

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"
ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ: 1945

ΤΟΜΟΣ 73 ΤΕΥΧΟΣ 1-3 2011

ΕΠΑΙΝΟΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

VOLUME 73 NUMBER 1-3 2011



NOSOKOMIAKA CHRONIKA
Official publication of the Scientific Society
of Evangelismos Hospital

ΑΠΟ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ

ΔΙΟΙΚΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ

ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ Γ.Ν.Α.
«Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Υψηλάντου 45, 106 76 Αθήνα
Τηλ. / Fax: 213 2041744
e-mail: sseh@evaggelismos-hosp.gr
site: www.evaggelismos-hosp.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤ/ΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΒΑΣΣΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

ΤΣΙΡΟΓΙΑΝΝΗ Αλεξάνδρα

ΤΑΜΙΑΣ

ΕΞΑΡΧΟΣ Δημήτριος

ΜΕΛΗ

ΖΗΣΗΣ Χαράλαμπος
ΚΛΗΜΟΠΟΥΛΟΣ Σεραφείμ
ΚΡΑΤΗΜΕΝΟΣ Θεόδωρος
ΛΑΖΑΡΙΩΤΗ Φωτεινή
ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Γεώργιος

ISSN 0369-5700

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΒΑΣΣΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΕΞΑΡΧΟΣ Δημήτριος

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ Νεκτάριος
ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΥ Αθηνά
ΚΑΠΙΡΗΣ Στυλιανός
ΚΛΗΜΟΠΟΥΛΟΣ Σεραφείμ
ΠΡΟΚΟΠΑΚΗ Καλλιόπη
ΣΚΥΛΑΚΑΚΗ Μαρία
ΣΤΥΛΙΑΝΙΔΗΣ Γεώργιος
ΤΑΡΑΣΗ Αικατερίνη
ΤΖΑΝΕΛΑ Μαρινέλλα
ΤΣΙΡΟΓΙΑΝΝΗ Αλεξάνδρα

ΕΚΤΥΠΩΣΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ
Καποδιστρίου 34 - 10432 Αθήνα
Τηλ. πληροφοριών: 210 5279000

Ετήσια συνδρομή εσωτερικού 30 €

Εταιρείες - Οργανισμοί 50 €

Συνδρομές εξωτερικού 40 €

Φοιτητές 10 €

Διεύθυνση υπεύθυνου σύμφωνα με το νόμο:

Δρ. Θεοφάνης Αποστόλου

Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ



ΤΟΜΟΣ 73

ΤΕΥΧΟΣ 1-3

2011

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΤΕΥΧΟΣ 1-3

ΕΙΔΙΚΟ ΘΕΜΑ

Το «Παράξενο» στην παθολογία

Μ. Παραράς _____ 5

ΠΡΟΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ανοσοφαινοτυπική ανάλυση μυελού των οστών με κυτταρομετρία ροής σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα: Διαγνωστική σημασία

Μ. Βικεντίου, Α. Ψαρρά, Β. Καψιμάλη, Κ. Λιάπης, Ε. Λιανίδου, Α. Στεφανουδάκη, Κ. Τσιώνος, Ε. Νικηφοράκης, Χ. Παπαστεριάδη _____ 12

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Η μικροβιαμία από *streptococcus bovis* συσχετίζεται με νεοπλασία παχέος εντέρου

Σ. Παπασάββας, Κ. Γεωργιόπουλος, Β. Νικολόβ, Θ. Δρόσος, Ι. Κωνσταντινίδης _____ 21

Πνευμονική ίνωση που προηγείται κατά επτά χρόνια της εμφάνισης μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας. Παρουσίαση περιστατικού

Α. Μ. Τσιμογιάννη, Μ. Στρατίκη, Γ. Στρατάκος, Σ. Ζακυνθινός, Π. Κατσαούνου _____ 26

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Αντίδραση του οργανισμού στο κατάγμα. Η νόσος του κατάγματος

Ι. Κ. Ακριβός, Ε. Χαράλαμπιδης, Γ. Σίνης _____ 32

Δυσπλαστικοί σπίλοι (άτυποι σπίλοι, σπίλοι του Clark)

Α. Αλεξίου, Κ. Νούτσας _____ 39

Αναισθησιολογική προεγχειρητική προσέγγιση του αναπνευστικού συστήματος σε υπερήλικα καταγματία

Β. Καραμέρη _____ 43

Χειρουργική θεραπεία των MALT λεμφωμάτων του στομάχου

Ε. Λώλης _____ 50

Οδηγίες για τους συγγραφείς

Στις οδηγίες που ακολουθούν ελήφθησαν υπόψη οι τελευταίες υποδείξεις (1997) της Διεθνούς Επιτροπής των Εκδοτών Ιατρικών Περιοδικών (International Committee of Medical Journal Editors - ICM - JE): Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.

1. ΕΙΔΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ. Στα “Νοσοκομειακά Χρονικά” δημοσιεύονται εργασίες πάνω σε θέματα της Ιατρικής και των συναφών κλάδων καθώς και γενικότερα θέματα με ιατρικό ενδιαφέρον. Ειδικότερα:

Ανασκοπήσεις, από δύο το πολύ συγγραφείς. Περιέχουν μέχρι 20 δακτυλογραφημένες σελίδες και μέχρι 100 παραπομπές το πολύ.

Πρωτότυπες εργασίες, βασικής ή κλινικής έρευνας. Περιέχουν πρωτοδημοσιευόμενα στοιχεία. Απαραίτητη η στατιστική ανάλυση.

Κλινικές μελέτες, για την παρουσίαση κλινικής εμπειρίας, μέχρι 15 σελίδες το πολύ και ανάλογη βιβλιογραφία. Στατιστική ανάλυση επιθυμητή.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις, για σύντομη (6-8 σελίδες) παρουσίαση σπάνιας νόσου ή εκδήλωσης ή ασυνήθους κλινικής πορείας. Η συζήτηση περιορίζεται στην υποστήριξη της παρουσίας και δεν πλατειάζει σε βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Εργαστηριακά διαγνωστικά θέματα, για παρουσίαση ειδικών τεχνικών ή μεθόδων (μέχρι 15 σελίδες).

Άρθρα σύνταξης, για σύντομο σχολιασμό επίκαιρων θεμάτων ή δημοσιευόμενων εργασιών, μετά από επιλογή του συγγραφέα από τη Συντακτική Επιτροπή. Αν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού είναι ανυπόγραφα.

Επίκαιρα θέματα, για σύντομη (μέχρι 4-5 σελίδες) αναφορά τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα, με πολύ περιορισμένη βιβλιογραφία.

Γραπτά σεμινάρια, γραπτά συμπόσια, στρογγυλά τραπέζια, κλινικοπαθολογοανατομικές συζητήσεις, κατά την κρίση της Σύνταξης.

Ειδικά θέματα, που αφορούν τις επιστήμες υγείας και δεν κατατάσσονται σε άλλη κατηγορία εργασιών, καθώς και γενικότερου ενδιαφέροντος που άπτονται της ιατρικής, έκτασης μέχρι 15-20 σελίδες.

Γράμματα αναγνωστών, πάντοτε ενυπόγραφα και έκτασης 1-2 σελίδων, με κρίσεις για δημοσιευόμενη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία κ.λπ. Αν αφορούν κρίσεις δημοσιευμένης εργασίας, τίθενται υπόψη του συγγραφέα, που μπορεί να απαντήσει.

2. ΆΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- Η γλώσσα των εργασιών αφήνεται στο συγγραφέα, αρκεί να είναι ορθή και ομοιογενής. Πάντως συνιστούμε τη χρήση σωστής δημοτικής.
- Συνίσταται η αποφυγή αναγραφής μεγάλου αριθμού συγγραφέων, ιδιαίτερα στις “Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις”, στις οποίες οι συγγραφείς δεν πρέπει να υπερβαίνουν τους πέντε. Όλοι οι εμφανιζόμενοι συγγραφείς

μιας εργασίας, ιδίως πρωτότυπης, οφείλουν να έχουν συμβάλει ουσιαστικά στην εκπόνησή της και συγκεκριμένα α) στη σύλληψη, το σχεδιασμό και την εκτέλεσή της, τη συλλογή και επεξεργασία αποτελεσμάτων, και β) στη συγγραφή ή/και επιμέλεια κειμένου. Εξυπακούεται ότι πρέπει να έχουν λάβει γνώση της τελικής μορφής του κειμένου και να έχουν εγκρίνει την υποβολή του προς δημοσίευση. Άλλη συμμετοχή, όπως αυτή της χρηματοδότησης, της συλλογής υλικού ή της γενικής εποπτείας της ερευνητικής ομάδας δεν δικαιολογεί την εμφάνιση ονόματος στη συγγραφική ομάδα. Γι’ αυτές τις περιπτώσεις προβλέπεται η δυνατότητα γραπτής αναγνώρισης της όποιας συμβολής, η οποία βεβαίως δημοσιεύεται μαζί με το κείμενο. Η σειρά δημοσίευσης των ονομάτων των συγγραφέων συναποφασίζεται από τους ίδιους.

- Όλες οι εργασίες αποστέλλονται για κρίση σε δύο ανεξάρτητους κριτές και επί διαφωνίας σε τρίτον. Τα ονόματα των κριτών και των συγγραφέων είναι απόρρητα. Η τελική απόφαση για δημοσίευση και ο χρόνος της ανήκει στη Συντακτική Επιτροπή.
- Εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί προφορικά ή δημοσιευθεί σε περίληψη (π.χ. πρακτικά συνεδρίων) ή έχει δημοσιευθεί αλλού, αλλά παρουσιάζεται με πρόσθετα ή νεότερα στοιχεία, αυτό υποσημειώνεται στη σελίδα του τίτλου. Θεωρούμε ηθική δέσμευση των συγγραφέων να μην υποβάλλουν εργασία αυτούσια δημοσιευμένη αλλού. Η τελευταία δεν γίνεται δεκτή προς δημοσίευση, εκτός από εξαιρετικές περιπτώσεις κατά την κρίση της Συντακτικής Επιτροπής και με σχετική σημείωση. Η δημοσίευση μιας εργασίας σε ξενόγλωσσο περιοδικό δεν αποκλείει τη δημοσίευσή της στην ελληνική γλώσσα στο παρόν περιοδικό, στο σύνολό της ή μέρος αυτής, φυσικά μετά από τη σχετική διαδικασία κρίσης.
- Πειραματικές κλινικές εργασίες (φάση 1, 2, 3) σε ανθρώπους πρέπει να συνοδεύονται από έγγραφη δήλωση ότι η έρευνα έγινε σύμφωνα με τους διεθνείς δεοντολογικούς κανόνες και τη νομοθεσία (συγκατάθεση ασθενών, έγκριση από επιτροπή δεοντολογίας ή φαρμάκων, έγκριση φαρμάκου από τον ΕΟΦ κ.λπ.).
- Οι εργασίες υποβάλλονται δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα σε τρία αντίτυπα. Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντή του τμήματος από το οποίο προέρχεται. Το τυχόν αντίθετο αφορά στις σχέσεις των ενδιαφερομένων και η Συντακτική Επιτροπή (η οποία κρίνει εργασίες και όχι διαπροσωπικές σχέσεις) δεν έχει καμιά ανάμειξη.
- Οι αναφερόμενες ουσίες πρέπει να αναγράφονται με την κοινόχρηστη ονομασία ή το χημικό όνομα. Για τις μονάδες, ενθαρρύνουμε τη χρήση του διεθνούς *Système International* (SI) - βλ. ΙΑΤΡΙΚΗ 1980, 37:139.

OWNER - PUBLISHER

SCIENTIFIC SOCIETY OF EVANGELISMOS HOSPITAL
45, IPSILANTOU STR., 10676 Athens, GREECE
Tel. / Fax: 213 2041744
e-mail: sseh@evangelismos-hosp.gr
site: www.evangelismos-hosp.gr

BOARD OF THE SCIENTIFIC SOCIETY**PRESIDENT**

APOSTOLOU Theofanis

VICE PRESIDENT

VASLAMATZIS Michael

SECRETARY

TSIROGIANNI Alexandra

TREASURER

EXARHOS Dimitrios

MEMBERS

ZISIS Charalampos
KLIMOPOULOS Serafim
KRATIMENOS Theodoros
LAZARIOTI Fotini
PAPADIMITRIOU George

ISSN 0369-5700**EDITOR IN CHIEF**

VASLAMATZIS Michael

VICE EDITOR IN CHIEF

APOSTOLOU Theofanis

ASSOCIATE EDITOR

EXARHOS Dimitrios

EDITORIAL BOARD

ALEVIZOPOULOS Nektarios
ARGYROPOULOU Athina
KAPIRIS Stylianos
KLIMOPOULOS Serafim
PROKOPAKI Kalliopi
STYLIANIDIS George
TARASSI Aikaterini
TZANELA Marinella
TSIROGIANNI Alexandra

PRODUCTION

NATIONAL PRINTING HOUSE
34, Kapodistriou Str., 10432 Athens
Tel. information: 210 5279000

Annual subscription in Greece 30 €
Societes - Organisations 50 €
Annual subscription for other countries 40 €
Students 10 €

Executive Editor

APOSTOLOU Theofanis
"EVANGELISMOS" HOSPITAL

NOSONOMIAKA CHRONIKA**VOLUME 73, NUMBER****NUMBER 1-3****2011****CONTENTS****SPECIAL ARTICLE****Peculiar signs and symptoms in internal medicine**

M. Pararas _____ 5

ORIGINAL ARTICLE**Diagnostic utility of bone marrow immunophenotyping by flow cytometry in patients with Myelodysplastic Syndromes**

M. Vikentiou, A. Psarra, V. Kapsimali, K. Liapis, E. Lianidou,
A. Stefanoudaki, K. Tsionos, E. Nikiforakis, C. Papasteriades _____ 12

CASE REPORTS**Association of streptococcus bovis bacteremia with colonic neoplasia**

S. Papasavvas, C. Georgiopoulos, V. Nikolov, T. Drosos, I. Constantinides _ 21

Pulmonary fibrosis predating microscopic polyangiitis by seven years

Tsomianni M A, Stratiki M, Stratakos G, Zakyntinos S, Katsaounou P __ 26

REVIEWS**Fracture disease**

I. K. Akrivos, E. Charalampidis, G. Sinnis _____ 32

Dysplastic Nevi (atypical nevi, Clark's nevi)

A. Alexiou, K. Noutsis _____ 39

Preoperative pulmonary evaluation in elderly patients with lower limb fractures

V. Karameri _____ 43

The role of surgical treatment for the gastric MALT lymphomas

E. Lolis _____ 50

Οδηγίες για τους συγγραφείς

ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ: Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. Σελίδα τίτλου, με τον τίτλο της εργασίας (μέχρι 15 λέξεις), τα ονόματα των συγγραφέων και σε υποσημείωση το τμήμα από το οποίο προέρχεται, τη θέση ή τον ανώτερο ακαδημαϊκό τίτλο κάθε συγγραφέα και τυχόν υποσημείωση για το εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί ή δημοσιευθεί σε περίληψη αλλού (βλ. παραπάνω). Να σημειώνεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και τα τηλέφωνα του.
2. Σελίδα περίληψης στα ελληνικά με τις λέξεις ευρετηρίου (key words).
3. Το κείμενο της εργασίας με κατάλληλο χωρισμό σε διάφορα «κεφάλαια».
4. Σελίδα με την αγγλική περίληψη, με τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων και τις λέξεις ευρετηρίου στα αγγλικά, με τη μορφή abstract (μέχρι 300 λέξεις), δομημένου με συγκεκριμένο τρόπο: background, material and methods, results, conclusions, key words.
5. Βιβλιογραφία με το σύστημα Vancouver: Ο κατάλογος δεν είναι αλφαβητικός αλλά με τη σειρά που οι παραπομπές ευρίσκονται στο κείμενο. Στο κείμενο αναφέρονται με τον αριθμό του καταλόγου και όχι με όνομα συγγραφέα. Για άρθρα περιοδικών, τα επώνυμα των συγγραφέων γράφονται μέχρι τρία – τα παραπάνω γράφονται et al ή κ.ά. (με τα αρχικά χωρίς τελείες) – ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό γραμμένο με τη διεθνή μορφή σύντμησης όπως στο Index Medicus, η χρονολογία, ο αριθμός τόμου και η πρώτη και τελευταία σελίδα του άρθρου (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. JAMA 1988, 215: 101-103). Για μονογραφία, το όνομα, ο τίτλος, ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. Saunders Co, London, 1988). Για κεφάλαιο βιβλίου, τα ονόματα, ο τίτλος του κεφαλαίου, ο τίτλος του βιβλίου, ο επιμελητής σύνταξης (editor), ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. In: Practice of Surgery, H. Kim, ed, Saunders Co, London 1988). Οι βιβλιογραφικές παραπομπές θα πρέπει να μπορούν να ελεγχθούν από τον κριτή και - κυρίως - από τον αναγνώστη. Έτσι, εάν η βιβλιογραφική αναφορά ευρίσκεται σε άρθρο, βιβλίο κ.λπ. που δεν συμβουλευθήκε άμεσα

ο συγγραφέας αλλά αναφέρεται αλλού, ιδιαίτερα για παλιά ή δυσεύρετα στοιχεία, τότε δεν αναγράφεται σαν ξεχωριστή αναφορά διογκώνοντας άσκοπα και τεχνητά το βιβλιογραφικό πίνακα, αλλά αποδίδεται στο στοιχείο που άμεσα μελέτησε ο συγγραφέας (π.χ. “ο Crohn το 1932 ανέφερε¹⁰” - όπου 10 είναι το άρθρο του Smith που πράγματι συμβουλευτήκε ο συγγραφέας). Ιδιαίτερη σύσταση γίνεται για τη χρησιμοποίηση και της ελληνικής βιβλιογραφίας που είναι ήδη αρκετά πλούσια.

6. Πίνακες και σχήματα σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα, σε τρία αντίτυπα, με διαδοχική αρίθμηση και σύντομη επεξήγηση. Πίνακες δακτυλογραφημένοι σε διπλό διάστημα χωρίς διαχωριστικές γραμμές, σχήματα με σινική μελάνη.
7. Φωτογραφίες καλής ποιότητας σε στιλπνό χαρτί. Πίσω από τη φωτογραφία σημειώνεται με μαλακό μολύβι βέλος που δείχνει το πάνω μέρος και ο αύξων αριθμός και σε αυτοκόλλητο τα ονόματα των συγγραφέων της εργασίας. Σε ξεχωριστή σελίδα γράφονται οι υπότιτλοι των φωτογραφιών κατά σειρά. Συνιστούμε τη χρησιμοποίηση των τελείως απαραίτητων για κάθε περίπτωση φωτογραφιών, το μέγεθος των οποίων στην τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης. Σημειώνεται ότι κατά τη δημοσίευση φωτογραφίας ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να μην αποκαλύπτεται η ταυτότητα του ατόμου. Το ονοματεπώνυμο σε καμιά περίπτωση δεν πρέπει να αναγράφεται (π.χ. σε ακτινογραφίες, κ.λπ.), ενώ στις δημοσιευόμενες φωτογραφίες η απλή επικάλυψη των οφθαλμών δεν αποτελεί επαρκή διαφύλαξη της ανωνυμίας του εικονιζόμενου προσώπου.

ΔΙΟΡΘΩΣΕΙΣ-ΑΝΑΤΥΠΑ

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας κάνει την τελευταία διόρθωση του δοκιμίου κατά την οποία αποκλείονται μεταβολές ή προσθήκες στην εργασία. Η διόρθωση αυτή πρέπει να γίνεται σε 2-3 ημέρες και να επιστρέφεται με την τυχόν αίτηση ανατύπων, τα έξοδα των οποίων βαρύνουν τους συγγραφείς και καθορίζονται από τον εκδότη, χωρίς ανάμειξη της Σύνταξης.

Το «Παράξενο» στην παθολογία

Μ Παραράς

Παθολόγος, πρώην Διευθυντής
Γ' Παθολογικής Κλινικής Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Ο καθηγητής της Ιατρικής, στο Πανεπιστήμιο του ΕΔΙΜ-ΒΟΥΡΓΟΥ, σερ Joseph Bell είχε γράψει στον γιατρό Arthur Conan Doyle (δημιουργού του Sherlock Holmes), ότι:

«Ο αληθινός παράγοντας, που επιτυχώς συμβάλει στην διάγνωση, είναι: η ακριβής και ευφυής αναγνώριση ασημάντων διαφορών, ως και η μετέπειτα αξιολόγησή τους»

Και συνέχιζε:

«Τα μάτια βλέπουν. Τα αυτιά ακούν. Στη μνήμη αμέσως καταγράφονται. Στην συνέχεια ανακαλούνται διάφορα ανάτυπα από την λογική ακολουθία».

«Η φαντασία στον επιδέξιο διαγνώστη πρέπει να είναι ικανή:

α) να συνθέτει θεωρίες ή

β) να συνενώνει τους κρίκους κομματιασμένης αλυσίδας ή

γ) να ξεχωρίζει τις ενδείξεις με τα ουσιώδη επιχειρήματα, σε τρόπο ώστε ο έμπειρος διαγνώστης να τα ανιχνεύει και να τα χρησιμοποιεί.

Από τις περιόδους του αξεπέραστου κλασικού ελθινισμού η ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ του αρρώστου είχε πρωτεύοντα ρόλο. Τότε, το κάθε νόσημα γινόταν αντιληπτό μονάχα από την ταλαιπωρία, που προκαλούσε στον άρρωστο.

Μόλις, τον προπερασμένο αιώνα δόθηκε η πρόψουσα έμφαση στο ΙΣΤΟΡΙΚΟ και την ΚΛΙΝΙΚΗ εξέταση του αρρώστου.

Έτσι τα «ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ» και τα «ΣΗΜΕΙΑ» κάθε νοσήματος, που εννοιολογικώς ήταν ταυτόσημα από τα χρόνια της αναγέννησης της κλασικής ιατρικής ξεχώρισαν τον 19ο αιώνα σε:

α) ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΑ ή ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ (διήγηση αρρώστου) και

β) ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΑ ή ΣΗΜΕΙΑ (νοσηρές μεταβολές, αντιληπτές με την κλινική εξέταση)

Ο περίφημος Osler αδιακόπως διατυμπάνιζε:

Κοίταξε και έπειτα σκέψου λογικά. Σύγκρινε. Έλεγξε. Πρωτίστως όμως παρατήρησε!!

Στο πανεπιστήμιο, τα χρόνια της φοίτησης και τα μετέπειτα της ειδικότητας, ως και του κύκλου της επιμόρφωσης, κυλούν ανάμεσα σε μεγάλη σωματική και πνευματική υπερένταση προκειμένου να επιτευχθεί:

I. ΑΦΟΜΟΙΩΣΗ πληθώρας επιστημονικών γνώσεων

II. ΚΑΤΑΧΩΡΗΣΗ και ΟΡΓΑΝΩΣΗ αυτών και

III. ΧΡΗΣΤΙΚΗ εφαρμογή τους.

Το εξαντλητικό και συγχρόνως προκλητικό έργο του κάθε γιατρού ανευρίσκει επιτυχή έκβαση στον άρρωστο ΣΥΝΑΝΘΡΩΠΟ μας.

Ατυχώς, ο τελευταίος, για τον εαυτό του και τους γιατρούς μαζί με την νόσο του δεν διαθέτει κάποια ετικέτα της ονομασίας του νοσήματός του, εκτός από τα ΑΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΤΑ συμπτώματα και σημεία αυτού, τα οποία άλλοτε είναι ασημάντα και ανεκτά και άλλοτε απειλητικά για την ίδια την ζωή του.

Αποτελεί πάγια και θεμελιώδη αρχή της εσωτερικής παθολογίας η σε βάθος διαφορική διάγνωση η οποία πρέπει να στηρίζεται, σε συγκεκριμένους διαγνωστικούς αλγορίθμους.

Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΚΕΨΗ ΕΙΝΑΙ ΔΙΑΝΟΗΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΔΕΙ ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ, ΟΡΑΤΟ ΣΧΗΜΑ ΚΑΙ ΜΟΡΦΗ, ΑΠΟ ΤΑ ΕΚΑΣΤΟΤΕ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ, ΚΑΘΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ.

Ο γιατρός από κάθε άρρωστο:

α) ΔΙΑΜΟΡΦΩΝΕΙ κατάλογο ουσιαστικών ενοχλημάτων.

