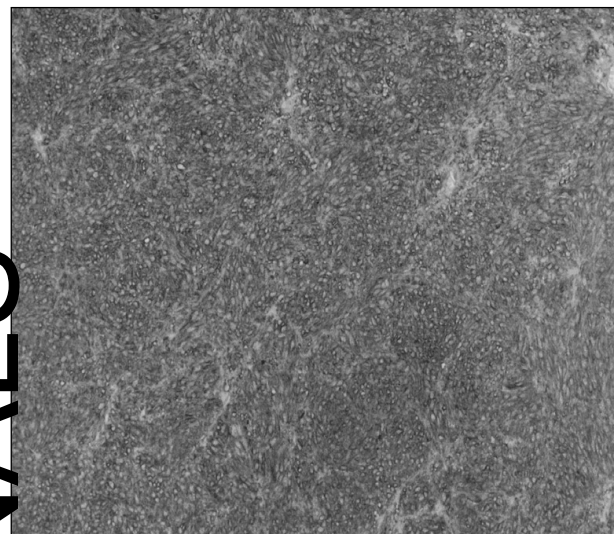
Διεγχειρητικά στην πρώτη ασθενή διαπιστώθηκε η ύπαρξη συμπαγούς όγκου μεταξύ του οπισθίου τοιχώματος του ορθού και του ιερού οστού. Έγινε αφαίρεση του όγκου με τμήμα τοιχώματος του ορθού χωρίς να διανοιχτεί ο βλεννογόνος (Εικ. 3).

Στη δεύτερη ασθενή διεγχειρητικά, βρέθηκε συμπαγής όγκος μεγέθους μανταρινιού εντοπισμένος στην 9η έως 1η ώρα μεταξύ ορθού και κόλπου, χωρίς να είναι εμφανές το όργανο από το οποίο προερχόταν. Ακολούθησε εκπυρήνωση του μορφώματος χωρίς να τραυματιστεί ή να διανοιχτεί ο βλεννογόνος του ορθού. Η μετεγχειρητική πορεία και των 2 ασθενών ήταν ομαλή και εξήλθαν έχοντας καλώς την 11^η μετεγχειρητική ημέρα.

Η ιστολογική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος έδειξε εικόνα μεσεγχειρητικού όγκου ορθού, ατρακτόμορφου τύπου, διαστάσεων 5×3×4 εκατοστών στην πρώτη ασθενή. Η μιτωτική δραστηριότητα ήταν μικρότερη των 2 μιτώσεων ανά 50 οπτικά πεδία ισχυρής μεγένθυσης, ενώ η ανοσοϊστοχημική εξέταση του νεοπλάσματος έθεσε τη διάγνωση στρωματικού όγκου του ορθού, καθότι θετική στο αντίσωμα CD 117 και αρνητική στην ακτίνη λείων



Εικ. 4. GIST: + CD 117



Εικ. 5. GIST: + CD 34

μυϊκών ινών (SMA), στη δεσμίνη και στην πρωτεΐνη S-100. Στην δεύτερη ασθενή, η ιστολογική εξέταση έθεσε τη διάγνωση μεσεγχυματικού όγκου, μεικτού τύπου, από ατρακτοκυτταρικά και πολύμορφα κύτταρα, διαστάσεων 3×2×2 ενώ ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος που ακολούθησε ταυτοποίησε στρωματικό όγκο του ορθού (θετικότητα στο αντίσωμα CD117 και στο αντίσωμα CD34) [Εικ. 4, 5]. Η μιτωτική δραστηριότητα ήταν μικρότερη της 1 μιτώσεως ανά 50 οπτικά πεδία ισχυρής μεγέθυνσης.

Οι 2 ασθενείς παραπέμφθηκαν στη συνέχεια σε ογκολογικό τμήμα, για συμπληρωματική θεραπεία. Ο Ογκολόγος συνέστησε και στις δύο ασθενείς τη χρήση του φαρμάκου STI571 (imetinib mesylete). Στον 6μηνιαίο επαναληπτικό έλεγχο που υποβάλλονται, και οι δύο ασθενείς βρίσκονται εν ζωή.