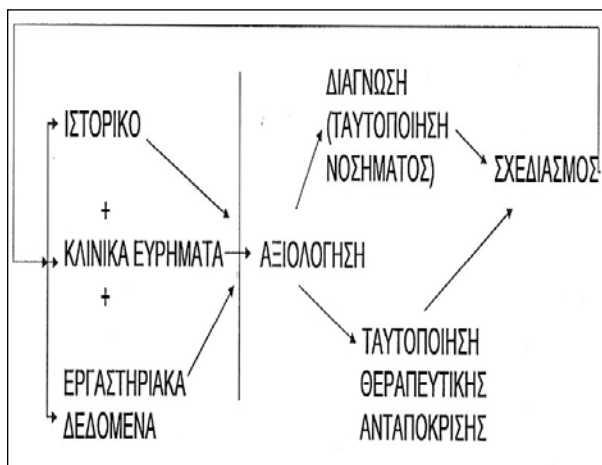
β) ΑΝΑΖΗΤΑ το «ΟΔΗΓΟ» σύμπτωμα

γ) ΕΝΤΑΣΣΕΙ την ΛΟΙΠΗ συμπτωματολογία στον «ΟΔΗΓΟ» σύμπτωμα

δ) ΔΗΜΙΟΥΡΓΕΙ ΙΑΤΡΙΚΕΣ σκέψεις

ε) ΑΠΟΠΕΙΡΑΤΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ της ΠΙΘΑΝΟΤΕΡΗΣ αιτίας.

Την αλληλουχία αυτή, που ακολουθείται, σε κάθε περίπτωση αρρώστου, απεικονίζει η παρακάτω σχηματική παράσταση:



Απαραίτητη η εξοικείωση με ΣΥΝΗΘΗ συμπτώματα ΣΠΑΝΙΩΝ νόσων και ΑΣΥΝΗΘΕΙΣ εκδηλώσεις ΣΥΝΗΘΩΝ νόσων.

ΑΝ το δεσπόζον σύμπτωμα ανήκει ΠΑΡΑΔΟΞΟΣ στα ΚΟΙΝΑ ή ΜΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ υπάρχει ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΣ για την ΑΞΙΟΠΟΙΗΣΗ του στη Διάγνωση.

Η βιβλιογραφία και η εμπειρία επέτρεψαν να «αλιεύσω» παράξενες κλινικές εκδηλώσεις για τις οποίες παρακαλώ την προσοχή σας να τις ξαναθυμηθούμε, για να μην «ΚΡΥΦΤΟΥΝ ΣΤΙΣ ΧΑΡΑΜΑΔΕΣ» και ΔΕΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΘΟΥΝ:

ΕΡΥΘΡΟΜΕΛΑΛΓΙΑ

Χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα, αυξημένη θερμοκρασία τοπικώς.

Παρατηρείται συσσώρευση ΑΜΠ στα αρτηρίδια, απελευθέρωση προσταγλανδινών. Είναι ιδιοπαθής (50%) και δευτεροπαθής, κατά το υπόλοιπο 50%. Παρατηρείται στα Μυελούπερπλαστικά Σύνδρομα, στις αγγειίτιδες, στον SLE, στην ρευματοειδή αρθρίτιδα και μετά θεραπεία με interferon.

ΠΟΡΦΥΡΑ GUN METAL GREY

Παρατηρείται στην μηνιγγιτιδοκοκκαιμία.

ΠΡΟΣΩΠΟ BLUE PURPLE (MAUVE VISAGE)

(Ιώδες, σαν μενεξές). Χαρακτηριστικό στη λήψη χλωροπρωμαζίνης.

ΠΛΑΔΑΡΕΣ ΠΑΛΑΜΕΣ

Χαρακτηρίζεται από βελούδινη πάχυνση παλαμών, με έξαρση των φυσιολογικών χαρακτηριστικών του δέρματος. Παρατηρείται σε βρογχογενές νεόπλασμα και στο νεόπλασμα στομάχου.

ΑΥΞΗΣΗ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΚΑΠΕΛΟΥ – ΓΑΝΤΙΩΝ – ΔΑΚΤΥΛΙΔΙΟΥ

Χαρακτηρίζει την μεγαλακρία και παρατηρείται στη νόσο Paget.

ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ ΑΙΣΘΗΣΗ ΘΕΡΜΟΥ – ΚΡΥΟΥ

Παρατηρείται σε δηλητηρίαση από ψάρια, μολυσμένα με τοξίνες, μαστιγοφόρων θαλασσίων πρωτοζώων, γένους Dinoflagellate. Οι τοξίνες προσκολλώνται στα φύκια, με τα οποία τρέφονται τα ψάρια (παλαμίδες – ροφοί – χέλια – λιθρίνια κ.α.).

ΓΑΛΑΚΤΟΡΡΟΙΑ

Είναι χαρακτηριστική σε υπερπρολακτιναιμία. Επίσης παρατηρείται μετά από λήψη φαρμάκων όπως:

- Φαινοθειαζίδες
- Οιστρογόνα
- Σιμετιδίνη
- Αλοπεριδίνη
- Ναρκωτικά

ΠΟΝΟΣ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ ΣΕ ΚΑΤΩΦΕΡΗ ΒΑΔΙΣΗ

(ΝΕΥΡΟΓΕΝΗΣ ΧΩΛΟΤΗΤΑ με ΠΑΡΑΙΣΘΗΣΙΕΣ και ΡΑΧΙΑΛΓΙΑ → Στένωση νωτιαίου σωλήνος). Παρατηρείται ιδιοπαθώς ή συγγενώς

- Σε εκφυλιστικά νοσήματα
- Στην υπερπλασία ωχρού συνδέσμου
- Σε σπονδύλωση – σπονδυλολίσηση – σκολίωση
- Στην ρευματοειδή Αρθρίτιδα και στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
- Στη μεγαλακρία, στη νόσο Paget και στο σύνδρομο Cushing.

ΣΥΜΠΤΩΜΑ LHERMITTE

Πρόκειται για αίσθημα Ηλεκτρικής Εκκενώσεως στη σπονδυλική στήλη και κάτω άκρα, κατά την ΚΑΜΨΗ του ΑΥΧΕΝΟΣ και οφείλεται σε ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΣΗ του Νωτιαίου Μυελού. Παρατηρείται σε:

- Σκλήρυνση κατά πλάκας
- Έλλειψη βιταμίνης B12
- Κάκωση σπονδυλικής στήλης, – Σπονδύλωση
- Νεοπλασίες
- Μετακτινικός και μετά Χημειοθεραπεία με ΣΙ-ΣΠΛΑΤΙΝΗ.

ΑΥΧΕΝΙΚΗ ΡΙΖΟΠΑΘΕΙΑ

Παρατηρείται σε γιγαντοκυτταρική αρθρίτιδα.

ΑΠΩΛΕΙΑ ΟΡΑΣΗΣ ΣΕ ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ UTHOFF

Παράδοξο σύμπτωμα που παρατηρείται στην σκλή-

ρυνση κατά πλάκας, οπότε λόγω απομυελίνωσης του οπτικού νεύρου μειώνεται η ταχύτητα αγωγής και παρατηρούνται μεταβολές ροής Na⁺ και K⁺ στο έλυτρο της μυελίνης.

- Επισυμβαίνει: μετά θερμό λουτρό, σε καύσωνα, επί πυρετού και μετά από άσκηση.

ΑΙΦΝΙΔΙΑ ΠΑΡΟΔΙΚΗ ΑΠΩΛΕΙΑ ΟΡΑΣΗΣ ΣΤΟΝ ΕΝΑ ΟΦΘΑΛΜΟ – ΑΜΑΥΡΩΣΗ FUGAX (κουρτίνα στο μάτι)

Εμφανίζεται σε αθηρωματοσκλήρυνση καρωτίδος, σε κολπική μαρμαρυγή, θρόμβους στη κοιλία, βαλβιδοπάθειες, προσθετικές βαλβίδες.

Στην γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα και την αρτηρίτιδα Takayasu.

Σε παραπρωτεΐναιμίες, στην θρομβοφιλία και σε ημικρανία.

Οφείλεται σε παροδική ισχαιμία κυκλοφορίας της καρωτίδος με διακοπή ροής αίματος στον αμφισβηστροειδή από έμβολα χοληστερίνης, σε αγγειόσπασμο, ινωδο-αιμοπεταλιακά έμβολα και σε καρδιογενή έμβολα.

ΟΡΑΣΗ ΣΕ ΒΛΕΥ ΑΠΟΧΡΩΣΗ

Σπάνια διαταραχή, που οφείλεται σε οπτική ισχαιμία και παρατηρείται μετά από λήψη sildenafil (αναστολείς φωσφοδιεστεράσης - Viagra).

ΜΥΟΤΟΝΙΑ ΜΕΤΑ ΧΕΙΡΑΨΙΑ δηλαδή αδυναμία απελευθέρωσης των χειρών κατά τη χειραψία.

Εμφανίζεται συγγενώς. Μπορεί όμως να οφείλεται σε χονδροδυστροφία ή να συνυπάρχει με άλλες συστηματικές εκδηλώσεις.

ΙΛΙΓΤΟΣ ΜΕΤΑ ΕΝΤΑΤΙΚΕΣ ΚΙΝΗΣΕΙΣ ΑΝΩ ΑΚΡΩΝ

Πρόκειται για σύμπτωμα σπονδυλοβασικής ισχαιμίας λόγω στενώσεως υποκλειδίου αρτηρίας, πριν την σπονδυλική αρτηρία. Σύνδρομον υποκλοπής της υποκλειδίου. Παρατηρείται στην αρτηρίτιδα Takayasu, στη γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα και στην αθηρωματοσκλήρυνση. Μετά από άσκηση των άνω άκρων παρατηρείται αγγειοδιαστολή περιφερικώς, πτώση αρτ. πίεσεως ομοπλευρώς της στενώσεως, διαφορά σφυγμού στα άνω άκρα και υποκλοπή υποκλειδίου αρτηρ. από ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΡΟΗ αίματος από την σπονδυλική προς την υποκλειδίο με αποτέλεσμα ισχαιμία της σπονδυλοβασικής αρτηρίας.

ΙΝΟΜΥΑΛΓΙΑ

Παρατηρείται ευαισθησία σε ψηλάφηση του αυχένος υπό το τριχωτό (hairline) κεφαλής, της υπερκλει-

δίας ή υποκλειδίας χώρας, της μεσοπλάτιας χώρας, της έσω επιφάνειας βραχίονος, των γλουτών και των πελμάτων.

ΧΡΥΣΟΣ ΙΡΙΔΙΚΟΣ ΔΑΚΤΥΛΙΟΣ

Παρατηρείται στη νόσο Wilson και μετά από λήψη Desipramine.

ΚΙΤΡΙΝΟΠΡΑΣΙΝΗ ΑΛΩ ΓΥΡΩ ΑΠΟ ΦΩΤΕΙΝΟ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ

Είναι χαρακτηριστική της τοξικότητας της δακτυλίτιδος, επί υπερδοσολογίας ή ολιγαϊμίας, επί μειώσεως του K⁺, Mg⁺⁺, Ca⁺⁺. Ομοίως και σε νεφρική ανεπάρκεια. Τα φάρμακα βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, αντιβιοτικά αλληλεπιδρούν με την δακτυλίτιδα.

Η κιτρίνη ίριδα υποδηλώνει οξύ γλαύκωμα ενώ ή πράσινη ίριδα αγγειακή συμφόρηση.

ΠΥΡΕΤΟΣ & ΜΥΑΛΓΙΑ ΜΗΡΩΝ ΠΡΟΣΘΙΩΣ

Παρατηρείται επί βακτηριαϊμίας σε

- ουρολοίμωξη,
- ενδοκαρδίτιδα και σε
- πνευμονία

Πρόκειται για τοπική μυαλγία από άσηπτη φλεγμονή ή ισχαιμία (αρτηριολίτιδα μυών).

ΠΟΝΟΣ ΚΑΤΩ ΑΚΡΟΥ ΣΕ ΠΤΑΡΜΟ (ΣΗΜΕΙΟ LOUVEL)

Παράδοξο σύμπτωμα που παρατηρείται σε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή σε επιπολής θρομβοφλεβίτιδα. Οφείλεται πιθανώς σε μεταβολή της φλεβικής πίεσης κατά τον πταρμό.

ΔΥΣΦΩΝΙΑ (ΑΛΛΑΓΗ ΤΟΝΟΥ ΦΩΝΗΣ)

Είναι χαρακτηριστική μετά από δήγμα δηλητηριώδους φιδιού (οχιάς), ενώ η θορυβώδης ρεγχαζουσα αναπνοή παρατηρείται σε αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση.

Η πορτοκαλί χρώση των αμυγδαλών οφείλεται σε έλλειψη α και β λιποπρωτεΐνης και παρατηρείται στη νόσο Tangier.

ΤΡΕΠΟΠΙΝΟΙΑ ή ΔΥΣΠΙΝΟΙΑ ΣΕ ΠΛΑΓΙΑ ΚΑΤΑΚΛΙΣΗ

Εμφανίζεται στην πλευρίτιδα, στο βρογχογενές νεόπλασμα, όπου λόγω βαρύτητας υπάρχει αυξημένη διάχυση, σε ένα πνεύμονα ανεπαρκώς αεριζόμενο. Επίσης σε μεσοκολπική επικοινωνία, όπου από το βάρος καρδιάς έλκεται το διάφραγμα στη δεξιά πλάγια θέση και αυξάνεται η ροή αίματος μέσω του ελλείμματος.

Παρουσιάζεται επίσης στην συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στο μύζωμα κόλπου καθώς και σε μετα-

στάσεις δεξιού κόλπου από υπερνέφρωμα ή ηπατοκυτταρικό Ca. Αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες πνευμόνων οδηγούν σε αύξηση αιμάτωσης στη δεξιά πλάγια θέση και παροδικό shunt από Δεξιά προς Αριστερά με πίεση των πνευμονικών φλεβών από την διογκωμένη καρδιά.

ΠΛΑΤΥΠΝΟΙΑ Η ORTHODEOXIA SYNDROME: ΔΥΣΠΝΟΙΑ ΣΕ ΟΡΘΙΑ ΘΕΣΗ

Υπάρχει χαμηλός κορεσμός O₂ και PO₂ και παρατηρείται κυρίως σε αρτηριοφλεβική δυσπλασία πνεύμονος και μεσοκοιλιακή επικοινωνία, οπότε λόγω βαρύτητας, υπάρχει αυξημένη ροή αίματος, στα κάτω πνευμονικά πεδία και αυξημένη διαφυγή από δεξιά προς αριστερά.

Σε σοβαρή Χ.Α.Π και, σε πολλαπλές πνευμονικές εμβολές εξ αιτίας διαταραχής του αερισμού, και της αιμάτωσης, μπορεί επίσης να παρατηρηθεί πλατύπνοια.

ΓΛΩΣΣΑΛΓΙΑ ΣΤΗ ΜΑΣΗΣΗ ή ΜΑΣΗΤΙΚΗ ΓΛΩΣΣΙΚΗ ΧΩΛΟΤΗΤΑ

Εξαιτίας ανεπαρκούς ροής αίματος στη γλωσσική αρτηρία.

Παρατηρείται σε γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (25%), στην αθηρωματοσκλήρυνση και στην εμβολή της γλωσσικής αρτηρίας.

ΟΞΥΣ ΔΙΑΛΕΙΠΩΝ ΠΟΝΟΣ ΠΑΡΕΙΑΣ

Οφείλεται σε νευραλγία του τριδύμου και μπορεί να είναι ιδιοπαθής.

Παρατηρείται στην σκλήρυνση κατά πλάκας, στον έρπητα ζωστήρα, σε αγγειακές ανωμαλίες ή σε όγκους του οπισθίου βόθρου.

ΑΙΜΩΔΙΑ ΠΩΓΩΝΟΣ (ΧΕΙΛΟΥΣ – ΟΥΛΩΝ) ή ΓΕΝΕΙΑΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ή ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΟΥΔΙΑΣΜΕΝΟΥ ΠΩΓΩΝΟΣ

Οφείλεται σε συμπίεση του κάτω Φατνιακού (3ου κλάδου της 5^{ης} συζυγίας αισθητικοκινητικών) ή του γενεϊακού, από μεταστάσεις (μαστού, πνεύμονος, ΓΕΣ, νεφρών) ή λέμφωμα.

Παρατηρείται σε οστεομελίτιδα κάτω γνάθου, φλεγμονή οδόντων ή κάκωση. Επίσης, παρατηρείται σε σκλήρυνση κατά πλάκας, αγγειίτιδα ή αμυλοείδωση.

ΓΕΥΣΤΙΚΗ ΕΦΙΔΡΩΣΗ – ΣΥΝΔΡΟΜΟ FREY

(Εφίδρωση και ερύθημα παρειάς στη μάσηση)

Παρατηρείται σε κάκωση της παρωτίδος ή μετά παρωτιδεκτομή. Επίσης σε χειρουργική επέμβαση σε

υπογνάθιο λεμφαδένα, σε υποκονδύλιο κάταγμα, στον έρπητα ζωστήρα και μετά από χημιοθεραπεία (σισπλατίνη).

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ FREY

Οι ιδρωτοποιοί αδένες νευρούνται από μεταγαγγλιακές ίνες συμπαθητικού και η παρωτίδα από μεταγαγγλιακές ίνες παρασυμπαθητικού.

Σε βλάβη παρωτίδος υπάρχει βλάβη ινών και ανεξέλεγκτη επανεμφάνιση παρασυμπαθητικών χολινεργικών ινών στους ιδρωτοποιούς αδένες.

Κατά τη μάσηση, παρατηρείται και εφίδρωση, αγγειοδιαστολή και Εκκριτικό – κινητική ανταπόκριση.

ΚΑΘ' ΥΠΟΤΡΟΠΗΝ ΕΠΩΔΥΝΟ ΟΙΔΗΜΑ ΩΤΩΝ

Πρόκειται για φλεγμονή του χόνδρινου τμήματος των ώτων και των χόνδρινων τμημάτων των αρθρώσεων του θώρακος με ανάπτυξη πολυχονδρίτιδας.

ΑΠΡΟΣΦΟΡΟΣ ΓΕΛΩΤΑΣ

Εμφανίζεται σε προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση, στην ψευδοπρομηκική παράλυση, στην πλάγια μυατροφική σκλήρυνση, στην σκλήρυνση κατά πλάκας και στην αμφίπλευρη εγκεφαλική ισχαιμία.

Οφείλεται σε ατροφία του μεσεγκεφάλου, της ωχράς σφαίρας και του υποθαλαμικού πυρήνος με απώλεια νευρώνων και των νευροϊνιδιακών πλεγμάτων.

ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ ΜΕΤΑ ΠΛΟΥΣΙΟ ΠΡΩΤΕΪΝΟΥΧΟ ΓΕΥΜΑ

Οφείλεται στην απουσία των ενζύμων ορνιθίνης και τρανσκαρβομυλάσης. Εργαστηριακώς παρατηρείται μείωση της κιτρουλλίνης του ορού, αύξηση της NH₃ του ορού, του οροτικού οξέος του ορού και των ούρων.

ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΟΥΡΗΣΗ

(Συνυπάρχουν εφίδρωση – αίσθημα παλμών)

Σε φαιοχρωμοκύττωμα της ουροδόχου κύστεως, ερεθίζεται ο όγκος από την αύξηση της ενδοκυστικής πίεσεως και εμφανίζεται κεφαλαλγία. Σπανίως συμβαίνει σε καθετηριασμό της κύστεως.

ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΟΡΓΑΣΜΟ

Είναι συνήθως καλοήθης. Οφείλεται σε υπαραχνοειδή ή ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ή σε ανεύρυσμα Berry (διαρροή αίματος).

Η κεφαλαλγία δημιουργείται λόγω σύσπασης μυών του τριχωτού της κεφαλής ή του αυχένος, σε αγγειόσπασμο, χαμηλή πίεση ENY (ρήξη υπαραχνοειδούς μήνιγγος) σε ρήξη ανευρύσματος ή αιμορραγία αρτηριοφλεβικής δυσπλασίας.

ΠΟΝΟΣ ΜΕΤΑ ΛΗΨΗ ΑΛΚΟΟΛ

Πρόκειται για χαρακτηριστικό σύμπτωμα στα λεμφώματα (κυρίως Hodgkin's 20%) και στα νεοπλασμάτα (κεφαλής, τραχήλου, ενδομητρίου, τραχήλου μήτρας, κύστεως).

Στα λεμφώματα ο πόνος εντοπίζεται κυρίως στους προσβεβλημένους αδένες του τραχήλου - θώρακος - κοιλιάς. Επί νεοπλασμάτων, όπου αυτά εντοπίζονται.

ΥΔΑΤΟΓΕΝΗΣ ΚΝΗΣΜΟΣ

Παρατηρείται στα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα και κυρίως στην αληθή πολυκυτταραιμία, όπως και στο υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο. Ερμηνεύεται από κυκλοφορία αυξημένης ισταμίνης, ίσως προσταγλανδινών και αιμοπεταλιακής προελεύσεως μεσολαβητών φλεγμονής (π.χ. σεροτονίνης).

ΕΠΙΜΟΝΟΣ ΚΝΗΣΜΟΣ ΡΩΘΩΝΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑ WARTENBERG

Εμφανίζεται ιδίως κατά τον ύπνο και παρατηρείται σε νεοπλασίες του εγκεφάλου (αστροκύτωμα, γλοιοβλάστωμα, ολιγοδενδρογλοίωμα), στα μυελοβλαστώματα και σε μεταστάσεις (διήθηση 4ης κοιλιάς).

ΠΑΓΟΦΑΓΙΑ

Πρόκειται για μορφή Συνδρόμου PICA, δηλαδή λαιμαργία ασυνήθιστης τροφής όπως αλμυρών, καρότων, λάχανου, σέλινου, τομάτας, σιταριού, χώματος, (γεωφαγία) με κίνδυνο μολυβδίασης. Παρατηρείται σε ποσοστό 50% επί σιδηροπενίας.

ΣΙΤΟΦΟΒΙΑ

Εμφανίζεται σε χρόνια ισχαιμία μεσεντερίου, επί αγγειίτιδας, ινομυικής δυσπλασίας, αθηρωματοσκλήρυνσης του κοιλιακού πλέγματος και των άνω μεσεντερικών αγγείων.

Οφείλεται σε απόφραξη αρτηριών, και ισχαιμία εντερικού βλεννογόνου.

Μετά λήψη τροφής, δεν επαρκεί η μειωμένη ροή αίματος στις αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις, επιτείνεται η ισχαιμία του εντερικού βλεννογόνου, και εμφανίζεται πόνος στο επιγάστριο και περιομφαλικά, 30'-60' μετά το γεύμα. Λόγω δυσσπορρόφησης παρατηρείται μεγάλη απώλεια βάρους.

ΥΔΡΟΦΟΒΙΑ

Στην Λύσσα (ζωνόσος, με χρ. Επώασης 20 - 90 ημέρες), ο Ιός RNA προσβάλλει τα περιφερικά νεύρα και το ΚΝΣ με αποτέλεσμα να εμφανίζονται ακούσι-

οι σπασμοί των μυών του φάρυγγος, διαφράγματος, στερνοκλειδομαστοειδών, μετά τη λήψη νερού ή ακόμη και με την θέα ή αναφορά του.

ΑΠΟΣΤΡΟΦΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ

Είναι χαρακτηριστική στην οξεία ιογενή ηπατίτιδα από τους ιούς A-B-C-D-E.

Μπορεί να συνυπάρχει απέχθεια προς αλκοόλ και πρωτεϊνούχες τροφές (δυσγευσία).

ΣΦΟΔΡΗ ΔΙΨΑ

Παρατηρείται στον άποιο Διαβήτη.

Κλινικώς υπάρχει πολυδιψία, πολουρία (υπότονα ούρα), υπερνατριαμία και καρδιαγγειακή καταπληξία.

Μπορεί να είναι κεντρογενούς ή νεφρογενούς αιτιολογίας. Η κεντρογενής είναι είτε ιδιοπαθής με έλλειψη ADH, είτε οφείλεται σε δομική βλάβη του υποθαλάμου, από μεταστάσεις, κοκκιώματα, λοιμώξεις, κακώσεις, νευροχειρουργικές επεμβάσεις.

Η νεφρογενής οφείλεται σε αντίσταση των νεφρικών σωληναρίων στην ADH. Μπορεί να είναι κληρονομική ή να οφείλεται σε φάρμακα (λίθιο). Εμφανίζεται επίσης σε παρατεταμένη αποφρακτική ουροπάθεια, στο πολλαπλούν μύελωμα, στην δρεπάνωση και σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

ΑΣΥΓΚΡΑΤΗΤΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΑΤΟΣ

Παρατηρείται στη νόσο Addison.

Μπορεί να είναι αυτοάνοση, μετά από TBC, σε αιμορραγία ή έμφρακτα επινεφριδίων, σε μεταστάσεις των επινεφριδίων, στην αμυλοείδωση.

Στην πρωτοπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια καταστρέφεται ο φλοιός, μειώνεται η κορτιζόλη και τα αλατοκορτικοειδή.

Κλινικώς παρατηρείται κακουχία, ορθοστατική υπόταση, ανορεξία, ναυτία, απώλεια βάρους και κατάθλιψη.

Η ορθοστατική υπόταση οφείλεται σε έλλειψη αλδοστερόνης, νατριουρία με την διούρηση, υποογκαιμία και επιθυμία λήψης άλατος.

ΑΜΜΩΔΗΣ ΑΠΟΧΡΕΜΨΗ ή ΛΙΘΟΠΤΥΣΗ

Είχε περιγραφεί από τον Αριστοτέλη το 300 π.Χ. Οφείλεται σε βρογχολιθίαση. Οι λίθοι από φωσφορικό ή ανθρακικό Ca++ και ασβεστοποιημένοι περιβρογχικοί λεμφαδένες διηθούν το βρογχικό δένδρο.

Παρατηρείται σε σιλίκωση, φυματίωση, κρυπτοκοκκίαση, κοκκιδιοειδομύκωση, ακτινομυκητίαση, ασπεργίλλωση.

ΑΠΟΧΡΕΜΨΗ ΔΙΚΗΝ ΒΥΣΣΙΝΙ ΖΕΛΗΣ

Παρατηρείται σε λοίμωξη από Klebsiella.

ΒΗΧΑΣ ΚΑΙ ΑΠΟΧΡΕΜΨΗ ΜΕ ΙΖΗΜΑ ΕΚ ΤΡΙΩΝ ΣΤΟΙΒΑΔΩΝ

Παρατηρείται σε βρογχεκτασία.

ΑΙΜΟΣΠΕΡΜΙΑ

Εμφανίζεται μετά από βιοψία προστάτου, χρόνια προστατίτιδα (13%), λιθίαση προστάτου (20%), νεοπλάσματα (προστάτου, σπερματικών κύστεων, όρχεων), αφροδίσια νοσήματα, αιμορροΐδες και στην υπέρταση.

ΠΡΙΑΠΙΣΜΟΣ

Μπορεί να είναι ιδιοπαθής. Παρατηρείται στην δρεπανοκυτταρική νόσο, σε λευχαιμίες (χρόνια μυελογενής κυρίως), σε θρόμβωση, στη νόσο Fabry, σε μεταστάσεις από νεοπλάσματα προστάτου και ΓΕΣ.

Σε τραυματική αναστόμωση αρτηρίας και σπυραγδών σωμάτων.

Επίσης μετά τη λήψη φαρμάκων (Τραζοδόνη – βανκομυκίνη – χλωροπρομαζίνη – τοπική έγχυση παπαβερίνης, φαιντολαμίνης).

Ο παρατεταμένος πριαπισμός προκαλεί τοπική ισχαιμία, οξέωση και ίνωση.

ΑΦΡΩΔΗ ΟΥΡΑ (Σημαντική πρωτεΐνουρία)

Παρατηρούνται σε νεφρωσικό σύνδρομο εξ αιτίας διαβητικής νεφροπάθειας, αμυλοειδωσης, νόσου ελαχίστων αλλοιώσεων, SLE, συστηματική αγγειίτιδα, AIDS.

Επίσης μετά από λήψη φαρμάκων όπως πενικιλλαμίνη, καπτοπρίλη, ΜΣΑΦ.

Αφρώδη ούρα παρατηρούνται και κατά την ενδοφλέβιο χρήση ναρκωτικών.

ΟΥΡΑ ΜΠΛΕ ΑΠΟΧΡΩΣΗΣ

Εμφανίζονται μετά λήψη φαρμάκων όπως:

- amitriptyline,
- triamterene,
- senna indigo blue

Στα νεογνά, με κληρονομικώς αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσο ανεπαρκούς απορρόφησης της τρυπτοφάνης. Η περίσσεια της τρυπτοφάνης αποδομείται από βακτηριακή χλωρίδα, οπότε παράγεται ινδόλη, προκαλείται ινδικανουρία, με οξειδωση σε indigo blue.

ΟΥΡΑ ΤΗΣ 1ης ΠΡΩΙΝΗΣ ΟΥΡΗΣΗΣ ΜΕ ΚΑΦΕΟΕΙΔΗ ΑΠΟΧΡΩΣΗ

Είναι χαρακτηριστικό της νυκτερινής παροξυσμικής αιμοσφαιρινουρίας λόγω ενδαγγειακής αιμόλυσης.

ΣΚΟΤΕΙΝΟΧΡΟΑ (ΜΑΥΡΑ) ΟΥΡΑ – Μετά αλκαλοποίηση ή έκθεση στον αέρα

Παρατηρούνται στην αλκαπτονουρία που είναι νόσος μεταβολισμού της τυροσίνης. Η έλλειψη οξειδάσης ομογεντισικού οξέος οδηγεί σε τυροσιναιμία και εναπόθεση ομογεντισικού οξέος στο συνδετικό ιστό.

Παρατηρούνται σε μελάνωμα του ουροποιητικού συστήματος, σε ικτερώδη αιμοσφαιρινικό πυρετό (black water fever) και μετά από λήψη φαρμάκων (methylidopa-methocarbamide phenol – cascara).

ΠΡΑΣΙΝΗΣ ΧΡΟΙΑΣ ΟΥΡΑ

Παρατηρούνται σε λοίμωξη από ψευδομονάδα. Επίσης επί παρουσίας χολοπρασίνης στα ούρα και σε αποβολή φαινόλης.

- Άρρωστος με «τύφλωση» στο ερυθροπράσινο χρώμα περιγράφει, έτσι τα ούρα του, σε έντονη αιματουρία.

ΟΣΦΥΑΛΓΙΑ ΚΑΙ ΚΑΦΕΟΕΙΔΗ ΟΥΡΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΨΥΧΟΣ

Η χροιά αυτή παρατηρείται στην παροξυσμική κρουοσφαιρινουρία όπου η ψυχοσυγκολλητίνη IgG σε χαμηλή θερμοκρασία με την μεσολάβηση συμπληρώματος ενώνεται με το αντιγόνο P των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Σε αύξηση της θερμοκρασίας προκαλείται αιμόλυση. Συμβαίνει σε νεοπλασίες και στην σύφιλη. Επίσης, στη νόσο εκ ψυχοσυγκολλητινών, αυτοαντισώματα IgM των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε χαμηλή θερμοκρασία προκαλούν αιμόλυση.

Παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία μπορεί να προκληθεί από ιώσεις, σύφιλη, νεοπλασίες.

Η Νόσος εκ ψυχοσυγκολλητινών μπορεί να οφείλεται σε πνευμονία, από μυκόπλασμα, σε λεμφώματα, SLE, σε λοιμώδη μονοπυρήνωση.

ΚΙΤΡΙΝΑ ΝΥΧΙΑ

(χωρίς συμμετοχή της επιδερμίδας)

Προκαλούν το λεμφοίδημα, η χρόνια πνευμονοπάθεια και η πλευρίτιδα.

ΠΡΑΣΙΝΑ ΝΥΧΙΑ

Εμφανίζονται σε λοίμωξη από ψευδομονάδα.

ΜΗΝΙΣΚΟΣ (ΑΝΑΤΟΛΗ) ΝΥΧΙΩΝ ΜΠΛΕ

Σε νόσο Wilson και επί θεραπείας με ΑΝΘΕΛΟΝΟΣΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ, μπορεί ο μηνίσκος των νυχιών να εμφανίζει μπλε χρώμα.

ΚΟΚΚΙΝΟΣ ΜΗΝΙΣΚΟΣ ΝΥΧΙΩΝ

Παρατηρείται σε δηλητηρίαση από CO.

ΗΜΙΣΕΛΗΝΟΕΙΔΕΙΣ ΚΟΚΚΙΝΟΙ ΜΗΝΙΣΚΟΙ ΝΥΧΙΩΝ
(halfmoons)

Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να ευθύνεται για την εμφάνιση κόκκινων μηνίσκων των νυχιών. Η καστανέρυθρη ταινία στο τέλος του νυχιού που καταλαμβάνει το 20-50% της έκτασης του νυχιού (Half and half Nails). Παρατηρείται σε κίρρωση του ήπατος, σε σακχαρώδη διαβήτη και στην συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (Terry nails).

Αμιγώς καφεοειδής ταινία στο τέλος του νυχιού λόγω εναπόθεσης μελανίνης παρατηρείται στη νεφρική ανεπάρκεια, (Lindsay nails).

Λευκά - θαμπά νύχια με ρόδινες άκρες υποδηλώνουν υπολευκωματιναιμία (ενίοτε με λευκές εγκάρσιες γραμμές), νεφρωσικό σύνδρομο ή κίρρωση ήπατος.

Ενώ ιστοκυττάρωση δέρματος παρατηρείται στο πολλαπλούν μύλωμα.

Ανοσοφαινοτυπική ανάλυση μυελού των οστών με κυτταρομετρία ροής σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα: Διαγνωστική σημασία

Μ Βικεντίου¹, Α Ψαρρά², Β Καψιμάλη³, Κ Λιάπης⁴, Ε Λιανίδου⁵,
Α Στεφανουδάκη⁶, Κ Τσιώνος⁷, Ε Νικηφοράκης⁸, Χ Παπαστεριάδη⁹

¹Χημικός PhD, MSc, ²Χημικός PhD, ³Συντονίστρια Διευθύντρια, Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός», ⁴Επίκουρη Καθηγήτρια, Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ⁵Ιατρός Αιματολόγος, ⁶Διευθυντής, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός», ⁷Καθηγήτρια, Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας, Σχολή Θετικών Επιστημών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ⁸Διευθύντρια, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α «Αμ. Φλέμιγκ», ⁹Διευθυντής, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α «251»

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:

Μ. Βικεντίου,

Ραγκαβή 9-11, Τ.Κ: 11474, Γκύζη, Αττική, Ελλάδα

E-mail: mvikentiou@biol.uoa.gr

Τηλέφωνα Επικοινωνίας: 6932272456, 2132040361-5701

SUMMARY

VIKENTIOU M, PSARRA K, KAPSIMALI V, LIAPIS K, LIANIDOU E, STEFANOUDAKI A, TSIONOS K, NIKIFORAKIS E, PAPASTERIADES C. Diagnostic utility of bone marrow immunophenotyping by flow cytometry in patients with Myelodysplastic Syndromes. The purpose of this study was the investigation of blast cells and neutrophil granulocytes immunophenotype, in bone marrow samples of MDS patients, in order to increase the general impact and awareness of MDS immunophenotyping by flow cytometry, and to introduce it as a standard test in clinical practice. Material and Methods: 4-color-multiparameter flow cytometry with an extensive panel of monoclonal antibodies in BM specimens of Controls (n=17) and patients with MDS (n=49), MDS/MPD (n=13) and MDS/AL (n=9) was used for patients immunophenotyping. Results: Bone marrow blast cells immunophenotyping of MDS, MDS/MPD, and MDS/AL patients, compared to controls showed: increase of CD34+ blast cells, decrease of markers expression, absence and/or pathological expression of markers, as well as CD34+CD19+ B cells percentages decrease. Total Neutrophil Granulocytes (TNG) immunophenotyping in MDS cases compared to controls revealed phenotypic patterns of dysplasia such as decreased CD16 expression and MPO/LF, CD16/MPO and CD16/LF co-expression percentages in MDS. The TNG population in higher-risk MDS cases displayed abnormal expression of HLA-DR. Conclusions: In the present study bone marrow neutrophil granulocytes were found as the most appropriate cell population for MDS and MDS/MPD investigation, taking into consideration their important findings. It seems that in MDS this lineage is the most affected leukocytic population, after blast cells. As a result of this study, a protocol was proposed for the investigation of Myelodysplastic Syndromes and Myelodysplastic/Myeloproliferative Diseases, by flow cytometry. It is an important diagnostic and monitoring tool because it can contribute especially in lower-risk MDS diagnosis where conventional morphologic and cytogenetic findings are absent or not adequate. *Nosokomiaka Chronika, 73, 12-20, 2011.*

Key words: Myelodysplastic Syndromes (MDS), Flow Cytometry, Immunophenotype, Total Neutrophil Granulocytes (TNG), blast cells, Myeloperoxidase (MPO), Lactoferrin (LF)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της εργασίας ήταν η ανάπτυξη πρωτοκόλλου μελέτης, με κυτταρομετρία ροής (ΚΡ), για τη διάγνωση και

παρακολούθηση των ασθενών με Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (Myelodysplastic Syndrome, MDS) για άμεση χρήση σε εξειδικευμένο κλινικό εργαστήριο κυτταρομετρίας ροής. Υλικό-Μέθοδος: Μελετήθηκε ο ανοσοφαινότυπος προγονικών CD45weak κυττάρων και ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων, με κυτταρομετρία ροής τετραπλού φθορισμού με εκτεταμένο panel μονοκλωνικών αντισωμάτων, σε μυελό οστών (Bone Marrow- BM) ασθενών με MDS (n=49), MDS/Μυελοϋπερπλαστικό Νόσημα (MDS/Myeloproliferative Disorder, MDS/MPD) (n=13), Οξεία Λευχαιμία εκτροπής από MDS (Acute Leukemia, AL/MDS) (n=9) και ομάδα ελέγχου (n=17). Αποτελέσματα: Η μελέτη του ανοσοφαινότυπου των κυττάρων μυελού οστών έδειξε παθολογική αύξηση ποσοστών προγονικών κυττάρων, μείωση ή/και απουσία έκφρασης δεικτών αωρότητας, παθολογική έκφραση CD11b και CD117 στα προγονικά κύτταρα και μείωση του ποσοστού των CD34+CD19+ B κυττάρων, στους ασθενείς με MDS, MDS/MPD, και MDS/AL, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Σύγκριση του ανοσοφαινότυπου του συνόλου των ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων (Total Neutrophil Granulocytes, TNG) δειγμάτων BM, των ασθενών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, επιβεβαίωσε την παρουσία χαρακτηριστικών δυσπλασίας, όπως μειωμένα ποσοστά έκφρασης CD16, συνέκφρασης των MPO/LF, CD16/MPO, CD16/LF. Τα ευρήματα ενισχύονται και από τη διαταραχή συνέκφρασης των δεικτών, ειδικά στους ασθενείς με MDS χαμηλού κινδύνου. Επιπλέον, η παθολογική έκφραση του HLA-DR στα TNG, χαρακτηρίστηκε ως σημαντικός δείκτης δυσμενούς εξέλιξης του νοσήματος. Συμπεράσματα: Στην παρούσα μελέτη επιβεβαιώθηκε η σημασία του ανοσοφαινότυπου μυελού οστών στη διάγνωση ή/και παρακολούθηση των MDS και MSD/MPD, λόγω των σημαντικών στοιχείων που παρέχει. Τα ευρήματα αφορούν κυρίως στην κοκκιδώδη σειρά, η οποία φαίνεται να αποτελεί την κυτταρική σειρά που επηρεάζεται περισσότερο, εκτός από τα προγονικά κύτταρα. Μελέτη της κοκκιδώδους σειράς αποκάλυψε στοιχεία που μπορούν να διακρίνουν MDS χαμηλού κινδύνου, τα οποία αρκετά συχνά, λόγω απουσίας μορφολογικών και κυτταρογενετικών στοιχείων δεν μπορούν να διαγνωστούν. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, 12-20, 2011.**

Λέξεις ευρετηρίου: Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα, Κυτταρομετρία Ροής, ανοσοφαινότυπος, ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα, προγονικά CD45weak κύτταρα, Μυελοϋπεροξειδάση (Myeloperoxidase, MPO), Λακτοφερίνη (Lactoferrin, LF).

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS) αποτελούν ετερογενή ομάδα κλωνικών νοσημάτων που προέρχονται από το πολυδύναμο αιμοποιητικό κύτταρο. Χαρακτηρίζονται από διαταραχές της ωρίμανσης μιας ή περισσότερων κυτταρικών σειρών, ποικίλου βαθμού κυτταροπενία (αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό) σε συνδυασμό με κυτταροβριθή μυελό, όπως και σοβαρή πιθανότητα εκτροπής προς οξεία μυελογενή λευχαιμία (1-4).

Μέχρι πρόσφατα, η διάγνωση των MDS βασιζόταν στο συνδυασμό μορφολογικών, κλινικών και κυτταρογενετικών ευρημάτων. Το 2006, δόθηκαν τα πρότυπα κριτήρια διάγνωσης των MDS, από τη διεθνή ομάδα εργασίας για τα MDS (1,2) στα οποία συμπεριλαμβάνονται ευρήματα νέων εργαστηριακών τεχνικών. Η χρήση του ανοσοφαινότυπου με Κυτταρομετρία Ροής (KP) συγκαταλέγεται στα νέα στοιχεία, πρόσθετα των βασικών κριτηρίων διάγνωσης MDS, βοηθώντας σημαντικά στη διάγνωση δύσκολων περιπτώσεων, όπως είναι τα χαμηλού κινδύνου MDS που υπολείπονται βασικών κριτηρίων διάγνωσης.

Ωστόσο, ενώ η συμβολή της KP στη διάγνωση των MDS είναι αποδεκτή με βάση τα πρότυπα κριτήρια διάγνωσης τους, σήμερα, σημαντική καθίσταται και η

διεξοδική παρακολούθηση των ασθενών αυτών μέσω εκτεταμένης διερεύνησης των κυτταρικών πληθυσμών, που επηρεάζονται, όπως και ο εντοπισμός και παρακολούθηση στοιχείων που εν δυνάμει αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα αυτών. Τέλος, επισημαίνεται από τη διεθνή ομάδα των MDS (1,2) και από την ομάδα National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (5), η ανάγκη εύρεσης και επικύρωσης μεθόδων που θα μπορούν να εφαρμοστούν σε κάθε εργαστήριο ρουτίνας, στοιχείο που αποτελεί στόχο για το άμεσο μέλλον (1,2).

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η διαγνωστική αξία του ανοσοφαινότυπου των προγονικών CD45weak κυττάρων και των ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων, σε δείγματα μυελού οστών ασθενών με MDS με σκοπό την ανάπτυξη πρωτοκόλλου μελέτης, με Κυτταρομετρία Ροής, για τη διάγνωση, την πρόγνωση και την παρακολούθηση των ασθενών συμμετέχοντας στην τρέχουσα διεθνή διερεύνηση του σχετικού πεδίου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς

Αναλύθηκαν 17 δείγματα BM που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου (controls) και 71 δείγματα BM ασθενών των οποίων η διάγνωση βασίστηκε στα κριτήρια της

WHO. Ταξινομήθηκαν ως RA±RS (n=17), RAEB-1 (n=13), RAEB-2 (n=19), CMML (που ταξινομείται ως MDS/MPD) (n=13) και MDS/AL (n=9). Με βάση το σύστημα πρόγνωσης NCCN οι ασθενείς με MDS και MDS/MPD ταξινομήθηκαν ως lower-risk MDS (n=26) και higher-risk MDS (n=35). Όλα τα δείγματα ρουτίνας που μελετήθηκαν παραπέμφθηκαν για εξέταση ανοσοφαινότυπου στο Εργαστήριο Κυτταρομετρίας Ροής του Τμήματος Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» από την Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», από την Αιματολογική Κλινική του «251» Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας και από την Αιματολογική Κλινική του Νοσοκομείου «Αμαλία Φλέμινγκ».

Όλοι οι ασθενείς είχαν διάγνωση πρωτοπαθούς MDS ή MDS/MPD βασισμένη, στο ιστορικό του ασθενούς, σε κλινικά στοιχεία, κυτταρομορφολογικά ευρήματα του μυελού των οστών και του περιφερικού αίματος, στη βιοψία μυελού οστών και στα κυτταρογενετικά δεδομένα.

Στην ομάδα ελέγχου συμπεριλήφθηκαν 17 δείγματα μυελού οστών ατόμων με απουσία διαταραχών της μυελικής σειράς, ως εξής: εθελοντής μυελού οστών (n=1) και ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (n=1), σιδηροπενική αναιμία (n=7), θρομβοκυτταροπενία (n=1), non-Hodgkin λέμφωμα σε αρχικό στάδιο (n=6) και Hodgkin λέμφωμα σταδίου I (n=1). Τα δείγματα μυελού των οστών με λέμφωμα είχαν ληφθεί με σκοπό τη σταδιοποίηση του νοσήματος πριν από τη χορήγηση θεραπείας και δεν είχαν διαπιστωθεί δυσπλαστικές αλλοιώσεις (που διερευνήθηκαν με μορφολογική εκτίμηση ή ιστοπαθολογικά ευρήματα).

Οι ασθενείς της κατηγορίας RCMD±RS συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα RA±RS λόγω των ομοιοτήτων, που παρουσιάζουν στον ανοσοφαινότυπο. Η ταξινόμηση κατά WHO διαχωρίζει τα MDS/MPD από τα MDS μέσω κλινικών και εργαστηριακών στοιχείων. Ωστόσο, μετά από διεξοδική συγκριτική μελέτη του ανοσοφαινότυπου των κοκκιοκυττάρων στα δείγματα BM ασθενών με MDS/MPD και MDS δεν επισημάνθηκαν σημαντικές διαφορές στην έκφραση των αντιγονικών δεικτών (Cluster of Differentiation, CD) μεταξύ των δυο νοσημάτων. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς με MDS/MPD συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη στην ίδια ομάδα με τα MDS.

Παρασκευή Δειγμάτων

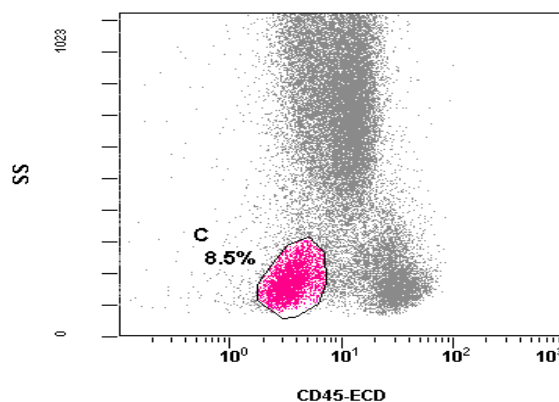
Η λήψη του μυελού έγινε σε πλαστικά σωληνάκια των 5mL που περιείχαν K_3EDTA , ως αντιπηκτικό.

Εφαρμόστηκε η μέθοδος τετραπλού φθορισμού για τον προσδιορισμό ανοσοφαινότυπου αώρων προγονικών κυττάρων και κοκκιοκυττάρων με τους συνδυασμούς μονοκλωνικών αντισωμάτων που αναφέρονται στον Πίνακα 1. Χρησιμοποιήθηκε το σύστημα αντιδραστηρίων λύσης ερυθρών αιμοσφαιρίων, Immunoprep™ Reagent System (Beckman Coulter (BC), Miami U.S.A), για την επιφανειακή χρώση και το σύστημα αντιδραστηρίων IntraPrep™ Permeabilization Reagent (BC), για την κυτταροπλασματική χρώση. Η ανάλυση διεκπεραιώθηκε στον κυτταρομετρητή ροής EPICS Coulter® XL-MCL™ Flow Cytometer (BC) χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμα αντιδραστήρια και κατάλληλες μεθόδους χρώσης, που συνιστώνται από την κατασκευαστική εταιρία.

Ανάλυση δειγμάτων με Κυτταρομετρία Ροής

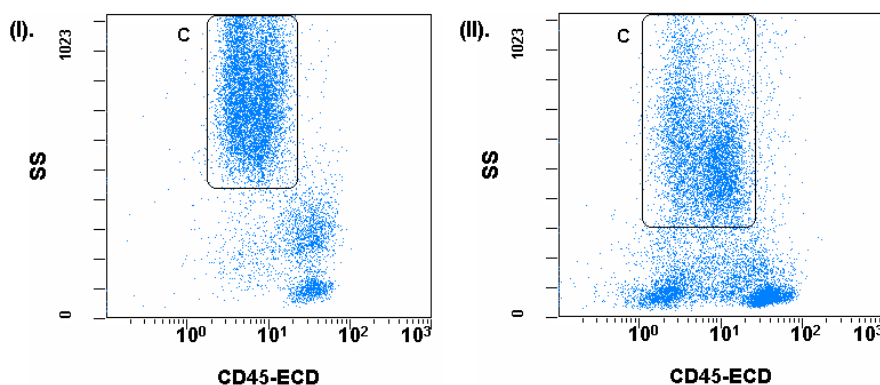
Κατά την ανάλυση μελετήθηκε το εκατοστιαίο ποσοστό έκφρασης και συνέκφρασης δεικτών μυελικής και λεμφικής σειράς. Επίσης μελετήθηκε και το pattern έκφρασης δεικτών (στα στάδια ωρίμανσης των κοκκιοκυττάρων των ασθενών), σε σύγκριση με το αντίστοιχο pattern έκφρασης των δειγμάτων ελέγχου.