Συζήτηση

Οι στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού (GIST) λόγω μορφολογικών και βιολογικών ιδιαιτεροτήτων, διαχωρίστηκαν από τους μυογενείς και νευρογενείς όγκους του γαστρεντερικού συστήματος². Οι στρωματικοί όγκοι αποτελούν το 15% των μεσεγχυματικών όγκων και το 1-4% των νεοπλασμάτων του γαστρεντερικού σωλήνα^{3,4}. Τα αντίστοιχα δικά μας ποσοστά ήταν 45.5% και 3.4%. Υπολογίζεται ότι η συχνότητα των όγκων αυτών στην Φιλανδία είναι 10-20 ανά εκατομμύριο πληθυσμού ετησίως, ενώ οι κακοήθεις στρωματικοί όγκοι περιορίζονται στις τέσσερις περιπτώσεις ανά εκατομμύριο^{1,5}. Στις Η.Π.Α., οι νέες περιπτώσεις στρωματικών όγκων ετησίως, έχουν αυξηθεί από 300-500 σε 5000-6000⁶.

Συνήθως εμφανίζονται σε ασθενείς ηλικίας 50 έως 60 ετών με ελαφρά υπεροχή στους άνδρες⁷. Οι στρωματικοί όγκοι είναι σπάνιοι σε άτομα κάτω των 40 ετών και σπανιότατοι στα παιδιά¹.

Η συνηθέστερη εντόπιση των GIST είναι ο στόμαχος (60-70%) και ακολουθούν το λεπτό έντερο (20-30%), το παχύ έντερο με το ορθό (<5%) και τέλος ο οισοφάγος (<5%)^{4,6,7,8,9,10,11}. Σποραδικά οι στρωματικοί όγκοι μπορεί να πρωτοεμφανιστούν στο επίπλουν, στο μεσεντέριο, στο οπίσθιο περιτόναιο και τη σκωληκοειδή απόφυση, ενώ σε προχωρημένες περιπτώσεις είναι αδύνατη η ανεύρεση της πρωτοπαθούς εστίας¹².

Η κλινική εικόνα των ασθενών με στρωματικό όγκο γαστρεντερικού ποικίλει. Πολύ συχνά οι όγκοι μικρότεροι των 2 εκατοστών είναι μη συμπτωματικοί και ανευρίσκονται τυχαίως κατά την διάρκεια δακτυλικής εξέτασης για προστάτη, γυναικολογικής εξέτασης, γαστροσκόπησης, λαπαροσκόπησης, ή άλλης επέμβασης¹. Οι συμπτωματικοί όγκοι δίνουν συμπτώματα ανάλογα με την εντόπιση. Ευμεγέθεις στρωματικοί όγκοι με έλκος εντοπισμένο στο κέντρο του όγκου συνοδεύεται με οξεία ή χρόνια απώλεια αίματος². Εντοπίσεις στο στόμαχο και στο λεπτό έντερο μπορεί να σχετίζονται με αιμορραγία από το ανώτερο και κατώτερο πεπτικό σύστημα. Αντίθετα, στο παχύ έντερο, οι συνηθέστερες κλινικές εκδηλώσεις είναι αιμορραγία από το κατώτερο πεπτικό, πόνος κατά την αφόδευση, διαταραχές κενώσεων ή δύσπνοιας, απόφραξη και διάτρηση¹. Σε περιπτώσεις ιδιαίτερα προχωρημένες, είναι εμφανείς ψηλαφητές μάζες².

Λόγω της σπανιότητάς τους και με τα υπάρχοντα διαγνωστικά μέσα, η προεγχειρητική ταυτοποίηση όγκων του γαστρεντερικού ως GIST είναι δύσκολη και επομένως παραμένει δύσκολη η πρόγνωση και η θεραπευτική προσέγγιση. Οι δυσκολίες στον καθορισμό της βιολογικής τους συμπεριφοράς, έχουν ως αποτέλεσμα τη μη ύπαρξη συγκεκριμένων κριτηρίων χειρουργικής τακτικής που πρέπει να ακολουθηθούν. Η προεγχειρητική ιστολογική τους διάγνωση είναι δυσκολότερη από αυτή των αδενοκαρκινωμάτων