Τα προγονικά CD45weak κύτταρα, οριοθετήθηκαν μέσω της έκφρασης του CD45 και της μέσης τιμής πλάγιου σκεδασμού του φωτός (Side Scatter, SS) (6) και ορίστηκαν ως ο πληθυσμός με ασθενή ένταση φθορισμού του CD45 και με χαμηλή έως ενδιάμεση τιμή SS ($CD45^{low}SS^{low/med}$) (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Παρουσίαση οριοθέτησης προγονικών weakCD45 κυττάρων (gate C), με τη χρήση του στικτογράμματος $SS=f(έκφραση\ CD45)$ σε δείγμα μυελού οστών ασθενούς με MDS.

Τα TNG κύτταρα καθορίστηκαν ως το σύνολο των ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων με ασθενή έως ισχυρή ένταση φθορισμού του CD45 και με ενδιάμεση έως υψηλή μέση τιμή SS ($CD45^{dim-bright}/SS^{(int-high)}$) (7) (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Ανάλυση του συνόλου των ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων - TNG (gate C). Στα στικτογράμματα (I) και (II) απεικονίζεται η οριοθέτηση TNG σε δείγμα ελέγχου και σε δείγμα ασθενούς με MDS, αντίστοιχα.

Μετρήθηκαν τουλάχιστον 100000 events, στις περισσότερες περιπτώσεις, και τουλάχιστον 30000, στις περιπτώσεις με περιορισμένο όγκο δείγματος ή υποκυτταρικό μυελό. Για την επιβεβαίωση καλής-επιθυμητής ευαισθησίας και το ικανοποιητικό όριο ανίχνευσης της μεθόδου μετρήθηκαν 1000-10000 events, στην περιοχή οριοθέτησης των προγονικών κυττάρων ($CD45^{weak} / SS^{low-med}$).

Η χρήση πολυπαραμετρικής KP με εκτεταμένο panel συνδυασμών μονοκλωνικών αντισωμάτων θεωρήθηκε απαραίτητη για την απόκτηση των πλέον λεπτομερών αναλυτικών πληροφοριών. Επιπρόσθετα, για τον αποκλεισμό των μονοκυττάρων από την οριοθετημένη περιοχή των ουδετερόφιλων σημαντική ήταν η χρώση για αντιγόνα ειδικά των μονοκυττάρων (CD14 και CD64).

Έλεγχος Ποιότητας Κυτταρομετρίας Ροής

Κατά τη διάρκεια της εργασίας γινόταν καθημερινός έλεγχος για την καλή λειτουργία του κυτταρομετρητή ροής, ενώ επιτεύχθηκε η επικύρωση της μεθόδου για την εξασφάλιση της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων (8).

Ανάλυση Δεδομένων των Μετρήσεων

Τα δεδομένα (τα οποία αποθηκεύονταν ως αρχεία listmode) αναλύθηκαν μέσω των προγραμμάτων XL2 (System II™ Software Version 3.0) και CXP Software της εταιρίας Beckman Coulter.

Στατιστική Ανάλυση

Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 12.0. Εφαρμόστηκε η μη-παραμετρική δοκιμασία για δυο ανεξάρτητα δείγματα (non-parametric test for two independent samples) για όλες τις παραμέτρους μεταξύ των ομάδων ελέγχου, ασθενών με RA±RS, RAEB-1,

RAEB-2 και ασθενών με MDS/MPD, τόσο στα προγονικά $CD45^{weak}$ κύτταρα όσο και στα ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα, ενώ στην ομάδα ασθενών με MDS/AL αναλύθηκαν μόνον τα προγονικά κύτταρα. Η μη παραμετρική δοκιμασία για K-ανεξάρτητα δείγματα (non-parametric test for K-independent samples) εφαρμόστηκε για την ανάλυση των παραμέτρων και των δυο κυτταρικών πληθυσμών, μεταξύ των ομάδων ελέγχου και ασθενών με χαμηλού κινδύνου MDS (lower-risk MDS) και υψηλού κινδύνου MDS (higher-risk MDS).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

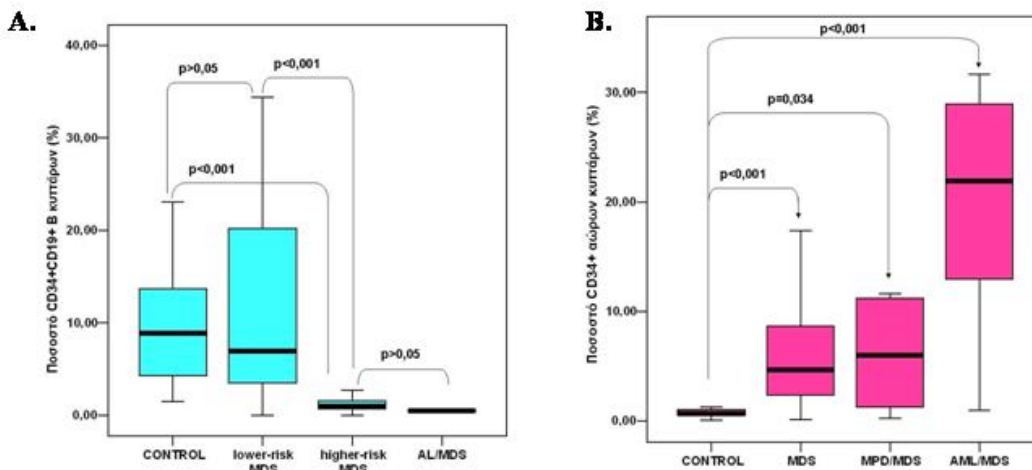
(α) Μελέτη του ανοσοφαινότυπου προγονικών $CD45^{weak}$ κυττάρων

Ο ανοσοφαινότυπος των προγονικών $CD45^{weak}$ κυττάρων της μυελικής σειράς του BM, της ομάδας ελέγχου, προσδιορίστηκε ως $CD45^{low}SS^{low/med}CD34^{dim/high}CD33^{high}CD13^{high}CD117^{high}CD38^{high}HLA-DR^{high}(CD11b^{neg}CD7^{neg})$. Οι ασθενείς με MDS, MDS/MPD και MDS/AL παρουσίασαν αυξημένο ποσοστό προγονικών $CD45^{weak}$ κυττάρων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Εικόνα 3Α).

Στις υποκατηγορίες των MDS, με βάση την ταξινόμηση WHO, το ποσοστό των $CD34+$ κυττάρων εμφανίστηκε αυξημένο στις ομάδες RAEB-1, RAEB-2, MDS/MPD και στην ομάδα AL/MDS, ενώ η ομάδα RA±RS δεν παρουσίασε διαφορές με την ομάδα ελέγχου ως προς τα ποσοστά προγονικών $CD45^{weak}$ κυττάρων. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν διαταραχές στον ανοσοφαινότυπο των προγονικών $CD45^{weak}$ κυττάρων όπως μείωση ή απουσία έκφρασης των δεικτών $CD34$ και $CD33$ καθώς και παθολογική έκφραση των $CD7$ και $CD11b$ (Πίνακας 2).

Επισημαίνεται ότι οι περισσότερες διαταραχές στο ποσοστό και στην έκφραση δεικτών των προγονικών CD45weak κυττάρων, εμφανίζονται στην ομάδα MDS ασθενών με RAEB-2, η οποία αποτελεί ομάδα υψηλού κινδύνου.

Όσον αφορά το ποσοστό CD34+CD19+ B κυττάρων παρουσίασε ιδιαίτερα στατιστικά σημαντική μείωση, κυρίως στις ομάδες υψηλού κινδύνου (higher-risk MDS) και στην ομάδα MDS/AL (Εικόνα 3B), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

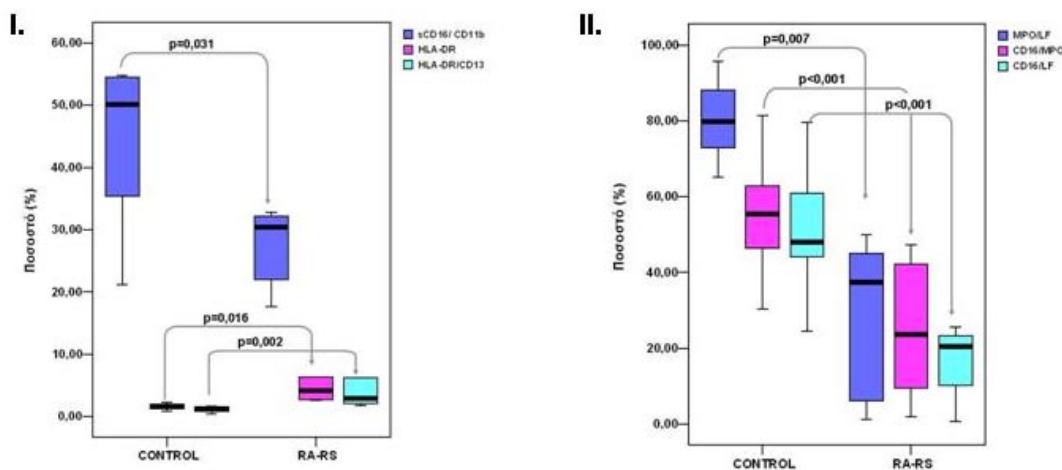


Εικόνα 3 (Α) Στατιστικά σημαντικές διαφορές στο ποσοστό των CD34+CD19+ B κυττάρων, μεταξύ της ομάδας ελέγχου και των ασθενών με lower-risk MDS, higher-risk MDS και MDS/AL και (B) Στατιστικά σημαντικές διαφορές του ποσοστού των προγονικών CD45weak κυττάρων μεταξύ της ομάδας ελέγχου και των ασθενών με MDS και MDS/AL.

(β) Μελέτη Ανοσοφαινότυπου Ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων

Η υποκατηγορία RA±RS (που αποτελεί συχνά ομάδα χαμηλού κινδύνου όπου η ΚΡ συνεισφέρει λόγω περιορισμένων βασικών διαγνωστικών κριτηρίων για MDS)

σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, έδειξε παθολογική μείωση των ποσοστών συνέκφρασης CD16strong/CD11b, MPO/LF, CD16/MPO, και CD16/LF, ενώ παρατηρήθηκε παθολογική αύξηση έκφρασης του HLA-DR και συνέκφρασης των HLA-DR/CD13 (Εικόνα 4).

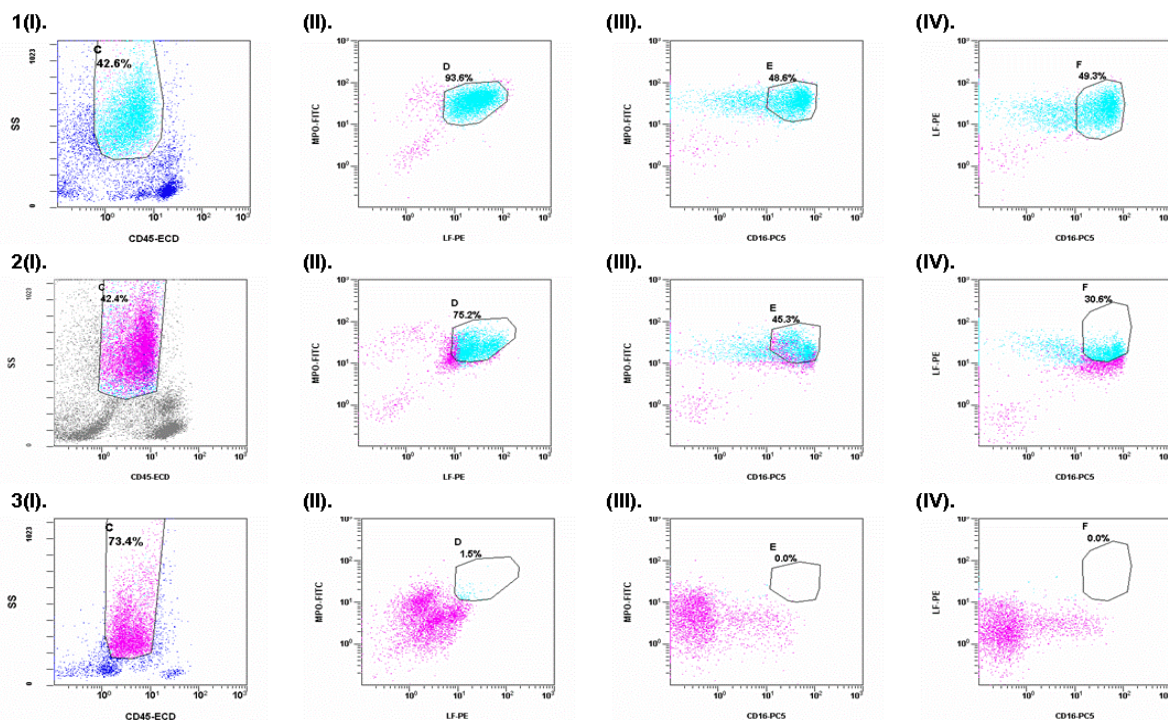


Εικόνα 4. Στατιστικά σημαντικές διαφορές (I). των ποσοστών έκφρασης του HLA-DR, και συνέκφρασης των CD16strong/CD11b και HLA-DR/CD13, καθώς και (II). των ποσοστών συνέκφρασης των MPO/LF, CD16/MPO, και CD16/LF, στο σύνολο των ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων (TNG), στα δείγματα ελέγχου και στους ασθενείς με RA±RS.

Οι υπόλοιπες υποκατηγορίες MDS συγκρίθηκαν με την ομάδα ελέγχου, δίνοντας αρκετά σημαντικά ευρήματα, τα οποία ήταν αναμενόμενα, αφού οι ασθενείς των κατηγοριών αυτών αποτελούν περιστατικά με εμφανέστερα στοιχεία δυσπλασίας σε σχέση με την υποκατηγορία RA±RS.

Η σύγκριση του ανοσοφαινότυπου των TNG μεταξύ των ομάδων ελέγχου, χαμηλού κινδύνου (lower-risk) και υψηλού κινδύνου (higher-risk) MDS, έδειξε: 1) μείωση του ποσοστού των TNG αποκλειστικά στους ασθενείς με χαμηλού κινδύνου MDS και 2) μείωση των

ποσοστών έκφρασης CD16 καθώς και της συνέκφρασης των CD16/CD11b και CD16strong/CD11b, ιδιαίτερα στα υψηλού κινδύνου MDS, σε σχέση με τα χαμηλού κινδύνου MDS και την ομάδα ελέγχου, 3) σημαντική αύξηση των ποσοστών της έκφρασης του HLA-DR, και της συνέκφρασης HLA-DR/CD13 όπως και της τιμής MFI του CD45, στα υψηλού κινδύνου σε σχέση με τα χαμηλού κινδύνου MDS, 4) ιδιαίτερη μείωση συνέκφρασης και διαταραχή pattern των MPO/LF, CD16/MPO και CD16/LF, στα χαμηλού κινδύνου MDS σε σχέση με τα δείγματα ελέγχου (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. (I) Παρουσιάζεται η περιοχή οριοθέτησης του συνόλου των ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων (gate C), χρησιμοποιώντας το στικτογράμμα SS=έκφραση CD45). (II), (III), (IV) Παρουσιάζονται τα pattern συνέκφρασης MPO/LF, CD16/MPO and CD16/LF, αντίστοιχα, στο σύνολο των ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων. Τα στικτογράμματα 1, 2 και 3 αφορούν δείγματα BM της ομάδας ελέγχου, ασθενούς με RA και RAEB-2, αντίστοιχα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πολλές μελέτες έχουν επισημάνει το ρόλο της Κυτταρομετρίας Ροής στη διάγνωση και διερεύνηση των MDS (6,7,9-17). Οι Stetler-Stevenson M και συν. (9), για παράδειγμα, έδειξαν την υψηλή ευαισθησία του ανοσοφαινότυπου στην ανίχνευση διαταραχών της μυελικής σειράς, όπως είναι η υποκοκκίωση των κοκκιοκυττάρων, η παθολογική συνέκφραση και η ασύγχρονη έκφραση αντιγόνων καθώς και η διαταραχή της ωρίμανσης της κοκκιδώδους σειράς σε περιπτώσεις

ασθενών με διφορούμενη ή ακαθόριστη μορφολογική εκτίμηση.

Γενικά, η KP ενδείκνυται να χρησιμοποιείται για το χαρακτηρισμό των προγονικών CD45weak κυττάρων μελετού των οστών όπως και για την αξιολόγηση των δεικτών επιφανείας των κοκκιοκυττάρων (6,7,9,10-12,14,16). Για το λόγο αυτό ο προσδιορισμός του ποσοστού και του ανοσοφαινότυπου των προγονικών CD45weak κυττάρων όπως και ο έλεγχος πιθανής δυσπλασίας των κοκκιοκυττάρων μέσω του ανοσοφαινότυπου, με KP, αποτελεί αντικείμενο έρευνας για

τη σημασία τους στη διάγνωση και την πρόγνωση των ασθενών με MDS.

Στην παρούσα εργασία οι ομάδες των ασθενών με MDS και MDS/MPD παρουσίασαν ποσοστό προγονικών CD45weak κυττάρων μικρότερο από 20%, ενώ οι ασθενείς με MDS/AL είχαν ποσοστό μεγαλύτερο από 20%. Σημειώνεται ότι το ποσοστό αυτό αποτελεί το όριο διάγνωσης μεταξύ MDS και AL, με βάση την ταξινόμηση κατά WHO.

Σημαντικό είναι το εύρημα της καλής συσχέτισης μεταξύ του ποσοστού των αώρων-προγονικών CD45weak κυττάρων, όπως προσδιορίζονται από τη μορφολογική εξέταση επιχρίσματος μυελού των οστών και από την Κυτταρομετρία Ροής. Επισημαίνεται, ότι σε ορισμένες περιπτώσεις η μη καλή συσχέτιση ήταν αποτέλεσμα είτε ακατάλληλου δείγματος είτε απουσίας έκφρασης δεικτών. Ως εκ τούτου, το ποσοστό των προγονικών CD45weak κυττάρων, με KP, δεν μπορεί να αντικαταστήσει τη μορφολογική εκτίμηση των βλαστών (18). Ωστόσο, η KP παρέχει επιπρόσθετες πληροφορίες για το φαινότυπο, επιτρέποντας την ανίχνευση παθολογικού πληθυσμού προγονικών CD45weak κυττάρων, εύρημα σημαντικό για τη διάγνωση των MDS.

Ο ανοσοφαινότυπος των προγονικών CD45weak κυττάρων της μυελικής σειράς, στο BM των ασθενών, παρουσίασε ποικίλες αποκλίσεις από τον ανοσοφαινότυπο της ομάδας ελέγχου (CD45^{low}SS^{low/med}CD34^{dim/high}CD33^{high}CD13^{high}CD117^{high}CD33^{high}HLA-R^{high}(CD11b^{neg}CD7^{neg})). Συγκεκριμένα, η παρουσία παθολογικών κυττάρων (πιθανός νεοπλασματικός κλώνος) επισημάνθηκε από ευρήματα όπως η παθολογική αύξηση ποσοστών προγονικών CD45weak κυττάρων και παθολογική μείωση ή απουσία έκφρασης CD33, CD13, CD117 και έκφραση CD7 και CD11b. Αναφέρεται ότι περισσότερες διαταραχές εμφάνισε η ομάδα υψηλού κινδύνου MDS, υποδηλώνοντας τη συσχέτιση του αριθμού των διαταραχών με πιθανή δυσμενή εξέλιξη. Τα ευρήματα αυτά αποτελούν «τυπικά» ευρήματα, στους υπό μελέτη ασθενείς, τα οποία αναφέρονται και σε δημοσιεύσεις των Stetler-Stevenson M. (9), Malcovati L. (11), Ogata K. (12), Maynadie M. και συν. (13).

Επιπλέον στοιχείο αποτέλεσε η προοδευτική μείωση του ποσοστού των CD34+CD19+ B αώρων κυττάρων B σειράς από την ομάδα ελέγχου στην ομάδα χαμηλού κινδύνου MDS και στην ομάδα υψηλού κινδύνου MDS, εύρημα που διαφοροποιείται από αυτά που παρουσιάζονται στη μελέτη των Matarraz S. και συν. οι οποίοι βρίσκουν ελαττωμένα άωρα κύτταρα B σειράς από την ομάδα χαμηλού κινδύνου MDS (14).

Η μελέτη των προγονικών CD45weak κυττάρων αποτελεί πρώτο στάδιο της εξέτασης δείγματος ασθε-

νούς με πιθανό MDS, τόσο μορφολογικά όσο και ανοσοφαινοτυπικά με KP. Όταν όμως, τα άωρα κύτταρα παρατηρούνται σε πολύ μικρό ποσοστό και δεν παρουσιάζουν παθολογικό ανοσοφαινότυπο - ενδεικτικό για διάγνωση νόσου, απαιτείται λεπτομερής ανάλυση και άλλων κυτταρικών πληθυσμών με ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα. Κατά συνέπεια, σ' αυτές τις περιπτώσεις «γκρίζας ζώνης» απαιτείται η μελέτη ειδικών συνδυασμών μονοκλωνικών αντισωμάτων τόσο των προγονικών CD45weak κυττάρων όσο και των κυττάρων μυελικής και λεμφικής σειράς με σκοπό τον καθορισμό στοιχείων που θα βοηθήσουν στη διάγνωση MDS.

Όσον αφορά τη μελέτη του ανοσοφαινότυπου των ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων, τα ευρήματα ιδιαίτερης σημασίας για την διάγνωση των ασθενών με MDS ήταν: (i) η μείωση της μέσης τιμής του πλάγιου σκεδασμού (SS) και (ii) η ασύγχρονη έκφραση των αντιγόνων CD11b και CD16. Τα χαρακτηριστικά αυτά επιβεβαιώθηκαν και από άλλους ερευνητές (9,15,17).

Η σύγκριση του ανοσοφαινότυπου των TNG των ασθενών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου επιβεβαίωσε την παρουσία χαρακτηριστικών δυσπλασίας όπως είναι η μειωμένη τιμή SS και η ασύγχρονη έκφραση των αντιγόνων CD16 και CD11b. Επιπλέον, σημαντικά ευρήματα της μελέτης ήταν τα pattern (με απόκλιση από τα φυσιολογικά) και τα μειωμένα ποσοστά συνέκφρασης των MPO/LF, CD16/MPO και CD16/LF στα TNG των ασθενών. Τα στοιχεία αυτά απεικονίζουν τις διαταραχές ωρίμανσης της κοκκιάδους σειράς του μυελού των οστών στους ασθενείς με MDS και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση.

Η διαταραχή έκφρασης της Μυελοϋπεροξειδάσης (MPO) στα ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα των ασθενών με MDS περιγράφηκε και στο παρελθόν (19). Η μειωμένη έκφραση της MPO στα κοκκιοκύτταρα, με κυτταροχημεία και ανοσοϊστοχημεία θεωρήθηκε ως δείκτης λειτουργικής ανεπάρκειας των κυττάρων αυτών (καθορίζεται ως επίκτητη ανεπάρκεια της MPO) και κατ' επέκταση στοιχείο δυσπλασίας. Η διερεύνηση της Λακτοφερίνης (LF) στα MDS με χρήση ανοσοκυτταροχημείας δεν έδειξε ιδιαίτερες διαταραχές και για το λόγο αυτό δεν θεωρήθηκε ως σημαντικός δείκτης (19). Στην παρούσα εργασία, η ανάλυση του pattern του συνδυασμού CD16/MPO/LF, μαζί με το CD45, με τη χρήση πολυπαραμετρικής κυτταρομετρίας ροής υπέδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ δειγμάτων ελέγχου και ασθενών.

Τα μειωμένα ποσοστά συνέκφρασης των MPO/LF, CD16/MPO και CD16/LF δηλώνουν διαταραχή της ωρίμανσης των κοκκιοκυττάρων. Το επιφανειακό αντιγόνο CD16 αποτελεί ειδικό δείκτη ώριμων κοκκιοκυτ-

τάρων ενώ οι κυτταροπλασματικοί δείκτες MPO και LF είναι ειδικοί για τα πρωτογενή (αζουρόφιλα) και δευτερογενή (ουδετερόφιλα) κοκκία, αντίστοιχα (19). Βάσει των στοιχείων αυτών θεωρούμε ότι με τη χρήση πέραν του ενός ειδικών δεικτών ώριμων κοκκιοκυττάρων εξασφαλίζεται η σωστή οριοθέτηση και ταυτοποίηση των κυττάρων αυτών. Η εφαρμογή αυτή στους ασθενείς με MDS κρίνεται απαραίτητη δεδομένου ότι η δυσπλασία των κοκκιοκυττάρων τους παρουσιάζει, συχνά, χαρακτηριστικά άλλων σειρών, όπως είναι η αυξημένη ένταση φθορισμού του CD45 και η ελαττωμένη τιμή SS των μονοκυττάρων. Η χρήση της LF είναι σημαντική λόγω της ικανότητάς της να διακρίνει τα μονοκύτταρα με παθολογική έκφραση του CD16 από τα κοκκιοκύτταρα με ισχυρή ένταση φθορισμού του CD45. Σε κάποιες περιπτώσεις οι ασθενείς με MDS δεν εμφανίζουν σαφή κριτήρια διάγνωσης, ιδιαίτερα στα πρώιμα στάδια. Στις περιπτώσεις αυτές προτείνεται από τη μελέτη αυτή ότι τα pattern του συνδυασμού των MPO και LF παρέχουν συμπληρωματική πληροφορία ενδεικτική δυσπλασίας και διαταραχών διαφοροποίησης της κοκκιοκύτταρου σειράς.

Σύγκριση του ανοσοφαινότυπου των TNG μεταξύ των ασθενών με χαμηλού και υψηλού κινδύνου MDS αποκάλυψε στοιχεία ιδιαίτερου ενδιαφέροντος. Συγκεκριμένα, τα pattern φαινότυπου που χαρακτηρίζουν δυσπλασία και διαταραχές ωρίμανσης των κοκκιοκυττάρων στους ασθενείς με χαμηλού και υψηλού κινδύνου MDS αναμένονταν να παρουσιάζουν εντονότερη απόκλιση από το φυσιολογικό στα υψηλού κινδύνου MDS. Ωστόσο, η τιμή SS και τα ποσοστά συνέκφρασης των MPO/LF, CD16/MPO και CD16/LF ήταν περισσότερο ελαττωμένα στους ασθενείς με χαμηλού κινδύνου

MDS. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν τη χρησιμότητα των ανωτέρω παραμέτρων στη διάκριση των ασθενών χαμηλού κινδύνου MDS από τα φυσιολογικά άτομα. Εξ άλλου, τα TNG των ασθενών με MDS χαρακτηρίστηκαν από παθολογική έκφραση HLA-DR και παθολογική συνέκφραση HLA-DR/CD13, στοιχείο που αναφέρεται και σε άλλες μελέτες (17,18). Επιπλέον, επισημαίνεται ότι η συνέκφραση CD16/CD11b δεν μπορεί να διαχωρίσει τους ασθενείς ανάλογα με την ομάδα πρόγνωσης τους (σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου MDS).

Συμπερασματικά η μελέτη αυτή έδειξε ότι ο ανοσοφαινότυπική ανάλυση των προγονικών CD45weak κυττάρων και των ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων του μυελού των οστών, με πολυπαραμετρική κυτταρομετρία ροής, παρέχει σημαντικές πληροφορίες εκτίμησης της δυσπλασίας για τη διάγνωση και πρόγνωση των MDS.

Πίνακας 1. Συνδυασμοί μονοκλωνικών αντισωμάτων (panel).

α/α	Συνδυασμοί μονοκλωνικών αντισωμάτων (panel)
1	CD19-FITC / CD33-RD1/ CD45-ECD/ CD34-PC5
2	CD19-FITC/ CD33-RD1/ CD45-ECD/ 7AAD
3	anti-HLADR-FITC / CD38-RD1/ CD45-ECD/ CD34-PC5
4	CD7-FITC / CD117-RD1/ CD45-ECD/ CD33-PC5
5	CD33-FITC/ CD11b-RD1/ CD45-ECD/ CD16-PC5
6	anti-HLA-DR-FITC / CD13-RD1/ CD45-ECD/ CD14-PC5
7	CD15-FITC/ CD13-RD1/ CD45-ECD/ CD16-PC5
8	CD19-FITC/ CD10-RD1/ CD45-ECD/ CD5-PC5
9	CD64-FITC/ CD56-RD1/ CD45-ECD/ CD14-PC5
10	anti-KORSA-FITC / CD33-RD1/ CD45-ECD/ CD14-PC5
11	anti-MPO-FITC/ anti-LF-RD1/ CD45-ECD/ CD16-PC5

Πίνακας 2. Διαταραχές έκφρασης δεικτών στα προγονικά CD45weak κύτταρα μυελού των οστών στις υποκατηγορίες ασθενών με MDS, MDS/MPD και MDS/AL.

Άτυπη έκφραση δεικτών	Αριθμός (n) ασθενών					
	RA±RS	RAEB-1	RAEB-2	MDS/MPD	AL/MDS	Σύνολο ασθενών με MDS
CD34 ^{dim/neg}	7	7	6	6	3	24/57 (~42%)
CD33 ^{dim/lneg}	1	7	10	7	3	25/57 (~44%)
CD13 ^{dim}	1	3	0	1	0	5/57 (~8,8%)
CD117 ^{dim}	3	3	1	1	0	6/57 (~14%)
CD38 ^{dim}	0	0	1	0	1	1/57 (~1,8%)
HLA-DR ^{dim}	0	0	3	0	0	3/57 (~5,3%)
CD7 ^{dim/high}	1	0	6	0	0	7/57 (~12%)
CD11b ^{dim/high}	0	1	3	1	0	5/57 (~8,8%)
Σύνολο διαταραχών/ομάδα	13	21	30	16	7	

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Van de Loosdrecht AA, Alhan C, Béné MC, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: report from the first European LeukemiaNet working conference on flow cytometry in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*, 2009, 94, 1124-1134.
2. Valent P, Horny H P, Bennett J M et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference, *Leuk. Res.*, 2007, 31, 727-736.
3. Nimer D S. Myelodysplastic Syndromes, *Blood*, 2008, 111(10), 4841-4851.
4. Cazzola M and Malcovati L. Myelodysplastic Syndromes-Coping with Ineffective Hematopoiesis, *N Engl J Med*, 2005, 352 (6), 536-539.
5. NCCN guidelines for treatment of myelodysplastic syndromes -v.1.2009, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™.
6. Van de Loosdrecht A, Westers T, Westra A, Drager A, Van der Velden V and Ossenkoppele G. Identification of distinct prognostic subgroups in low and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes by flow cytometry, *Blood*, 2008, 111(3), 1067-1077.
7. Vikentiou M, Psarra K, Kapsimali V, Liapis K, Michael M, Tsionos K, Lianidou E and Papasteriades C. Distinct neutrophil subpopulations phenotype by flow cytometry in myelodysplastic syndromes, *Leukemia and Lymphoma*, 2009, 50 (3), 401-409.
8. Κώνστα Ε, Βικεντίου Μ, Χατζοπούλου Δ, Ψαρρά Κ, Καψιμάλη Β, Γεωργίου Μ, Σπυριδάκης Σ, Κουππάρης Μ, Παπαστεριάδη Χρ. Έλεγχος καλής λειτουργίας κυτταρομετρητή ροής και επικύρωση μεθόδου προσδιορισμού ανοσοφαινότυπου λεμφοκυττάρων με κυτταρομετρία ροής. *Ανοσία*, 2008, 4(1), 56-69.
9. Stetler- Stevenson M, Arthur D C, Jabbour N, Xie X Y, Molldrem J, Barrett A J, Venzon D and Rick M E. Diagnostic utility of flow cytometric immunophenotyping in myelodysplastic syndrome, *Blood*, 2001, 98(4), 979-987.
10. Della Porta M G, Lanza F and Del Vecchio L. For the Italian Society of Cytometry (GIC), Flow Cytometry Immunophenotyping for the Evaluation of Bone Marrow Dysplasia, *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)*, 2011, 80B, 201-211.
11. Malcovati L, Della Porta M G, Lunghi M, Pascutto C, Vanelli L, Travaglino E et al. Flow Cytometry evaluation of erythroid and myeloid dysplasia in patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia*, 2005, 19, 776-783.
12. Ogata K, Satoh C, Hyodo H, Tamura H, Dan K, Yoshida Y. Association between phenotypic features of blasts and the blast percentage in bone marrow of patients with myelodysplastic syndrome. *Leuk Res*, 2004, 28, 1171-1175.
13. Maynadie M, Picard F, Husson B, Chatelain B, Cornet Y, Le Roux G et al. Immunophenotypic clustering of myelodysplastic syndromes, *Blood*, 2002, 100(7), 2349-2356.
14. Matarraz S, Lopez A, Barrera S, Fernandez C, Jensen E, Flores J et al. The immunophenotype of different immature, myeloid, and B-cell lineage-committed CD34+ hematopoietic cells allows the discrimination between normal/reactive and myelodysplastic syndrome precursors. *Leukemia*, 2008, 22, 1175-1183.
15. Kussick S J, Fromm J R, Rossini A, Li Y, Chang A, Norwood T H et al. Four-color flow cytometry shows strong concordance with bone marrow morphology and cytogenetics in the evaluation of myelodysplasia, *Am J Clin Pathol*, 2005, 124, 170-181.
16. Scott B L, Wells D A, Loken M R, Myerson D, Leisenring W M, Deeg H J. Validation of a flow cytometric scoring system as a prognostic indicator for post-transplant outcome in patients with MDS. *Blood*, 2008, 112, 2681-2686.
17. Kussick S J and Wood B L. Four-color Cytometry Shows Strong Concordance with Bone Marrow Morphology and Cytogenetics in the Evaluation for Myelodysplasia, *Arch Pathol Lab Med*, 2003, 127, 1140-1147.
18. Wells D A, Benesch M, Loken M R, Vallejo C, Myerson D, Leisenring W M et al. Myeloid and monocytic dyspoiesis as determined by flow cytometric scoring in myelodysplastic syndrome correlates with the IPSS and with outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 2003, 102 (1), 394-403.
19. Elghetany M T, Peterson B, MacCallum J, Nelson D A, Varney J F, Sullivan A K et al. Deficiency of neutrophil granule membrane glycoproteins in the myelodysplastic syndromes: A common deficiency in 216 patients studied by the cancer and leukemia group B, *Leuk Res*, 1997, 21(9), 801-806.

Η μικροβιαμία από streptococcus bovis συσχετίζεται με νεοπλασία παχέος εντέρου

Σ Παπασάββας¹, Κ Γεωργιόπουλος², Β Νικολόβ³, Θ Δρόσος⁴, Ι Κωνσταντινίδης⁵

¹Ειδικευόμενος Παθολογίας, ³Επιμελητής Παθολογίας,

⁴Αναπληρωτής Διευθυντής, ⁵Διευθυντής

Παθολογικό Τμήμα Γενικού Θείας Πρόνοιας «Η Παμμακάριστος»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Παπασάββας Στέλιος

Αγίου Σπυριδώνος 42 Γαλάτσι-11146

Τηλ: 6932260083, E-mail: steliospapa3@gmail.com

Η εργασία υποβλήθηκε στο 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής, Αθήνα 24-26/01/2008

SUMMARY

PAPASAVVAS S, GEORGIPOULOS C, NIKOLOV V, DROSOS T, CONSTANTINIDES I. Association of streptococcus bovis bacteremia with colonic neoplasia. BACKGROUND: Streptococcus bovis bacteremia can be associated with gastrointestinal system pathology, especially colonic carcinoma. Here is a description of an incident of a patient with colonic neoplasia-carcinoma and streptococcus bovis bacteremia. **MATERIAL-METHODS:** A patient, male 65 years old, was admitted to the pathology ward with fever-39°C and rigor during the last 12 hours. Past medical history: Infectious endocarditis-1979, MVR-1992, endocarditis of the prosthetic valve-1997, coronary artery disease, PCI-2000, permanent pacemaker implantation-2001, HTN, hypothyroidism. Physical examination: No hemodynamic instability, 98 bpm, heart auscultation systolic murmur-2/6 in the apex, abdominal tenderness, rebound(-). Laboratory results: Hgb=11,2g/dl WBC=18500/μl CRP=35mg/dl ESR=65mm/1hour PT=16,6sec INR=1,5 a-PTT=47sec, urine culture negative, blood culture positive for streptococcus bovis, chest X-Ray=pacemaker, old thoracotomy, abdomen X-Ray=non specific hydraeric levels, heart echo=no obvious vegetations, EF~44%. **RESULTS:** Beginning treatment with intravenous antibiotics, ampicillin-sulbactam, plus vancomycin(1,5gr/d) after the results of the blood cultures and immediate improvement of clinical picture. Colonoscopy: Sessile ortho-sigmoid polyps and multiple polyps in the cecum. The polyp biopsy revealed histological characteristics of tubular-papilloma adenoma with medium grade dysplasia(ortho-sigmoid) and tubular-papilloma neoplasm with medium grade dysplasia (cecum). **CONCLUSION:** Streptococcus bovis bacteremia with or without endocarditis can be associated with colonic neoplasia-malignancy. In a 84% of the total cases of streptococcus bovis bacteremia, gastrointestinal lesions are identified (esophagus-stomach malignancy, pancreas adenocarcinoma, colonic benign polyps and carcinomas) while in the 56% of patients with streptococcus bovis endocarditis a first presentation of gastrointestinal tumour is identified. Therefore, a full gastrointestinal system check-up is useful, especially of the large bowel, even if the patient has no clinical symptoms. Patients with streptococcus bovis bacteremia should be considered at high risk for colonic neoplasms. Screening colonoscopy is recommended and follow-up colonoscopy may be warranted. **Nosokomiaka Chronika, 73, 21-25, 2011.**

Key words: bacteremia, streptococcus bovis, colonic neoplasia

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η μικροβιαμία από streptococcus bovis μπορεί να συσχετισθεί με παθολογία του γαστρεντερικού συστήματος, ιδιαίτερα όμως με καρκίνο παχέος εντέρου. Παρακάτω περιγράφεται περιστατικό ασθενούς με νεοπλασία παχέος εντέρου και μικροβιαμία από streptococcus bovis. Υλικό-Μέθοδος: Ασθενής άντρας, 65 ετών, προσήλθε λόγω εμπύρετου (~39°C) με συνοδό ρίγος από ωρών. Αναφέρονται λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα (1979),

αντικατάσταση μιτροειδούς με μεταλλική βαλβίδα (1992), λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα μεταλλικής βαλβίδας (1997), στεφανιαία νόσος (αγγειοπλαστική- 2000), τοποθέτηση βηματοδότη (2001), αρτηριακή υπέρταση, υποθυρεοειδισμός. Από την αντικειμενική εξέταση είχε όψη μη πάσχοντος, Α.Π=100/60mmHg, σφύξεις:98/min, θ=38°C, ήπιο συστολικό φύσημα μιτροειδούς βαλβίδας και τυμπανικότητα κοιλιάς με διάχυτη ήπια ευαισθησία. Στον εργαστηριακό έλεγχο βρέθηκε λευκοκυττάρωση και αύξηση των δεικτών φλεγμονής. Η καλλιέργεια ούρων ήταν αρνητική, η καλλιέργεια αίματος θετική για streptococcus bovis, ενώ στην α/α θώρακος βρέθηκαν εικόνα βηματοδότη, εικόνα θωρακοτομής, αύξηση ΚΘΔ, και στην α/α κοιλιάς άτυπα υδραερικά επίπεδα εντέρου. Στο υπερηχογράφημα καρδιάς δεν παρατηρήθηκαν ορατές εκβλαστήσεις (Κ.Ε⁻ 44%). Αποτέλεσμα: Τέθηκε σε ενδοφλέβια χορήγηση αντιβίωσης (αμπικιλίνη- σουλμπακτάμη), ενώ με τη θετικοποίηση της καλλιέργειας προστέθηκε βανκομυκίνη (1,5g/ημ.) και βελτιώθηκε άμεσα. Πραγματοποιήθηκε κολοσκόπηση όπου διαπιστώθηκαν άμισχοι πολύποδες στο ορθοσιγμοειδές και πολλαπλοί στο τυφλό. Οι βιοψίες ανέδειξαν ιστολογικούς χαρακτήρες σωληνώδους-θηλώδους αδενώματος με μέτριου βαθμού δυσπλασία και ιστολογικούς χαρακτήρες σωληνώδους-θηλώδους νεοπλάσματος με αρχιτεκτονική αδενώματος και μετρίου βαθμού δυσπλασία, αντίστοιχα. Συμπέρασμα: Η μικροβιαϊμία από streptococcus bovis με ή χωρίς ενδοκαρδίτιδα συνδέεται με παρουσία νεοπλασίας παχέος εντέρου. Συνολικά σε ποσοστό περίπου 84% ανευρίσκονται βλάβες στο γαστρεντερικό σύστημα (καρκίνος οισοφάγου, στομάχου, λέμφωμα στομάχου, αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος, πολύποδες παχέος εντέρου, κακοήθειες παχέος εντέρου) ενώ σε ποσοστό 56% των ασθενών με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα από streptococcus bovis ανευρίσκονται όγκοι στο γαστρεντερικό σύστημα οι οποίοι ήταν αδιάγνωστοι. Είναι σκόπιμο λοιπόν να γίνεται εκτενής έλεγχος, ιδιαίτερα του παχέος εντέρου ακόμη και επί απουσίας συμπτωμάτων. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, 21-25, 2011.**

Λέξεις ευρητήριο: μικροβιαϊμία, streptococcus bovis, νεοπλασία παχέος εντέρου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Streptococcus bovis ανήκει στους Gram(+) κόκκους, στην κατηγορία των μη- εντερόκοκκων, β - αιμολυτικών στρεπτόκοκκων. Δίνει συνήθως α-αιμόλυση (πράσινη άλω) ή ουδεμία αιμόλυση σε αιματούχο άγαρ και δίνει (+) τη δοκιμασία χολής-εσκουλίνης. Διακρίνεται από τον εντερόκοκκο ως προς την ανάπτυξη του σε θρεπτικό υλικό με NaCl 6,5% και στην ευαισθησία του στην πενικιλίνη. Αποτελεί για τον άνθρωπο τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας απ' όλες τις στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις (14% με βαλβιδικές επιπλοκές). Ανευρίσκεται στο 24-25% όλων των περιπτώσεων λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας (ιδιαίτερα στη Γαλλία-57%, στην Ευρώπη-9%, στις ΗΠΑ-6%) (1,2,3).

Η μικροβιαϊμία από Streptococcus bovis με ή χωρίς ενδοκαρδίτιδα έχει συσχετισθεί με διάφορου είδους αλλοιώσεις στο ΓΕΣ όπως: καρκίνο οισοφάγου, στομάχου, λέμφωμα στομάχου, αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος, αδενωματώδεις πολύποδες και καρκίνο παχέος εντέρου (4).

Σκοπός της εργασίας είναι η παρουσίαση της συσχέτισης της μικροβιαϊμίας από streptococcus bovis με αλλοιώσεις στο ΓΕΣ και ιδίως με νεοπλασία του παχέος εντέρου.

Ακολουθεί περιγραφή περιστατικού ασθενούς με μικροβιαϊμία από Streptococcus bovis και νεοπλασία παχέος εντέρου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενής άντρας, 65 ετών, προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, λόγω εμπύρετου μέχρι 39°C με συνοδό ρίγος από 12 ωρών και χωρίς να αναφέρει άλλα συνοδά συμπτώματα. Από το ατομικό του ιστορικό αναφέρει λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα το 1979, αντικατάσταση μιτροειδούς με μεταλλική βαλβίδα το 1992 (και έκτοτε λήψη ασενοκουμαρόλης), λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα μιτροειδούς βαλβίδας το 1997, στεφανιαία νόσο (υποβλήθηκε σε αγγειοπλαστική το 2000), τοποθέτηση βηματοδότη το 2001, αρτηριακή υπέρταση, υποθυρεοειδισμό (λήψη θυροξίνης), υπερλιπιδαιμία. Κατά την αντικειμενική εξέταση στην εισαγωγή, είχε όψη μη πάσχοντος, ενώ ήταν αιμοδυναμικά σταθερός με Α.Π=100/60mmHg, σφύξεις = 98/min, θ=38°C, και βρισκόταν σε άριστη ψυχοδιανοητική κατάσταση. Κατά την επισκόπηση των συστημάτων βρέθηκαν ήπιο συστολικό φύσημα στην εστία ακροάσεως της μιτροειδούς βαλβίδας και επιπρόσθετα τυμπανικότητα κοιλιάς με διάχυτη ήπια ευαισθησία ιδιαίτερα στο δεξιό πλάγιο αυτής.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε λευκοκυττάρωση με στροφή του τύπου προς τα αριστερά και ήπια αναιμία (Hb=11,2g/dl, Ht=35%, WBC= 18.5K/uL /dl PLT=188000). Βρέθηκε ακόμα αύξηση των δεικτών φλεγμονής (CRP=35mg/dl, ESR =65/1^η ώρα) αλλά και υπερσφαιριναιμία (TP=7.2g/l, alb=3,5g/l). Ο υπόλοι-

πος βιοχημικός έλεγχος (Glu= 91mg/dl, Ure=45mg/dl, Cr=1,41mg/dl, LDH=284IU/L, SGOT=26U/L, SGPT=29U/L, ALP=73IU/L γ-GT=47IU/L, Na=137mmol/l, K=4,0mmol/l, TP=7.2g/l, alb=3,5g/l, CPK= 20U/L, CK-MB=11U/L) δεν ανέδειξε κάτι το ιδιαίτερο όπως επίσης και ο ανοσολογικός έλεγχος (Ra-test=κ.φ, C₃,C₄=κ.φ), ο ηπατολογικός (PT=16,6sec INR=1,5 a-PTT= 47sec) αλλά και ο έλεγχος του θυρεοειδούς (FT3=4,2pmol/l, FT4=25,4pmol/l TSH= 7.04μ IU/ml). Η γενική ούρων ήταν φυσιολογική -ειδικό βάρος= 1019 Ph=5,5 glu (-) protein (-) h b (-)ket (-) nitr (-) πυοσφαίρια (0-1 κοπ) ερυθροκύτταρα (0-1 κοπ) κρύσταλλοι (-) κύλινδροι (-) μικροοργανισμοί (-)-ενώ η καλλιέργεια ούρων ήταν αρνητική για κοινά μικρόβια και μύκητες. Η καλλιέργεια αίματος (X2) όμως ήταν **θετική για streptococcus bovis**.

Έγινε α/α θώρακος η οποία έδειξε εικόνα βηματοδότη και θωρακοτομής με αύξηση ΚΘΔ ενώ από την α/α κοιλίας βρέθηκαν άτυπα υδραερικά επίπεδα παχέος εντέρου. Στο υπερηχογράφημα καρδιάς που έγινε στη συνέχεια δεν βρέθηκαν ορατές εκβλαστήσεις και το κλάσμα εξώθησης μετρήθηκε περίπου στο 44%. Η λειτουργικότητα της προσθετικής βαλβίδας μιτροειδούς ήταν καλή, το περικάρδιο ελεύθερο, ενώ οι δεξιές κοιλότητες ήταν ελαφρώς διατεταμένες.

Κατά τη νοσηλεία του ο ασθενής τέθηκε σε ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και αντιβίωσης [σιπροφλοξασίνη (800mg/day), αμπικιλίνη+σουλμπακτάμη (9g/day)], ενώ με τη θετικοποίηση της καλλιέργειας για **streptococcus bovis** προστέθηκε βανκομυκίνη(15g/day). Ο ασθενής απυρέτησε από την πρώτη μέρα νοσηλείας. Παράλληλα, την έκτη μέρα νοσηλείας διενεργήθηκε κολοσκόπηση (εικόνα 1) λόγω των άτυπων συμπτωμάτων από την κοιλιά.

Λήφθηκαν βιοψίες από άμισχους πολύποδες που βρέθηκαν στο ορθοσιγμοειδές και από πολλαπλούς πολύποδες στο τυφλό. Έλαβε εξιτήριο μετά από 15 ημέρες νοσηλείας σε πολύ καλή κλινική κατάσταση, με σύσταση για λήψη αντιβίωσης από το στόμα για ακόμη 10 ημέρες όπως και για επανέλεγχο σε εξωτερική βάση, ενώ αναμένονταν τα αποτελέσματα των βιοψιών.

Μετά από 15 ημέρες ο ασθενής προσήλθε στο τακτικό ιατρείο απύρετος, με αρνητικές καλλιέργειες αίματος και σε άριστη κλινική κατάσταση. Τα αποτελέσματα της βιοψίας ανέδειξαν ιστολογικούς χαρακτηρισες σωληνώδους-θηλώδους αδενώματος (από τους άμισχους πολύποδες ορθοσιγμοειδούς) παχέος εντέρου με μετρίου βαθμού δυσπλασία και συνυπάρχοντα φλεγμονώδη στοιχεία και ιστολογικούς χαρακτηρισες σωληνώδους - θηλώδους νέοπλάσματος (από

πολύποδες τυφλού) παχέος εντέρου με αρχιτεκτονική αδενώματος και μετρίου βαθμού δυσπλασία.