γιατί επικαλύπτονται από φυσιολογικό βλεννογόνο¹³. Η ευαισθησία της ενδοσκόπησης στη διάγνωση των GIST κυμαίνεται στο 65%, ενώ αξονική και η μαγνητική τομογραφία έχουν χαμηλά ποσοστά ευαισθησίας όσον αφορά στην προέλευση του όγκου. Αισιόδοξα μηνύματα προέρχονται από τη χρήση του υπερηχοτομογράφου διαορθικά, με τη δυνατότητα λήψης κατευθυνόμενων βιοψιών, εν τούτοις πολλοί συγγραφείς φοβούμενοι την εμφύτευση νεοπλασματικών κυττάρων, την αποφεύγουν¹³. Στους 3 ασθενείς με όγκο στομάχου η ενδοσκόπηση ανέδειξε ύπαρξη υποβλεννογονίας μάζας σε έναν ασθενή και παρουσία εξέλκωσης σε άλλη μία περίπτωση, ενώ τέλος σε έναν ασθενή η ενδοσκόπηση ήταν αρνητική. Στους 2 ασθενείς με όγκο στο ορθό, η ενδοσκόπηση ήταν διαγνωστική μόνο στον ένα, όπου ανέδειξε εικόνα ύπαρξης υποβλεννογονίας μάζας. Η ευαισθησία της μεθόδου ήταν 60%. Η ενδοσκοπική βιοψία στομάχου σε μία περίπτωση έδειξε μεσεγχυματικό όγκο στομάχου και σε 2 ήταν αρνητική, με ποσοστό ευαισθησίας 33.3%. Η αξονική τομογραφία κοιλίας που διενεργήθηκε σε τέσσερις από τους πέντε ασθενείς μας, ανάδειξε σε όλους χωροκατακτητική εξεργασία (ευαισθησία 100%). Η ευαισθησία της αξονικής τομογραφίας, όσον αφορά το όργανο προέλευσης του όγκου, ήταν της τάξεως του 25% και αφορούσε έναν ασθενή στους τέσσερις.

Οι GIST είναι ετερογενείς όγκοι και δεν έχουν σταθερή βιολογική συμπεριφορά¹. Τα κύρια κριτήρια εκτίμησης της βιολογικής συμπεριφοράς των στρωματικών όγκων είναι το μέγεθος και η μιτωτική τους δραστηριότητα⁴. Το μέγεθος από μόνο του δεν μπορεί να την εκτιμήσει επακριβώς. Υπάρχουν μικρού μεγέθους όγκοι που δίνουν μεταστάσεις και μεγαλύτερου μεγέθους όγκοι χωρίς μεταστάσεις. Σε ότι αφορά τις μιτώσεις, στρωματικοί όγκοι με περισσότερες από πέντε μιτώσεις σε 50 οπτικά πεδία ισχυρής μεγένθυσης συμπεριφέρονται ως κακοήθεις, ενώ με λιγότερες από δύο μιτώσεις σε 50 οπτικά πεδία ισχυρής μεγένθυσης συμπεριφέρονται συνήθως ως καλοήθεις^{2,7,8,9,15}. Όγκοι με δύο έως πέντε μιτώσεις σε 50 οπτικά πεδία έχουν απροσδιόριστη βιολογική συμπεριφορά και θεωρούνται ως ενδιάμεσης κακοήθειας². Η κακοήθης συμπεριφορά των GIST συνδέεται επίσης με την ανατομική εντόπιση του όγκου και τον πυρηνικό πλειομορφισμό του όγκου. Στον οισοφάγο και στο παχύ έντερο η πλειοψηφία των όγκων είναι κακοήθεις, ενώ στο στόμαχο μόνο το 1% αυτών, στο δε λεπτό έντερο το ποσοστό είναι 50/50, ενώ στο ορθό το 30% είναι κακοήθης αλλά υπάρχει υψηλό ποσοστό υποτροπών^{2,7,8,9,16}. Τέλος οι όγκοι του λεπτού εντέρου είναι πιο επιθετικοί από ότι αυτοί του στομάχου^{5,17,18}. Οι περιτοναϊκές εμφυτεύσεις, η ενδοκοιλιακή διασπορά και η μετάσταση στο ήπαρ, είναι συνήθη ευρήματα στους κακοήθεις GIST¹⁹. Αυτοί οι ασθενείς έχουν πολύ κακή πρόγνωση^{20,21}. Οι μεταστάσεις στους πνεύμονες και στα οστά είναι σπάνιες¹. Μία συστηματική λεμφαδενεκτομή φαίνεται να μην είναι αναγκαία, καλό θα είναι όμως να αφαιρούνται οι επιχώριοι λεμφαδένες, ιδιαίτερα εάν ο όγκος βρίσκεται στο λεπτό έντερο⁴.