Βάσει των αποτελεσμάτων της βιοψίας έγινε σύσταση στον ασθενή για χειρουργική εκτίμηση και περαιτέρω αντιμετώπιση για να υποβληθεί εν τέλει σε δεξιά ημικολεκτομή. Η μάζα του τυφλού, στον παθολογοανατομικό έλεγχο, ανέδειξε μετρίου προς σοβαρού βαθμού δυσπλασία.

Η μετεχειρητική πορεία του ασθενούς ήταν ομαλή.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

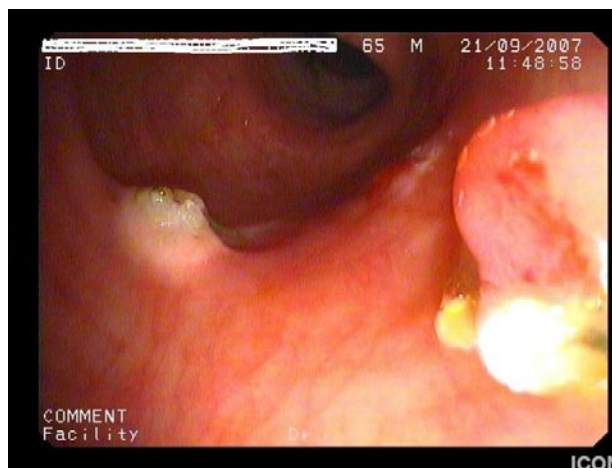
Η μικροβιαμιά από *Streptococcus bovis*, με ή χωρίς ενδοκαρδίτιδα, όπως έχει αναφερθεί, συνδέεται με παρουσία αλλοιώσεων στο ΓΕΣ. Συχνότερη είναι η εμφάνιση καλόθων πολύποδων στο 47% των περιπτώσεων, ενώ ο καρκίνος στο παχύ έντερο ανευρίσκεται στο 16-32%. Σύμφωνα με κάποιες μελέτες στις ΗΠΑ, είναι συνηθέστερη η εμφάνιση καλόθων αλλοιώσεων. Πάντως, τα ευρήματα από το ΓΕΣ είναι εμφανή σε ασθενείς με ηλικία άνω των 60 ετών (5,6,7). Η ακριβής συσχέτιση της ύπαρξης αυτών των αλλοιώσεων και του *Streptococcus bovis* δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Μία από τις επικρατούσες θεωρίες αναφέρεται στην προαγωγή καρκίνου σε εργαστηριακά μοντέλα ποντικών, μετά από χορήγηση αντιγόνων από το κυτταρικό τοίχωμα του *Streptococcus bovis* (8).

Σε ποσοστό 56% των ασθενών με μικροβιαμιά και λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα από *Streptococcus bovis*, ανευρίσκονται νεοπλάσματα στο ΓΕΣ τα οποία πριν ήταν αδιάγνωστα. Στο **άνωθεν** περιστατικό, αξίζει να σημειωθεί ότι ο ασθενής δεν υποβλήθηκε σε διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς και ως εκτούτου δεν υπάρχει ακριβής γνώση για την ύπαρξη ή μη εκβλαστήσεων, ιδίως στην μεταλλική μιτροειδή βαλβίδα. Ακόμη, δεν ήταν δυνατό να μάθουμε από το ατομικό του αναμνηστικό, το μικρόβιο το οποίο προκάλεσε τη λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα τόσο το 1979, όσο και το 1997.

Είναι σκόπιμο λοιπόν να γίνεται εκτενής έλεγχος του παχέος εντέρου ακόμη και επί απουσίας συμπτωμάτων (9). Είναι πλέον κατανοητό ότι οι ασθενείς με μικροβιαμιά από *Streptococcus bovis* με ή χωρίς ενδοκαρδίτιδα, ακόμη και με φυσιολογική κολοσκόπηση, ανήκουν στην ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου στο παχύ έντερο (επανάληψη κολοσκόπησης σε 4-6 μήνες) (10). Η γνώση λοιπόν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ μικροβιαμιάς/ενδοκαρδίτιδας από *streptococcus bovis* και νεοπλασία παχέος εντέρου αποτελεί πλέον εχέγγυο στην πρώιμη διάγνωση και οριστική ίαση των ασθενών αυτών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

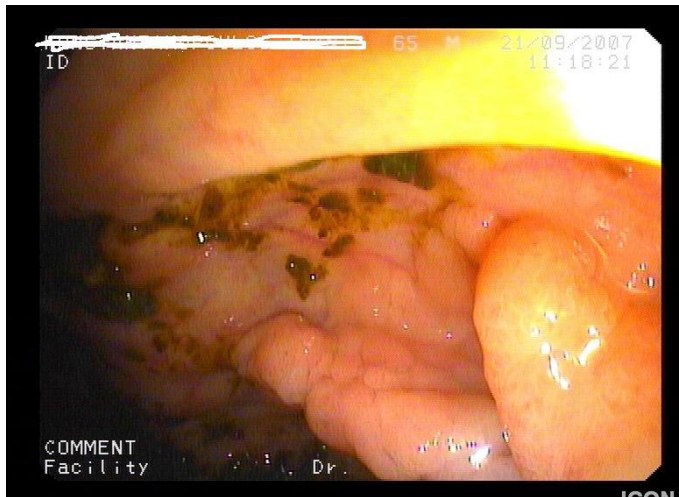
1. Burns CA, McCaughey R, Lauter CB: The association of *Streptococcus bovis* fecal carriage and colon neoplasia: Possible relationship with polyps and their premalignant potential. *Am J Gastroenterol* 1985, 80: 42-43.
2. Norflee RG, Mitchell PD: *Streptococcus bovis* does not selectively colonize colorectal cancer and polyps. *J Clin Gastroenterol* 1993, 17: 25-26.
3. McCoy WC: Enterococcal endocarditis associated carcinoma of sigmoid: *J Med Assoc State Ala* 1951, 21: 162-166.
4. Roses DF, Richman H, Localio SA: Bacterial endocarditis associated with colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1974, 179: 190-191.
5. Hoen B, Chirouze C, Cabell CH et al.: Emergence of endocarditis due to group D streptococci: findings derived from the merged database of the International Collaboration on Endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005, 24: 12-13.
6. Hoen B, Briancon S, Delahaye F et al.: Tumors of the Colon increase the risk of developing *Str. Bovis* Endocarditis- Case Control Study. *Clin Infect Dis* 1994, 19: 361-362.
7. Ballet M, Gevigney G, Gare JP et al: Infective endocarditis due to *Streptococcus bovis*. A report of 53 cases. *Eur Heart J* 1995, 16: 1975-1976.
8. Ellmerich, Scholler, Duranton et al: Promotion of intestinal carcinogenesis by *Streptococcus bovis*, *Oxford Journals*, 2000, 21: 753-756.
9. Zarkin BA, Lillemoen KD, Cameron JL et al: The triad of *Streptococcus bovis* bacteremia, colonic pathology, and liver disease. *Ann Surg* 1990, 211: 786-787.
10. Alazmi W, Bustamante M, O'loughlin C et al: The association of *Streptococcus bovis* bacteremia and Gastrointestinal Diseases: A Retrospective Analysis. *Dig Dis Sci* 2006, 51: 732-733.



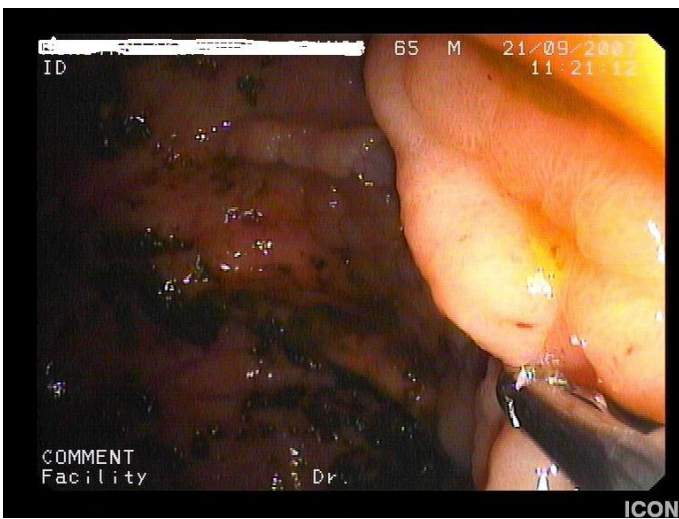
Εικόνα 5 Πολύποδας του ορθοσιγμοειδούς μετά από ενδοσκοπική αφαίρεση



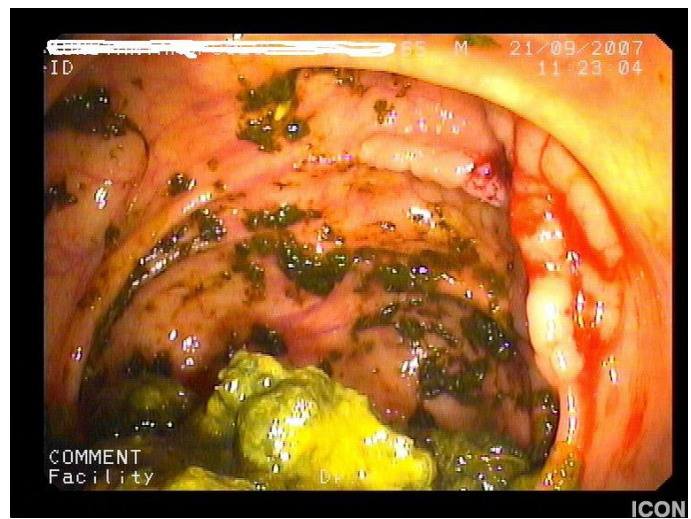
Εικόνα 1



Εικόνα 2



Εικόνα 3



Εικόνα 4

Εικόνες 1, 2, 3 και 4. Πολύποδες στο τυφλό

Πνευμονική ίνωση που προηγείται κατά επτά χρόνια της εμφάνισης μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας Παρουσίαση περιστατικού

Α Μ Τσιμογιάννη, MD, MRCP, PhD, Μ Στρατίκη, MD, Γ Στρατάκος, MD, PhD,
Σ Ζακυνθινός, MD, PhD, Π Κατσαούνου, MD, PhD

Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Πνευμονολογικό Τμήμα
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:

Αγγελική Μ. Τσιμογιάννη, MD, MRCP, PhD,

Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Πνευμονολογικό Τμήμα,

Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,

Πλουτάρχου 3, 10675 Αθήνα, Ελλάδα;

Τηλέφωνο: +30-210-7235521; Fax: +30-210-7239127

E-mail: atsimog@med.uoa.gr

SUMMARY

TSIMOGIANNI M A, STRATIKI M, STRATAKOS G, ZAKYNTHINOS S, KATSAOUNOU P. Pulmonary fibrosis predating microscopic polyangiitis by seven years. A 63-year old man, heavy-smoker with recently diagnosed end-stage renal impairment was admitted at the respiratory department with massive haemoptysis. Previous X-rays followed by CT scans showed pulmonary fibrosis of at least seven-years duration. In the coming days, he became unwell with high fever, large haemoptysis with new infiltrates on chest radiogram and developed respiratory failure despite treatment with broad spectrum antibiotics. The serological tests revealed antineutrophilic antibodies of the perinuclear type with specificity against myeloperoxidase with titre 1:160 and the diagnosis of microscopic polyangiitis was made. Immunosuppressive treatment with methylprednisolone pulses 1gr x5 days and cyclophosphamide 0.5 g/ m² was started, with initial stabilization of patient's condition. Few days later, while on myelosuppressive phase, the patient developed a hospital acquired pneumonia due to *Klebsiella* species which was successfully treated with meropenem. As pulmonary hemorrhage recurred, he was transferred to intensive care for plasmapheresis which was considered the last treatment option. Unfortunately he died ten days later from septic shock. Conclusion: Asymptomatic pulmonary fibrosis can predate microscopic polyangiitis by several years and is associated with unfavorable prognosis of the vasculitis. Patients with pulmonary fibrosis should undergo investigations to exclude an underlying vasculitis. *Nosokomiaka Chronika*, 73, 26-31, 2011.

Key words: Cyclophosphamide, Fibrosing alveolitis, Haemoptysis, Microscopic Polyangiitis, Renal impairment

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρουσιάζεται περίπτωση 63χρονου άνδρα, βαρύ καπνιστή με πρόσφατα διαγνωσμένη τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια που εισάγεται στο νοσοκομείο με μαζική αιμόπτυση. Αναζήτηση παλιότερου απεικονιστικού ελέγχου αναδεικνύει πνευμονική ίνωση τουλάχιστον από 7ετίας χωρίς κλινική συμπτωματολογία. Λίγες μέρες μετά την εισαγωγή του, ο ασθενής εμφανίζει πυρετό που δεν ανταποκρίνεται σε ευρέως φάσματος αντιβίωση και μεγά-

λες αιμοπτύσεις με νέα διηθήματα στην ακτινογραφία θώρακα που οδηγούν σε αναπνευστική ανεπάρκεια. Ο ορολογικός έλεγχος αποκαλύπτει θετικά περιπυρηνικά, αντί του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων αντισώματα (p-ANCA antibodies) με τίτλο: 1:160 και μάλιστα με ειδικότητα έναντι της μυελοϋπεροξειδάσης και τίθεται η διάγνωση της μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας. Ο άρρωστος ξεκινά ανοσοκατασταλτική θεραπεία με ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης 1gr x5 ημέρες και κυκλοφωσφαμίδης 0.5 g/m² με αρχική βελτίωση της κλινικής του εικόνας. Εκ νέου επιδείνωση αποδίδεται σε νοσοκομειακή πνευμονία από πολυανθεκτικό στέλεχος (*Klebsiella species*) η οποία θεραπεύεται επιτυχώς με μεροπενέμη και η ανοσοκατασταλτική αγωγή διακόπτεται. Καθώς η πνευμονική αιμορραγία υποτροπιάζει μεταφέρεται στη μονάδα Εντατικής Θεραπείας για πλασμαφαίρεση, δυστυχώς όμως παρά την πρόσκαιρη ανταπόκριση στη θεραπεία ο άρρωστος καταλήγει από σηπτική καταπληξία. Συμπέρασμα: Ασυμπτωματική πνευμονική ίνωση μπορεί να προηγείται της εμφάνισης μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας κατά αρκετά χρόνια και συνδέεται με κακή πρόγνωση της αγγειίτιδας, άρρωστοι με πνευμονική ίνωση οφείλουν να διερευνώνται και για το ενδεχόμενο αγγειίτιδας. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, 26-31, 2011.**

Λέξεις ευρετηρίου: αιμόπτυση, κυκλοφωσφαμίδη, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια, πνευμονική ίνωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA) είναι σπάνια νόσος με επίπτωση 1:1000000/έτος, ελαφρώς συχνότερη στους άνδρες με διάμεση ηλικία έναρξης της νόσου τα 50 έτη (1). Οι κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι (2,3):

- Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα (αιματουρία, πρωτεϊνουρία, νεφρική ανεπάρκεια).
- Από τον πνεύμονα: αιμορραγία, αιμόπτυση και πνευμονική ίνωση.
- Συστηματική συμπτωματολογία: πυρετός, ρίγος, απώλεια βάρους, αρθραλγίες/μυαλγίες.
- Από το νευρικό σύστημα: πολλαπλή μονονευρίτιδα.

Η διάγνωση της νόσου τίθεται με (2,4) με βιοψία νεφρού ή πνεύμονα και κλινικά με ή χωρίς ANCA(+). Η πλειοψηφία των ασθενών (50-80%) έχουν ANCA, κυρίως περιπυρηνικά p-ANCA με δραστικότητα έναντι της μυελοϋπεροξειδάσης (MPO). Θετικά ANCA και αρνητικός ορολογικός έλεγχος για ηπατίτιδα Β είναι γενικά συμβατά με διάγνωση MPA.

Η πνευμονική ίνωση μπορεί να προηγείται της εμφάνισης αγγειίτιδας κατά αρκετά έτη και σύμφωνα με μερικές μελέτες είναι το αποτέλεσμα υποκλινικών επεισοδίων κυψελιδικής αιμορραγίας. Οι ασθενείς αυτοί συχνά έχουν χειρότερη πρόγνωση (5,6). Η σήψη είναι η συχνότερη αιτία θανάτου. Εμείς παρουσιάζουμε μια περίπτωση ασθενούς όπου η πνευμονική ίνωση προηγήθηκε κατά επτά ολόκληρα χρόνια της μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας και μάλιστα ο ασθενής ήταν ασυμπτωματικός μέχρι την εμφάνιση των υπολοίπων εκδηλώσεων της αγγειίτιδας. Στη διεθνή

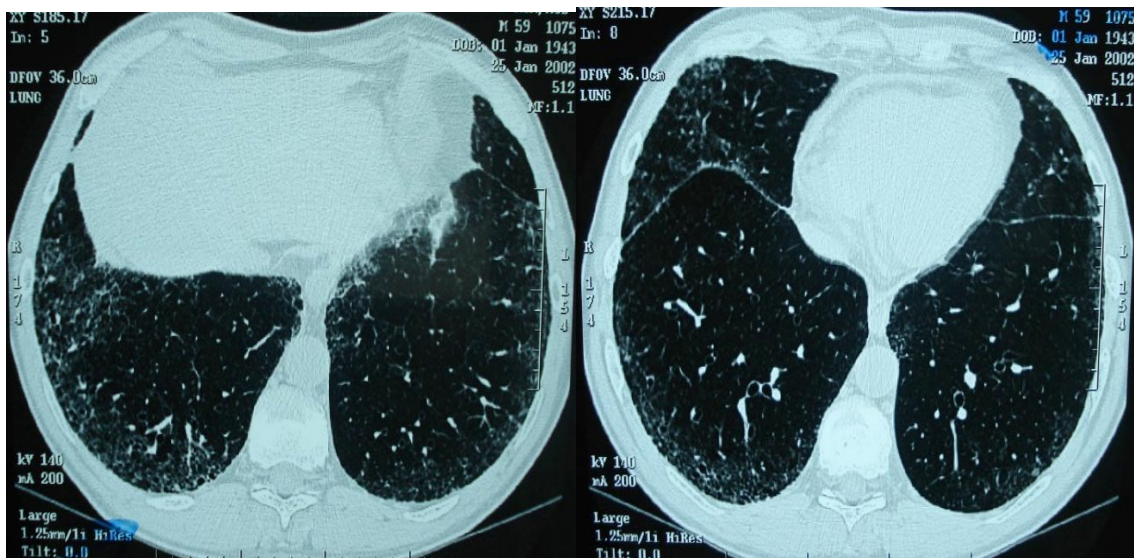
βιβλιογραφία ελάχιστα περιστατικά με την κλινική πορεία του αρρώστου που περιγράφεται έχουν αναφερθεί.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Στις 12 Οκτωβρίου 2008, ένας 63χρονος άνδρας εισάγεται στο Πνευμονολογικό Τμήμα τριτοβάθμιου νοσοκομείου με σημαντική αιμόπτυση από 48ωρου χωρίς συνοδό συμπτωματολογία. Πρόκειται για πρώην καπνιστή (160 pack/years) χωρίς αναφερθέντα αναπνευστικά ενοχλήματα κατά το παρελθόν αν και η αναζήτηση παλιότερου τυχαίου απεικονιστικού ελέγχου αναδεικνύει διάμεσο πρότυπο συμβατό με πνευμονική ίνωση τουλάχιστον από 7ετίας. Η απλή ακτινογραφία (α/α) και η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας το 2002, απεικονίζονται στις εικόνες 1 και 2.



Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακα του ασθενούς σε τυχαίο έλεγχο το 2001



Εικόνα 2. Αξονική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας το 2002

Προ διμήνου εισήχθη επίσης στο νεφρολογικό τμήμα του ίδιου νοσοκομείου με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια άγνωστης αιτιολογίας και τέθηκε σε τεχνητό νεφρό. Οι εργαστηριακές του εξετάσεις κατά την εισαγωγή του στη νεφρολογική κλινική απεικονίζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Εργαστηριακές εξετάσεις κατά την εισαγωγή του ασθενούς στη Νεφρολογική Κλινική

Hct: 27,4%, Hb: 9,4 gr/dl, WBC: 6900 K/ul (Πολυ: 54%), PLT: 431.000 K/ul, INR: 1.1, Ινωδογόνο: 555 mg/dl
CRP: 1,4 mg/dl, Glu: 107mg/dl, Urea: 239 mg/dl, Creat: 8,8 mg/dl, Na: 127 mmol/l, K: 5,3 mmol/l, Bil: 0.38, ALP: 89 U/L, γ-GT: 51 U/L, Uric acid: 8,3mg/dl, Ca: 7,68, P: 5,39
SGOT: 28 U/L, SGPT: 15 U/L, LDH: 311, CPK: 215, CPK-MB: 21.

Δεν ανιχνεύεται παραπρωτεΐνη

Γενική ούρων: Όψη διαυγής, EB: 1006, Ph: 7, Λεύκωμα: 2+, Hb: 2+

HIV (-), HbsAg (-), anti-HCV (-)

C₃: 94 mg/dl, C₄: 25,7 mg/dl

Α/α παθολογική, συστήνεται αξονική τομογραφία θώρακα σε εξωτερική βάση

Κατά την αντικειμενική εξέταση παρουσιάζει χροιά δέρματος νεφροπαθούς, πληκτροδακτυλία, λεπτούς τελοισπνευστικούς μη μουσικούς ρόγχους σε αμφοτέρως τις πνευμονικές βάσεις και έχει: **Α.Π.** = 150/90 mm

Hg, **Σφύξεις** = 112/min, **θ** = 36.2° C. Οι αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις του κατά την εισαγωγή του στην πνευμονολογική κλινική απεικονίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Εργαστηριακές εξετάσεις κατά την εισαγωγή του ασθενούς στην Πνευμονολογική κλινική

Γενική αίματος: Hct: 32,9%, Hb: 10,6 gr/dl, WBC: 5.560 K/ul (Πολυ: 59%), PLT: 287.000 K/ul
INR: 1.1, Ινωδογόνο: 555 mg/dl, TKE: 56 mm/1h
Βιοχημικές εξετάσεις: CRP: 1,1 mg/dl, Glu: 92 mg/dl, Urea: 105/mg/dl, Creat: 6.4 mg/dl, Na: 131mmol/l, K: 5,3 mmol/l, Bil: 0,34, ALP: 82 U/L, γ-GT: 22 U/L, SGOT: 21 U/L, SGPT: 5 U/L, LDH: 406, CPK: 143, CPK-MB: 56, Trop: 0.02, proBNP: > 35000, Ca⁺: 7.8 mg/dl
SACE: 35,1 mg/dl, C₃: 82 mg/dl, C₄: 29 mg/dl
Γενική ούρων: Όψη διαυγής, EB: 1006, Ph: 7, Λεύκωμα: 2+, Hb: 2+
Λεύκωμα ούρων 24 ωρου: 2.2 gr

Τα αέρια αίματος (στον αέρα) είναι: PaO₂: 82mmHg, PaCO₂: 41mmHg, Ph: 7.40, HCO₃: 25mmol/l. Η απλή ακτινογραφία και η αξονική τομογραφία της εισαγωγής του, απεικονίζονται στις Εικόνες 3 και 4.

Τίθεται σε εμπειρική αντιβιοτική αγωγή με κεφαλοσπορίνη 3^{ης} γενιάς και αντιβηχική θεραπεία και αποστέλλονται εξετάσεις πτυέλων για β-Κoch και κοινά, ορολογικός και κολλαγονικός έλεγχος. Διενεργείται βρογχοσκόπηση που αναδεικνύει βλεννογόνο βλάβη στο έσω τοίχωμα του αριστερού στελεχιαίου που αιμορραγεί και

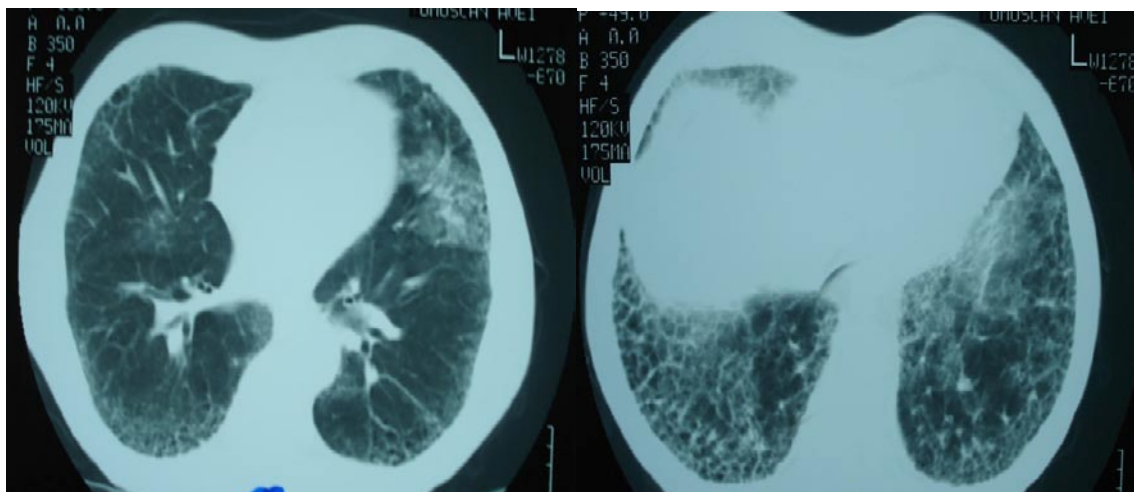
θρόμβο αίματος που αποφράσσει τον κάτω τμηματικό της γλωσσίδας. Μετά τη βρογχοσκόπηση ο άρρωστος εμφανίζει πυρετό έως 38.5°C, και επιδεινώνεται η αιμόπτυσή του. Η Mantoux του είναι θετική-13mm.

Λόγω μη ανταπόκρισης του πυρετού και μάλιστα με παράλληλη άνοδο της CRP:7,5 mg/dl, αναβαθμίζεται η αντιβιοτική του αγωγή σε καρβαπενέμη, λινεζολίδη και κινολόνη και καθώς ο άρρωστος προσκομίζει πρόσφατο echo με υποψία μισχωτού μορφώματος δεξιού κόλπου, γίνεται διοισοφάγειο echo που δεν αναδεικνύει παθολογικά ευρήματα. Η άμεση χρώση πτυέλων, ούρων και βρογχικών εκκρίσεων για B-Koch αποβαίνουν αρνητικές όπως και όλες οι καλλιέργειες αίματος και ούρων. Γίνεται βιοψία Δέρματος-Μυός-Αγγείου που δεν δείχνει ειδικές αλλοιώσεις. Πραγματοποιείται echo νεφρών που δείχνει: Νεφρούς στο κατώτερο φυσιολογικό μέγεθος με πάχος παρεγχύματος 1,1cm AP και 1,3cm ΔΕ και αύξηση της ηχωγένειας και προγραμματίζεται βιοψία νεφρού. Νέα α/α είναι παρόμοια με

της εισαγωγής και νέα βρογχοσκόπηση (9 ημέρες μετά) δεν αναδεικνύει ενδοβρογχικά ευρήματα.



Εικόνα 3. Ακτινογραφία θώρακα του ασθενούς κατά την εισαγωγή του 12/10/2008



Εικόνα 4. Αξονική τομογραφία θώρακα κατά την εισαγωγή του 12/10/2008

Δύο εβδομάδες μετά την εισαγωγή του, επιδεινώνεται ραγδαία με εμφάνιση οξείας δύσπνοιας, οιδήματος αριστερής γαστροκνημίας και αναπνευστικής ανεπάρκειας (αέρια αίματος στον αέρα: PaO₂: 52mmHg, PaCO₂: 28 mmHg, Ph: 7,51, HCO₃: 24mmol/lit). Παράλληλα εμφανίζει μεγάλη αιμόπτυση με συνοδό πτώση του αιματοκρίτη στο 23 % και επιδείνωση της ακτινολογικής του εικόνας (Εικόνα 5). Αναβάλλεται η βιοψία νεφρού και διενεργείται Scanning αιμάτωσης πνευμόνων που είναι αρνητικό για Πνευμονική Εμβολή και Triplex φλεβών κάτω άκρων που δείχνει όλες τις φλέβες βατές. Η επιδείνωση του αρρώστου αποδίδεται αρχικά λοιπόν σε υπερφόρτωση και ζητείται αρνητικό ισοζύγιο στην αιμοκάθαρση χωρίς σημαντική κλινική βελτίωση

και τελικά σε πνευμονική αιμορραγία. Στη φάση αυτή ολοκληρώνεται ο κολλαγονικός έλεγχος που δείχνει αυτοαντισώματα έναντι P-ANCA: θετικά 1:160 και μάλιστα με δραστηριότητα έναντι μυελοϋπεροξειδάσης (MPO: 32.5 U) και τίθεται η διάγνωση της MPA. Λοιπός κολλαγονικός έλεγχος αρνητικός.

Αρχίζει άμεσα θεραπεία με ώση Solumedrol 1 gr για 5 ημέρες και ώση Endoxan 750 g/m² και εν συνεχεία Prezolon 1mg/kg και Ισονιαζίδη προφυλακτικά. Παρουσιάζει προοδευτική βελτίωση της οξυγόνωσης, από PaO₂: 52mmHg (fiO₂ 60%) σε PaO₂:125mmHg (fiO₂ 60%) και ύφεση του πυρετού, συνεχίζει όμως να κάνει μικρές αιμοπτύσεις και λαμβάνει μεταγγίσεις κάθε 1-3 ημέρες.



Εικόνα 5. Ακτινογραφία θώρακα του ασθενούς κατά τη φάση της επιδείνωσης του 17/11/2008.

Δέκα ημέρες αργότερα, παρουσιάζει εκ νέου επιδείνωση κλινική, εργαστηριακή με άνοδο των λευκών στις 11180 K/ul (Πολυ: 93%), CRP: 8 mg/dl και ακτινολογική που αποδίδεται σε νοσοκομειακή πνευμονία και θεραπεύεται εμπειρικά με μεροπενέμη, λινεζολίδη και κολιστίνη. Γίνεται 3^η βρογχοσκόπηση και βρογχοκυψελιδική έκπλυση που αναδεικνύει: BAL μη συμβατό με κυψελιδική αιμορραγία, ιικό φορτίο CMV (-), PCP (-), B Koch (-), καλλιέργεια BAL: *Klebsiella pneumoniae* S Meropenem.

Μια εβδομάδα αργότερα κι ενώ ο άρρωστος βρίσκεται σε φάση μυελοκαταστολής η πνευμονική αιμορραγία υποτροπιάζει και αποφασίζεται η μεταφορά του στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας για πλασμαφαίρεση (στο νοσοκομείο μας δεν δύναται να πραγματοποιηθεί στον όροφο) που θεωρείται η τελευταία θεραπευτική επιλογή. Κάνει 4 συνεδρίες με αρχική σταθεροποίηση της κατάστασης του αλλά 13 ημέρες αργότερα καταλήγει από σηπτική καταπληξία.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται η περίπτωση ενός 63χρονου με μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα με πρώτη εκδήλωση την πνευμονική ίνωση και επτά χρόνια αργότερα την εμφάνιση τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας και διάχυτης κυψελιδικής αιμορραγίας.

Η MPA είναι μια νεκρωτική αγγειίτιδα των μικρών αγγείων με επιπολασμό 3:1000000, ελαφρώς συχνότερη στους άνδρες με διάμεση ηλικία έναρξης της νόσου τα 50 έτη (1,4). Ο ασθενής μας βρισκόταν σε αυτή την ηλικιακή ομάδα κατά την εμφάνιση της νόσου. Η εμφάνιση των εκδηλώσεων της αγγειίτιδας στον ασθενή μας ήταν λίαν ασυνήθης:

Πρώτα εμφανίστηκε η πνευμονική ίνωση, επτά χρόνια αργότερα η ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα (σημαντική πρωτεϊνουρία, αιματουρία και τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια), στη συνέχεια η κυψελιδική αιμορραγία και τέλος εμφανίστηκαν τα γενικά συμπτώματα όπως η καταβολή και ο πυρετός. Υπάρχουν αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές πνευμονικής ίνωσης που εμφανίζεται σύγχρονα ή προηγείται μήνες έως τέσσερα χρόνια των υπολοίπων εκδηλώσεων της αγγειίτιδας (5,6,7,8,9,10). Σπάνια όμως το χρονικό διάστημα μεταξύ της πνευμονικής ίνωσης και της εμφάνισης των υπολοίπων εκδηλώσεων της αγγειίτιδας έφθασε τα 7 χρόνια. Είναι επίσης εντυπωσιακή η άριστη λειτουργική κατάσταση του αρρώστου κατά το διάστημα αυτό σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες (5,6) ώστε ο άρρωστος δεν προχώρησε σε περαιτέρω διερεύνηση. Η σπειραματονεφρίτιδα είναι η συχνότερη εκδήλωση της MPA και παρατηρείται στο 80% των ασθενών ενώ αντίθετα η κυψελιδική αιμορραγία είναι σχετικά μια σπάνια εκδήλωση της νόσου παρατηρείται στο 12-29% και συνδέεται με κακή πρόγνωση (1,2,3,11). Ο πυρετός εμφανίζεται στους μισούς περίπου ασθενείς (2,3).

Ο ασθενής μας ανήκει δυστυχώς στο ένα τρίτο των ασθενών (2) με MPA που καταλήγουν από τη νόσο και ενδεχομένως να συνέβαλλε σε αυτό η καθυστερημένη διάγνωση της αγγειίτιδας. Μελετώντας πάντως τη βιβλιογραφία ο ασθενής μας είχε πολλούς αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες: Η πρώτη εκδήλωση της νόσου του ήταν η πνευμονική ίνωση, η νεφρική του ανεπάρκεια ήταν ήδη εγκαταστημένη όταν παρουσιάστηκε στους νεφρολόγους, είχε σημαντική πρωτεϊνουρία και το κύριο σύμπτωμά του κατά την παρούσα νοσηλεία ήταν η πνευμονική αιμορραγία που είναι αδιαμφισβήτητος κακός προγνωστικός παράγοντας – αυξάνει 9 περίπου φορές τον κίνδυνο θανάτου (1,2,3,5).

Όσον αφορά στη ληφθείσα θεραπεία ο ασθενής μας έλαβε ώση μεθυλπρεδνιζολόνης και κυκλοφωσφαμίδη και εν συνεχεία από το στόμα κορτιζόνη σύμφωνα με τα περισσότερα πρωτόκολλα (1,2,4,11,12). Η πλασμαφαίρεση εφαρμόστηκε αργά κατά την πορεία της νόσου και πιθανώς να είχε όφελος καθώς ο ασθενής μας ανήκε στην ομάδα ασθενών με MPA με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοκάθαρση αλλά ούτως ή άλλως σύμφωνα με τα περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα η χρήση της πλασμαφαίρεσης είναι αμφιλεγόμενη (13).

Μειονεκτήματα της μελέτης μας αποτελούν η έλ-

λειψη ιστολογικής επιβεβαίωσης της νόσου με βιοψία νεφρού που να αποδεικνύει την ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα ή βιοψία πνεύμονα αν και υποστηρίζεται βιβλιογραφικά η κλινική διάγνωση σε συνδυασμό με θετικά p-ANCA και μάλιστα MPO ANCA με αρνητικό ορολογικό έλεγχο για ηπατίτιδα (2,4). Επίσης λόγω των συνεχών αιμοπτύσεων του αρρώστου δεν κατέστη δυνατός ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής για την εκτίμηση της πνευμονικής λειτουργίας του ασθενούς αν και η εξαίρετη ικανότητα άσκησης του έως την εμφάνιση των κλινικών εκδηλώσεων της αγγειίτιδας δεν καθιστά πιθανή την ύπαρξη σοβαρών λειτουργικών διαταραχών.

Συνοπτικά, παρουσιάσαμε περίπτωση μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας με πρώτη εκδήλωση την πνευμονική ίνωση που προηγήθηκε κατά επτά ολόκληρα έτη των υπολοίπων εκδηλώσεων της αγγειίτιδας. Κάθε ασθενής με πνευμονική ίνωση πρέπει να διερευνάται και προς την κατεύθυνση της αγγειίτιδας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Collins C, Quismoro Jr F. Pulmonary involvement in microscopic polyangiitis. *Curr Opin Pulm Med*;11:447-451.
- Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Gallard P, Amouroux J, Casassus Ph, Jarrousse B. Microscopic polyangiitis. Clinical and Laboratory Findings in Eighty-Five patients. *Arthritis and Rheumatism*; Vol 42 (3) 1999:421-430.
- Lhote F, Cohen P, Ginirau T, Gayraud M, Guillevin L. Microscopic Polyangiitis: clinical aspects and treatment. *Ann Med Interne (Paris)*. 1996;147 (3):165-177.
- Ozaki S. ANCA-associated Vasculitis: Diagnostic and Therapeutic Strategy. *Allergology International*. 2007;56:87-96.
- Eschen GM, Mink SN, Sharma S. Pulmonary interstitial fibrosis as a presenting manifestation in perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody microscopic polyangiitis. *Chest* 2003; 123:29-31.
- Becker-Merok A, Nossent JC, Ritland N. Fibrosing alveolitis predating microscopic polyangiitis. *Scand J Rheumatol*. 1999;28(4):254-256.
- Birnbaum J, Danoff S, Askin FB, Stone JH. Microscopic polyangiitis presenting as a «pulmonary-muscle» syndrome: is subclinical alveolar haemorrhage the mechanism of pulmonary fibrosis? *Arthritis Rheum*. 2007 Jun; 56 (6): 2065-2071.
- Ando Y, Okada F, Matsumoto S, Mori H. Thoracic manifestation of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-related disease. CT findings in 51 patients. *J Comput Assist Tomogr*. 2004 Sep-Oct; 28 (5):710-716.
- Mansi IA, Opran A, Sondhi D, Ayinla R, Rosner F. Microscopic polyangiitis presenting as idiopathic pulmonary fibrosis: is anti-neutrophilic antibody testing indicated? *Am J Med Sci*. 2001 Mar;321 (3):201-202.
- Foulon G, Deleval P, Vaylere D, Wallaert B, Debray MP, Brauner M, Nicaise P, Cadranet J, Cottin V, Tazi A, Aubier M, Crestani B. ANCA associated lung fibrosis: analysis of 17 patients. *Respir Med*. 2008 Oct;102 (10):1392-8. Epub 2008 Jul 18.
- Papiris S, Manali E, Kalomenidis I, Kapotsis G, Karakatsani A, Roussos Ch. Bench-to-bedside review: Pulmonary-renal syndromes-an update for the intensivist. *Critical Care* 2007;11:213-224.
- Jara L, Vera-Lastra O, Calleja M. Pulmonary-Renal Vasculitic Disorders: Differential Diagnosis and Management. *Current Rheumatology Reports* 2003;5:107-115.
- Guillevin L, Pagnoux Ch. Indications of Plasma Exchanges for Systemic Vasculitides. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 7 (2):155-160.

Αντίδραση του οργανισμού στο κάταγμα. Η νόσος του κατάγματος

Ι Κ Ακριβός¹, Ε Χαραλαμπίδης², Γ Σίννης²

¹Διευθυντής, ²Ειδικευόμενος Ιατρός
Β' Ορθοπαιδικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

AKRIVOS KI, CHARALAMPIDIS E, SINNIS G. Fracture disease. The fracture and the wound around it may cause serious systemic and local reactions. By releasing mediators and cytokines locally as well as into the circulation a cascade of local and defense mechanism is activated. Systemic reactions produce a whole body inflammation known as Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) which potentially can lead to Multiple Organ Failure Syndrome. Local reactions in elderly patients can lead to "Fracture Disease Syndrome" if surgery delayed. Serious complications can be attributed to this syndrome, namely pneumonia, venous thromboembolism and PE, decubitus ulcers and inability to regain their preoperative kinetic situation. Early surgical stabilization (early surgery), leading to early mobilization is recommended. Most older adult patients will be at their healthiest on presentation. Delaying surgery longer than 48 hours negatively affects recovery and survival and increases (2 xs) mortality in a period extending more than 1 year after surgery. Nonetheless many patients present with medical commorbidities. While medical stabilization is understandably a necessity, it should be done in a mode that optimizes time to surgery. **Nosokomiaka Chronika, 73, 32-38, 2011.**

Key words: fracture, fractures in the elderly, fracture disease, SIRS, early surgery

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το κάταγμα και τα μαλακά μόρια που συμμετέχουν στον τραυματισμό επιδρούν: α) στη γενικότερη αδυναμία του οργανισμού απελευθερώνοντας διαβιβαστές και κυτοκίνες που δυνατόν να ενεργοποιήσουν μια γενικευμένη αντίδραση του οργανισμού, σύνδρομο SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), του οποίου δυνητική κατάληξη είναι η πολυοργανική ανεπάρκεια, β) τοπικά προκαλούνται σωρεία αντιδράσεων που δυνητικά, με την παράταση της ακινητοποίησης, οδηγούν στη «νόσο του κατάγματος» που χαρακτηρίζεται από εστιασμένο άλγος, οίδημα, απώλεια οστικής και μυϊκής μάζας, καθώς και δυσκαμψία των αρθρώσεων. Η ακινητοποίηση αυξάνει τη συχνότητα επιπλοκών όπως: α) πνευμονία από κατάκλιση, β) θρομβοφλεβίτιδα και πνευμονική εμβολή, γ) κατακλίσεις, δ) αδυναμία επανόδου του ασθενούς στην πρότερη λειτουργική κατάσταση. Η «νόσος του κατάγματος» δύναται να αποφευχθεί με την άμεση αποκατάσταση της ακεραιότητας των οστών και την πρόωμη κινητοποίηση. Η χειρουργική αποκατάσταση των ηλικιωμένων παρουσιάζει ιδιαιτερότητες: α) τα κατάγματα αυτά πρέπει να χειρουργούνται μέσα σε 48 ώρες για την αποφυγή σοβαρών επιπλοκών και αύξησης της θνησιμότητας, η οποία παραμένει αυξημένη και πέραν του 1 έτους μετεγχειρητικά, β) η αντιμετώπιση των προεγχειρητικών προβλημάτων πρέπει να στοχεύει στην ταχύτερη επέμβαση, γ) να δίδεται προτεραιότητα, ιδιαίτερα αν πρόκειται για κατάγματα ισχίου, έναντι άλλων. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, 32-38, 2011.**

Λέξεις ευρητηρίου: κάταγμα, κατάγματα ηλικιωμένων, νόσος του κατάγματος, SIRS, πρόωμη αντιμετώπιση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα οστά χρησιμεύουν ως ικρίωμα το οποίο υποστηρίζει και προστατεύει τα μαλακά μέρη του σώματος και ταυτόχρονα επιτρέπει τη μηχανική λειτουργία και κίνηση του κορμού και των άκρων. Σημαντικά μηχανικά χαρακτηριστικά των οστών είναι: **α)** η σκληρότητά τους (stiffness), εξαιτίας της οποίας τα οστά παραμορφώνονται μόνο λίγο υπό την επίδραση φορτίων, **β)** η αντοχή τους (strength), εξαιτίας της οποίας τα οστά αντέχουν μεγάλα φορτία, χωρίς να προκαλούνται κατάγματα, **γ)** η ευθραυστότητά τους (brittleness), η οποία είναι ιδιότητα σημαντικού ενδιαφέροντος για τα οστά και εξαιτίας της οποίας τα τελευταία, είναι μεν αρκετά ανθεκτικά αλλά όμως θραύονται, εφόσον υποστούν και μικρή ακόμη παραμόρφωση. Συμπεριφέρονται, δηλαδή, περισσότερο ως γυαλί παρά ως ελαστικό (αν και διαθέτουν και ελαστικές ιδιότητες).

Το μηχανικό αποτέλεσμα ενός κατάγματος συνίσταται μεν, κατά κύριο λόγο: **α)** στη λύση της συνεχείας του οστού (η οποία συνεπάγεται παρά φύση κίνηση, απώλεια του σπριγκτικού ρόλου του οστού και άλγος), και **β)** οδηγεί σε ταυτόχρονη βλάβη των μαλακών μοριών, αγγείων και νεύρων, ενώ **γ)** επιδρά, ανάλογα με την έκταση και τη βαρύτητά του, στη γενικότερη οικονομία του ανθρώπινου οργανισμού.

Παρόλον, δηλαδή, ότι το κάταγμα είναι μια αυστηρά μηχανική διεργασία, ενεργοποιεί άμεσα μια σειρά βιολογικών αντιδράσεων. Συνεπώς τα κατάγματα πρέπει να θεωρηθούν ως «τραύματα» των οστών και των μαλακών μοριών τα οποία προκαλούν stress, άλγος και αιμορραγία.

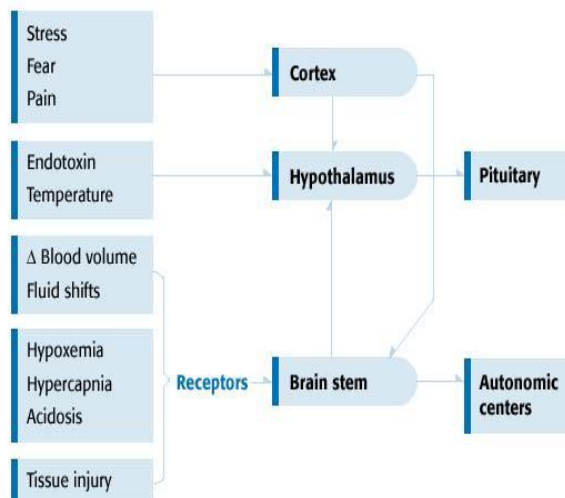
Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΓΕΝΙΚΟΤΕΡΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ, ΤΟ SIRS

Τα τραυματισμένα μαλακά μέρη γύρω από το κάταγμα, είναι μια φλεγμονώδης εστία, η οποία συνίσταται από νεκρωτικό ιστό, μέσα σε μια, ισχαιμική ή οριακά αιματούμενη, υποοξυγονούμενη περιοχή. Η εστία αυτή συμπεριφέρεται ως εν δυνάμει «ενδοκρινής αδένας» (1) απελευθερώνοντας διαβιβαστές (mediators) και κυτοκίνες, τοπικά, στα μακροφάγα του περιβάλλοντος ιστού, καθώς επίσης και στη συστηματική κυκλοφορία, προκαλώντας κατ' αυτόν τον τρόπο συστηματικές αντιδράσεις.

Οι απελευθερούμενες αυτές ουσίες, προκαλούν την ενεργοποίηση μιας ολόκληρης ακολουθίας τοπικών και συστηματικών αμυντικών μηχανισμών και κατάλληλα κύτταρα (immunocompetent cells) κινητοποιούνται με σκοπό να ελέγξουν, να καθαρίσουν και τελικά να

αποκαταστήσουν τα δημιουργηθέντα ιστικά ελλείμματα. Τα ανωτέρω συνιστούν, στην ουσία, τον τρόπο με τον οποίο ο οργανισμός αμύνεται στην προκληθείσα βλάβη.

Το stress, το άλγος και ο φόβος επιδρώντας στον εγκεφαλικό φλοιό, στο στέλεχος του εγκεφάλου, και μέσω αυτών, στην υπόφυση και στα αυτόνομα κέντρα αντίστοιχα, ενεργοποιούν νευροενδοκρινολογικές, νευροανοσολογικές καθώς και μεταβολικές αντιδράσεις. Σε περίπτωση κατά την οποία συνυπάρχουν αιμορραγία, ανοικτή επικοινωνία του κατάγματος ή μείωση της αιματικής παροχής, για οποιονδήποτε λόγο, οι συστηματικές αυτές αντιδράσεις στον αρχικό τραυματισμό προκαλούν μια γενικευμένη «φλεγμονώδη αντίδραση» ολοκλήρου του οργανισμού (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS)¹ (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Το σύνδρομο SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

Το σύνδρομο αυτό συνοδεύεται από μία γενικευμένη τριχοειδική διαφυγή και μεγάλη κατανάλωση ενεργείας, καταστάσεις που η ανάταξή τους απαιτεί αιμοδυναμική αποκατάσταση (hyperdynamic hemodynamic state) και αυξημένη παροχή O₂. Αυτή η τριχοειδική διαφυγή και η μεγάλη κατανάλωση ενέργειας οδηγεί σε αύξηση του μεταβολισμού, απώλεια μυϊκής μάζας, διαταραχές ισοζυγίου αζώτου και αύξηση καταβολισμού πρωτεϊνών.

Η αύξηση αυτή του καταβολισμού συνοδεύεται από αύξηση της θερμοκρασίας και γενικότερες διαταραχές του θερμορυθμιστικού μηχανισμού, τα οποία με τη σειρά τους συμμετέχουν στη δημιουργία του SIRS.

Συνέπεια των ανωτέρω είναι, η εξάντληση των ανο-

σοποιητικών κυττάρων, η οποία δυνατόν να οδηγήσει σε γενικευμένη σήψη και η μετάπτωση στο σύνδρομο δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS), η τελική κατάληψη του οποίου, κυρίως σε πολυτραυματίες, δυνατόν να είναι η πολυοργανική ανεπάρκεια (Multiple Organ Failure, MOF).