Έκφραση της αβεβαιότητας στη διαγνωστική προσέγγιση αυτών των σπάνιων νεοπλασιών, καθότι αποτελούν το 0.1% των νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου και ορθού, είναι οι επανειλημμένες προσπάθειες ταξινόμησής τους, από τους παθολογοανατόμους¹³. Η διαγνωστική αβεβαιότητα μεταβιβάζεται και στα θεραπευτικά σχήματα που θα πρέπει να ακολουθηθούν. Ο Evans και οι συνεργάτες του, στην ανάλυση 56 ασθενών δεν βρήκε μια σίγουρη στατιστική συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους της επέμβασης και της επιβίωσης των ασθενών²². Φαίνεται ότι η θεραπευτική en block αφαίρεση του όγκου με αρνητικά όρια εκτομής, χωρίς εμφανή υπολειπόμενη νόσο (R0), μειώνει την πιθανότητα τοπικής υποτροπής της νόσου. Η διενέργεια ταχείας βιοψίας μπορεί, να βοηθήσει στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ αδενοκαρκινώματος και μεσεγχυματικού όγκου, δεν επιτρέπει όμως ασφαλή συμπεράσματα όσον αφορά στη βιολογική συμπεριφορά του. Μεγάλες δυσκολίες παρουσιάζονται όσον αφορά την χειρουργική τακτική που πρέπει να ακολουθηθεί όταν η εντόπιση του στρωματικού όγκου είναι στο κάτω τριτημόριο του ορθού, αφού διεγχειρητικά η βιολογική συμπεριφορά του όγκου δεν είναι γνωστή και δύσκολα κάποιος θα αποφασίσει σαν χειρουργική τακτική την κοιλιοπερινεϊκή εκτομή του ορθού. Η θεραπεία της νόσου είναι η ριζική αφαίρεση του όγκου επί υγιών ορίων, ενώ σε περιπτώσεις κακοήθους συμπεριφοράς του όγκου, R1 εκτομής του όγκου με μικροσκοπικά υπολειπόμενη νόσο, ή προχωρημένης νόσου, αισιόδοξα μηνύματα προέρχονται από τη χρήση του φαρμάκου STI571 (imatinib mesylete).

Συμπέρασμα

Υπάρχουν δυσκολίες στη προεγχειρητική προσέγγιση των μεσεγχυματικών όγκων του στομάχου και του λεπτού εντέρου. Οι δυσκολίες αυτές φαίνεται να παραμένουν και στους στρωματικούς όγκους του ορθού. Οι ασθενείς αυτοί οδηγούνται στο χειρουργείο με ένδειξη ερευνητικής λαπαροτομίας, αφού δεν είναι γνωστό το όργανο προέλευσης των όγκων, αφήνοντας έτσι πολλά ερωτηματικά όσον αφορά την χειρουργική τακτική που πρέπει να ακολουθηθεί. Η εξέλιξη της ανοσοϊστοχημείας σε συνδυασμό με την χρήση του φαρμακευτικού παράγοντα imatinib mesylete παρέχουν μια ασφάλεια για την μετεγχειρητική θεραπεία που πρέπει να ακολουθηθεί, καλύπτοντας έτσι την ανασφάλεια του χειρουργικού αποτελέσματος που προκύπτει μετά την αφαίρεση του όγκου κατά τη διάρκεια της ερευνητικής λαπαροτομίας.

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) located at the rectum. Problems in diagnosis and surgical treatment

N. CHRISTODOULOU, E. GIORGAKIS, I. IKONOMAKIS, T. PETRONIATIS, E. ANTONOGLOU, N. PAPANTONIOU, M. POLITOU, A. KOTIS, T. PAPAVASILIOU

The purpose of this project is to present the difficulties in the diagnostic approach and the choice of treatment to be applied for stromal tumors of the rectum.

Material and method: During the period 1999-2004, 11 patients with mesenchymal tumor of the gastrointestinal tube were surgically treated. In 5 patients the mesenchymal tumor was located in the stomach, in 4 patients in the small intestine and in 2 patients in the rectum. In 10 patients removal of the tumor was performed, followed by immunohistochemical evaluation of the material removed. In 5 patients the immunohistochemical evaluation revealed stromal tumor (GIST) (positivity in antibodies CD34 and CD117 (C-kit)). 2 of these stromal tumors had originated from the rectum.

Results: In the first patient with rectal GIST the indication for operation was tumorous involvement of one Bartholin's gland, while the second patient was operated due to a tumor of the minor pelvis unknown origin. Preoperational imaging control did not specify the organ of origin of the tumor, while in one patient the biopsy for histological evaluation was impossible. During the operation, resection of the tumorous material was performed and, concerning the organ of origin of the tumor, suspicion aroused for the rectum. Histological and immunohistochemical evaluation of the material removed for both patients revealed mesenchymal tumor from the muscle fibers of the intestinal wall, with positivity in antibodies CD34 and CD117 (C-kit), thus classifying them as stromal tumors.

Conclusion: There are difficulties in preoperational diagnostic approach of rectal mesenchymal tumors. These patients are operated with the indication of explorative laparotomy since the organ of origin of the tumor is unknown, leaving thus many questions concerning the surgical strategy to be followed. Progress in immunohistochemistry combined with the use of the pharmaceutical substance called imatinib mesylete offers some safety in postoperational treatment of these patients.

Key words: Rectal stromal tumors, diagnostic and therapeutic approach, STI571(Imatinid).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 438: 1-10, 2001.
- MV Chandu de Silva, Robin Reid. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): C-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with Imatinid. *Pathology Oncology Research*. Vol 9 No 1, 13-19, 2003.
- Lattarulo S, Ugenti I, Ferrarese F, Fabiano G. Gastrointestinal stromal tumors: current issues *Chir Ital*. 2003 Mar-Apr; 55(2): 219-226.
- Ignjatovic M. Gastrointestinal stromal tumors. *Vojnosanit Pregl*. 2002 Mar-Apr; 59(2): 183-202.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors. *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae* 87: 278-281, 1998.
- Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 33: 459-465, 2002.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 30: 1213-1220, 1999.
- Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M et al: Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas and leiomyosarcomas in the rectum and anus. A clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 25: 1121-1133, 2001.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J: Esophageal stromal tumors: immunohistochemical and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol* 24: 211-222, 2000.
- Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW et al: Stromal tumors of the abdominal colon: A clinicopathologic study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 23: 937-945, 1999.
- Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW et al: Stromal tumors of the anorectum: A clinicopathologic study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 23: 946-954, 1999.
- Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW: Extragastric stromal tumors (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histological predictors of outcome. *Mod Pathol* 13: 577-585, 2000.
- Takamori Nakayama A¹, Hayato Hirose A¹, Kiyoshi Isobe A¹, Kou Shiraishi A¹, Takao Nishiumi A¹, Syunji Mori A¹, Yoshiaki Furuta A¹, Masao Kasahara A². Gastrointestinal stromal tumor of the rectal mesentery. *Journal of Gastroenterology* . Volume 38, Number 2, February 2003 : 186 – 189.
- Vliagoftis H, Worobec AS, Metcalfe DD: The proto-oncogene c-kit and c-kit ligand in human disease. *J Allerg Clin Immunol* 100: 435-440, 1997.
- Tsuura Y, Hiraki H, Watanabe K et al: Preferential localization of c-kit product in tissue mast cells, basal cells of the skin, epithelial cells of the breast, small cell lung carcinoma and seminoma/dysgerminoma in human: immunohistochemical study of formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *Virchows Arch* 424: 135-141, 1994.
- Heinrich NC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA: Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Human Pathol* 33: 484-495, 2002.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al: Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279: 577-580, 1998.
- Nakahara M, Isozaki K, Hirota S, et al: A novel gain-of-function mutation of c-kit gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 115: 1090-1095, 1998.
- Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M: Mutations in exon 11 of c-kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Pathol* 154: 53-60, 1999.
- Lux ML, Rubin BP, Biase TL, et al: KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol* 156: 791-795, 2000.
- Rosai J. *Ackerman's surgical pathology* (8th ed.). Mosby, St Louis, 1995, pp.645-647.
- Evans HL (1985). Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. A study of 56 cases followed for a minimum of 10 years. *Cancer* 56:2242.