Ευνόητον είναι ότι, δεν οδηγούν όλοι οι τραυματισμοί στην πολυοργανική ανεπάρκεια (MOF) αλλά, συχνά, η βλάβη σταματά κάπου στη μέση της παθολογικής υπερδυναμικής αυτής «διαδρομής», ιδιαίτερα αν εφαρμοσθούν σωστά «αντίμετρα», δηλαδή αιμοδυναμική αποκατάσταση, χορήγηση O₂ κλπ.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΤΟΠΙΚΑ

Η επίδραση της ιστικής βλάβης στην περιοχή, αμέσως μετά από την αρχική κάκωση αλλά και κατά τη διάρκεια της οστικής αποκατάστασης, καθώς και της βλάβης των πλησίον μαλακών μορίων αφορά: τοπικές κυκλοφορικές διαταραχές, εκδηλώσεις άσηπτης (εφόσον δεν υπάρχει ανοικτή επικοινωνία του κατάγματος) φλεγμονής, και άλγος.

Είναι γνωστό ότι: 1) Τα οστά διατηρούν τον όγκο, την πυκνότητα και την αντοχή τους εφόσον υπάρχει ισορροπία της, συνεπεία της δράσης των οστεοκλαστών, οστεοκλαστικής δραστηριότητας, με την οστεοβλαστική δραστηριότητα, την οποία ασκούν στον ίδιο χρόνο οι οστεοβλάστες. Βασικός παράγοντας της διατήρησης αυτής της δυναμικής ισορροπίας με την οποία, φυσιολογικά και αενάως, επέρχεται ανανέωση των οστών, με ταυτόχρονη διατήρηση της μορφής και της αντοχής τους, είναι ο «ερεθισμός» τους από την άσκηση φορτίων επάνω σ'αυτά. Εφόσον τα φορτία αυτά δεν ασκούνται, εξαιτίας π.χ. της αδυναμίας για βάδιση, προκαλείται απώλεια οστικής μάζας (Νόμος του Wolff) (2). **2)** Στους ηλικιωμένους¹ η μυϊκή μάζα και ιδίως οι μυϊκές ίνες Τύπου II, κατά τη διάρκεια παρατεταμένης κατάκλισης ελαττώνεται κατά 15%. Μελέτες έδειξαν ότι για κάθε ημέρα κατάκλισης απαιτούνται μέχρι και 2 εβδομάδες φυσικοθεραπευτικής αποκατάστασης σε περιπτώσεις ηλικιωμένων ασθενών. Τούτο χωρίς να συνυπολογίζεται το κοινωνικοοικονομικό κόστος το οποίο είναι βαρύτατο (2-5).

Το άλγος (συνεπεία του κατάγματος) και η αδυναμία «ερεθισμού» των οστών από τα επ'αυτών ασκού-

1. Ο όρος ηλικιωμένος δεν έχει κάποιο ηλικιακό όριο. Η διαδικασία της γήρανσης είναι ένα προοδευτικό φαινόμενο βλάβης των λειτουργιών, με την πάροδο του χρόνου, μη δυνάμενο να ανασταλεί και το οποίο συντελεί ώστε, τα άτομα να είναι πλέον ευπρόσβλητα από το θάνατο.

μενα, σε φυσιολογικές συνθήκες, μεταβαλλόμενα φορτία προκαλούν, συνεπώς, απώλεια οστικής και μυϊκής μάζας και τελικά οδηγούν στη «Νόσο του Κατάγματος» ή «Νόσο συνεπεία Ακινητοποίησης» (Fracture or Immobilization Disease).

Σύμφωνα με τον από το 1907 ορισμό των Lucas-Championniere, ως **Νόσος του Κατάγματος** καθορίζεται «η κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από: α) επιμένον άλγος, β) οίδημα των μαλακών μορίων, γ) περιοχική απώλεια οστικής μάζας, και δ) δυσκαμψία των αρθρώσεων».

Η ακινητοποίηση οδηγεί ή αυξάνει τη συχνότητα ορισμένων **επιπλοκών** όπως είναι: η **πνευμονία** από παρατεταμένη κατάκλιση, η **θρομβοφλεβίτιδα και πνευμονική εμβολή, οι κατακλίσεις και η αδυναμία** του γηριατρικού ασθενούς, μετά από την πάροδο μερικών προεγχειρητικών ημερών, να επανέλθει στην προηγούμενη λειτουργική κατάσταση. Το γεγονός αυτό, μερικές φορές, ακυρώνει ακόμη και μια επιτυχημένη και χωρίς επιπλοκές επέμβαση (4-11).

Είναι γνωστό ότι ενδονοσοκομειακά αναπτυσσόμενη πνευμονία, ιδιαίτερα αν αυτή οφείλεται σε gram-αρνητικούς κόκκους, έχει ποσοστά θνησιμότητας μέχρι και 25-50%, παρά τις δυνατότητες των σύγχρονων αντιβιοτικών (12). Το γεγονός ότι στους ηλικιωμένους ασθενείς τα «προστατευτικά» αναανακλαστικά του βήχα και της κατάποσης, καθώς και η αναπνευστική ικανότητα (εξαιτίας συνυπαρχόντων κυφωσκολιώσεων, αβεστοποίησης των μεσοπλευρίων χόνδρων και πλευροσπονδυλικών αρθρώσεων, καθώς και γεροντικού εμφυσήματος) είναι μειωμένη, συνεισφέροντας έτσι στους αυξημένους κινδύνους πνευμονίας.

Οι δομικές αλλαγές που υφίσταται με την πάροδο της ηλικίας το καρδιαγγειακό σύστημα, κυρίως: με την πάχυνση του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, την απώλεια της ελαστικότητας των αγγείων εξαιτίας βλαβών της έσω στιβάδας και του ενδοθηλίου των, την αύξηση του τελικού συστολικού κύματος, δηλ. την αύξηση της συστολικής ΑΠ, και τη μείωση του κλάσματος εξώθησης (που στην ηλικία 85 ετών είναι το 1/5 εκείνου της ηλικίας των 20), συνεισφέρουν στην εμφάνιση 18-48% θρομβοφλεβίτιδων. Από αυτές, το 2% καταλήγει σε πνευμονική εμβολή. Είναι χαρακτηριστικό ότι στο 38% των θνησκόντων λόγω κατάγματος ισχύει η αιτία είναι η πνευμονική εμβολή (4).

Το αυξημένο ποσοστό των κατακλίσεων οφείλεται σε μεγάλο βαθμό: α) στη μείωση της ανακατασκευής της επιδερμίδας (epidermal turnover) κατά 50% μεταξύ 20 και 80 ετών, με συνέπεια μείωση του πάχους του δέρματος μέχρι και 20%. Αυτό, προκαλεί και τη δίκην

λεπτού χάρτου εμφάνιση του δέρματος στους ηλικιωμένους, **β**) μείωση της μικροκυκλοφορίας του δέρματος, **γ**) μείωση των σωματίων του Meissner. Τελική συνέπεια όλων των ανωτέρω είναι η μείωση της μηχανικής αντοχής του δέρματος (3,13).

ΠΩΣ ΚΑΙ ΠΟΤΕ ΘΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΟΥΜΕ ΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ

Η ζωή είναι κίνηση και η κίνηση ζωή!

Η «νόσος του κατάγματος», η οποία συνεπάγεται όλα τα ανωτέρω περιγραφέντα, δύναται να αποφευχθεί, εφόσον αποκατασταθεί κατά το δυνατόν άμεσα, η ακεραιότητα των οστών, η οποία και θα επιτρέψει την πρώιμη κινητοποίηση του ασθενούς. Με άλλα λόγια εφόσον επιτευχθεί η **πρώιμη λειτουργική αποκατάσταση**, όπως αυτή καθορίστηκε από το 1978 από τον Martin Allgower, ο οποίος μέσω της ομάδας Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese-sefragen έβαλε τις βάσεις για τη σύγχρονη χειρουργική αντιμετώπιση των καταγμάτων (1) (οστεοσύνθεση) (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Σταθερή εσωτερική οστεοσύνθεση ή επεμβάσεις αντικατάστασης αρθρώσεων

Η πιθανότητα κατάγματος (ειδικά) του ισχίου αυξάνεται μετά το 50ο έτος της ηλικίας και η συχνότητα αυτή διπλασιάζεται για κάθε 10ετία που περνά. Το 90% των καταγμάτων του ισχίου αφορά ασθενείς άνω των 65 ετών (5,15).

Ειδικά οι ηλικιωμένοι ασθενείς, στους οποίους αφορούν το 50% των επειγόντων επεμβάσεων και το 75% της χειρουργικής θνητότητας, παρουσίαζαν κατά την αντιμετώπισή τους ορισμένες ιδιαιτερότητες: **α**) **αύξη-**

ση της θνησιμότητας κατά 2-3 φορές για τις επείγουσες επεμβάσεις, χωρίς βέβαια αυτό να σημαίνει ότι οι ασθενείς αυτοί δεν πρέπει να χειρουργούνται, ιδιαίτερα αν είναι καταγματίες, **β**) αύξηση της θνησιμότητας κατά 17% σε περιπτώσεις προϋπαρχόντων **καρδιαγγειακών προβλημάτων**, **γ**) 20% σε περιπτώσεις **σακχαρώδους διαβήτη**, και **δ**) 45% σε περιπτώσεις **άνοιας**. Ειδικά οι καρδιαγγειακές επιπλοκές, ευθύνονται για το ήμισυ περίπου των θανάτων των ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε μη καρδιακές χειρουργικές επεμβάσεις. Ενδιαφέρον είναι ότι, αν και η συχνότητα ενός πιθανού μετεγχειρητικού μυοκαρδιακού εμφράκτου είναι χαμηλή, το ήμισυ αυτών των προκυπτόντων εμφράκτων είναι θανατηφόρο (16,17). Παρ' όλα αυτά παραμένει αδιευκρίνιστο αν και κατά πόσο, ο «κατά ρουτίνα» εξονυχιστικός προεγχειρητικός καρδιακός έλεγχος, συντελεί, τελικά, στη μείωση της μετεγχειρητικής θνησιμότητας (4). Τούτο θα πρέπει να συνεκτιμηθεί ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που **παρόμοιοι έλεγχοι συντελούν στην καθυστέρηση της επέμβασης σε καταγματίες ασθενείς (4-8,10,11,14)**. **ε**) Η μεγάλη ηλικία (>75%), **από μόνη της**, είναι παράγοντας αυξημένου κινδύνου (4).

Τα κατάγματα των υπερηλίκων, σε αντίθεση με εκείνα των ενηλίκων: **α**) είναι συνήθως κατάγματα «χαμηλής ενεργείας» (δηλ. συμβαίνουν συνήθως μέσα στο σπίτι και με μικρή τραυματική βλάβη), **β**) αφορούν, για λόγους εμβιομηχανικούς, συνήθως τα μεταφυσιακά άκρα, και όχι τη διάφυση των μακρών αυλοειδών οστών. Αντιμετωπίζονται, εδώ και 20 χρόνια, με σταθερή εσωτερική οστεοσύνθεση ή σε επιλεγμένες περιπτώσεις, με ημιαρθροπλαστικές, γεγονός το οποίο συμβάλλει στην άμεση κινητοποίηση των ασθενών με συνέπεια λιγότερες επιπλοκές και μειωμένη θνησιμότητα (1). Ο ρόλος της οστεοπόρωσης που προσβάλλει το 75% των ασθενών της ηλικιακής αυτής ομάδας είναι καθοριστικός, τόσο για την πρόκληση όσο και για τη θεραπεία αυτών των καταγμάτων. Περίπου 50% των γυναικών και 18% των ανδρών, θα υποστούν στη διάρκεια της ζωής τους κάποιο παρόμοιο οστεοπορωτικό κάταγμα. Ειδικά δε για τα κατάγματα του ισχίου οι υπερηλίκες, άνω των 85 ετών, έχουν 10-15 φορές αυξημένη πιθανότητα για κάταγμα σε σχέση με τον ηλικιακό πληθυσμό των 60-65 ετών (3-5,8,14,18,19)

ΧΡΟΝΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ

Για αρκετό διάστημα, η άμεση ή όχι, αντιμετώπιση των καταγμάτων των υπερηλίκων και ιδιαίτερα του ισχίου ήταν αντικείμενο συζητήσεων. Μελέτες εκ των

προτέρων σχεδιασμένες τυφλές με τυχαία κατανομή ασθενών (PRCT) δεν υπάρχουν και, προφανώς, θα ήταν αντιδεοντολογικές και θα δημιουργούσαν ηθικά και νομικά προβλήματα. Οι υπάρχουσες κατά το δυνατόν έγκυρες είναι, στην καλύτερη περίπτωση, μελέτες τύπου "cohort".

Σε όλες είναι κοινός τόπος ότι η καθυστέρηση στην αντιμετώπιση των καταγμάτων των ηλικιωμένων και κυρίως των υπερηλίκων, πέραν των 48 ωρών επιδρά αρνητικά στην επιβίωση αυτών των ασθενών, **ακόμη και όταν η καθυστέρηση αυτή γίνεται για να αντιμετωπιστούν συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις**, συχνές άλλωστε στην ηλικία αυτή και οι οποίες κατά κάποιο τρόπο συνέβαλλαν ή είναι αποτέλεσμα του κατάγματος.

Υπάρχουν διάφορα συστήματα εκτίμησης του χειρουργικού ρίσκου της επέμβασης, όπως:

α) το ASA (American Soc. of Anesthesiologists),
β) Vanderbilt Univ. Medical School Dept. of Anesthesiology, και

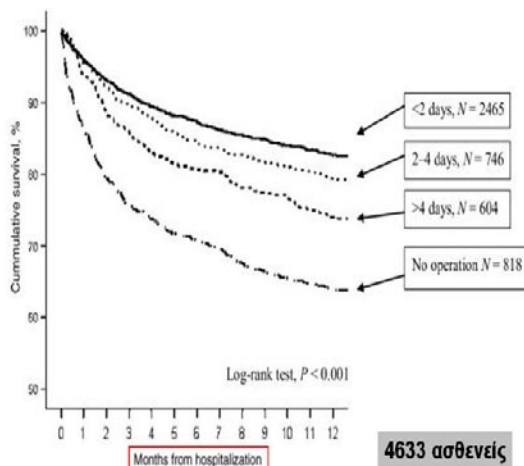
γ) το C-INDEX²⁰ που είναι και το μόνο το οποίο λαμβάνει υπόψη τον ηλικιακό παράγοντα.

Βασικός όμως παράγοντας στη λήψη της απόφασης για το χρόνο της επέμβασης είναι η γνώση ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς βρίσκονται στην καλύτερη φάση τους αμέσως μετά το κάταγμα (3,5-9,11,14,18).

Τα ανωτέρω δεν πρέπει να ερμηνεύονται εσφαλμένα και να οδηγούν σε βιαστικές ενέργειες όπως γινόταν παλαιότερα που οι ασθενείς αυτοί χειρουργούνταν εσπευσμένα. Μελέτες έκβασης των χειρουργικών επεμβάσεων που εστιάζουν:

α) στο διάστημα αμέσως μετά τη βλάβη, και
β) στο διάστημα μετά από 24-48 ώρες (max), δείχνουν ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων αναφορικά με τη θνησιμότητα, αν και ο μετεγχειρητικός χρόνος μέσα στον οποίο έγινε ο έλεγχος δεν ξεπερνούσε τον 1ο μήνα (21,22).

Στο μικρό αυτό χρονικό διάστημα πρέπει να γίνουν οι απαραίτητες προεγχειρητικές εξετάσεις και ενέργειες. Ο χρόνος όμως αυτός δεν πρέπει να «σπαταληθεί» για να λυθούν όλα τα προβλήματα του ασθενούς, αλλά όλες οι ενέργειες να συγκλίνουν στο στόχο, που είναι η πραγματοποίηση της επέμβασης μέσα σε 48 ώρες. Διαφορετικά η θνησιμότητα αυξάνεται (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Η επιβίωση των ασθενών οι οποίοι χειρουργήθηκαν καθυστερημένα μετά πάροδο 4 ημερών ήταν σημαντικά μικρότερη εκείνων που χειρουργήθηκαν αμέσως, ακόμα και μετά πάροδο ενός έτους (τροποπ. πίν.⁸).

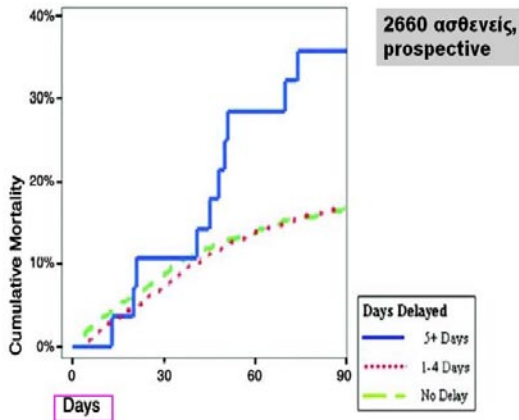
Το σύνολο της βιβλιογραφίας επιβεβαιώνει τα ανωτέρω. Υπάρχουν σποραδικά άρθρα με τίτλους στους οποίους φαίνεται ότι ισχυρίζονται ότι η πρώιμη ή μη επέμβαση δεν σχετίζεται με τη θνησιμότητα. Αν τα μελετήσει, όμως, κανείς, προσεκτικά θα διαπιστώσει ότι αναφέρονται σε περιπτώσεις ασθενών με πολύ σοβαρά προβλήματα, για τους οποίους ο χρόνος της επέμβασης μετατίθονταν από τη 2η στην 4η, το πολύ, ημέρα και μόνο για τις ειδικές αυτές περιπτώσεις.

Πρόσφατες έρευνες σε 4.633 ασθενείς άνω των 65 ετών έδειξαν ότι η αυξημένη θνησιμότητα σε περιπτώσεις καθυστέρησης της χειρουργικής επέμβασης επεκτείνεται και **πέραν του χρόνου της νοσοκομειακής νοσηλείας** μέχρι και 1 χρόνο μετά το κάταγμα.

Σ' αυτές τις έρευνες η θνησιμότητα σε ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν **εντός 2 ημερών** ήταν: **α)** κατά το χρόνο της νοσοκομειακής νοσηλείας 2,9%, **β)** μετά 1 μήνα 4%, **γ)** και μετά 1 χρόνο 17,4%. Ενώ για ασθενείς οι οποίοι είχαν αντιμετωπισθεί **μετά 4 ημέρες** ήταν, σημαντικά μεγαλύτερη, 4,6%, 6,1% και 26,2% αντίστοιχα. Στο τροποποιημένο Διάγραμμα Kaplan Mayer (Εικ. 3), καταγράφεται στον οριζόντιο άξονα Χ (που αφορά τους μήνες μετά τη νοσηλεία), το εντυπωσιακό εύρημα της αυξημένης θνησιμότητας όχι μόνο αρχικά αλλά και σε βάθος ενός χρόνου (8).

Σε μια άλλη προοπτική μελέτη⁷ (prospective), η οποία αφορά σε 2.660 ασθενείς, βρέθηκε ότι η θνησιμότητα, ιδίως μετά την 60η και 90η ημέρα, ήταν περίπου 2,5 φορές μεγαλύτερη, σε ασθενείς οι οποίοι καθυστέρη-

σαν να χειρουργηθούν πέραν των 5 ημερών σε σχέση με εκείνους οι οποίοι χειρουργήθηκαν νωρίτερα (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Η επιβίωση των ασθενών οι οποίοι χειρουργήθηκαν καθυστερημένα μετά πάροδο 5 ημερών ήταν σημαντικά μικρότερη εκείνων που χειρουργήθηκαν αμέσως. Παρατηρείστε την απόκλιση των καμπυλών (ποσοστό 2,25X), στο απώτερο χρονικό διάστημα μεταξύ 60-90 ημερών, οι οποίες απεικονίζονται στον άξονα χ του διαγράμματος (τροποπ. πιν. 7).

Παρουσιάζει ενδιαφέρον το εύρημα ότι δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών οι οποίοι χειρουργήθηκαν αμέσως και εκείνων οι οποίοι καθυστέρησαν ολίγον, όχι όμως πέραν των 4-5 ημερών.

Δεν πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός ότι στα διάφορα Συστήματα Υγείας, οι απαιτήσεις, μερικές φορές, υπερβαίνουν τις διατιθέμενες δυνατότητες. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο πρόσφατα ο ΟΑΣΑ περιέλαβε, σε περιπτώσεις καταγμάτων στους ηλικιωμένους, μια αναμονή όχι μεγαλύτερη των 48 ωρών, ως στοιχείο εκτίμησης του «Εθνικού Δείκτη Παρεχομένων Υπηρεσιών» (8).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Πρέπει να δίδεται προτεραιότητα στα κατάγματα των ηλικιωμένων ασθενών και ιδιαίτερα σε εκείνα τα οποία αφορούν τα ισχία. Αυτά πρέπει να αντιμετωπίζονται με σταθερή οστεοσύνθεση και σε ειδικές περιπτώσεις με ημιαρθροπλαστικές (23).

Αν και η αντιμετώπιση των προεγχειρητικών προβλημάτων είναι απαραίτητη και δεν πρέπει, εφόσον υπάρχουν, να οδηγεί σε εσπευσμένη χειρουργική επέμβαση, η αντιμετώπιση αυτή πρέπει να γίνεται με

γνώμονα την ταχύτερη χειρουργική επέμβαση.

Τα κατάγματα των ισχίων στους ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να χειρουργούνται, μετά τον αναγκαίο έλεγχο, μέσα σε 48 ώρες, όχι μόνο για την αποφυγή σοβαρών επιπλοκών αλλά και αύξησης της άμεσης και απώτερης θνησιμότητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Róedi T P, Buckley R E, Moran C G, Polytrauma: Pathophysiology, Behand-lungsprioritöden und Management, In: Prinzipien des Frakturmanagements, Thieme 2008.
- Prendergast P J, Analysis of Muscle and Joint Loads, In: Basic Orthopaedic Biomechanics and Mechano-Biology, Mow van C and Huiskes Rik, Lippincott Williams and Wilkins 2005, Philadelphia.
- Ch 48, Aging and the Musculoskeletal System in: The Merck Manual of Geriatrics, 3rd edition, Beers Mark H, Merck Publishing 2000.
- Richardson J David, Cocanou Christine S r, Kern John A, et al, Perioperative Risk assessment in Elderly and High Risk Patients. Collective Review. J Am Coll Surg 2004, Vol 199, No 1:133-146.
- Gdalevich M, et al, Morbidity and Mortality after Hip Fracture, the impact of Operative Delay, Arch Orthop Trauma Surg 2004,124:334-340.
- Grimes J P, Gregory P M, et al. The Effects of Time-to-Surgery on Mortality and Morbidity in Patients following Hip Fracture. The American Journal of Medicine 2002, 15:702-709.
- Moran C G, Wenn R T, et al. Early mortality after Hip Fracture. Is operative delay important? JBJS 2005, 87A:483-489.
- Novack V, Jotkowitz A, et al: Does delay in surgery after hip fracture lead to worse outcomes? A multi-center survey, Inter Jour for Quality in Health Care 2007, 19:170-176.
- Sato Y: Immobilization and Hip Fracture, Clin Calcium 2006,16:1991-1998.
- Shiga T, Wajima Z, Ohe Y. Is operative delay associated with increased mortality of hip fracture patients? Systemic review, meta analysis, and meta regression, Can J Anaesth 2008, 55(3):146-154.
- Sund R, Liski A. Quality effects of operative delay on mortality in hip fracture treatment, Qual Saf Health Care 2005, 14(5):371-377.
- Beers M H Hospital-Acquired Pneumonia in: The Merck Manual 18th edition, Beers Mark H, Merck Publishing 2007.
- Lavker R M, Zheng P S, Dong G. Morphology of aged skin. Clin Geriat Med 1989, 5:53-67.

14. ZucKerman J D, Skovron M L, et al. P Postoperative complications and mortality associated with operative delay in older patients who have a fracture of the hip.: J Bone Joint Surg Am. 1995 Oct; 77(10):1551-1556. Comment in: J Bone Joint Surg Am. 1997 Mar;79(3):470.
15. Walter LC, Lui LY, Eng C, Covinsky KE. Risk of hip fracture in disabled community-living older adults. J Am Geriatr2003, Soc 5:50-55.
16. Mangano D T Perioperative cardiac morbidity: Anesthesiology1990, 72:153-184.
17. Goldman L, Caldera DL, Southwick FS, et al. Cardiac risk factors and complications in non-cardiac surgery: Medicine1978, 57:357-370.
18. Ch 37, Orthopedic Dis in: Duthie Practice of Geriatrics 4th ed,2007, Saunders Elsevier, Philadelphia USA.
19. Ch 22, Fractures in: The Merck Manual of Geriatrics, 3rd edition, Beers Mark H, Merck Publishing 2000.
20. Khuri S F, Daley J, et al. The Dep of Veteran's Affairs NSQIP; the first national validated, outcome-based, risk-adjusted program for the measurement and enhancement of the quality of surgical care. Ann Surg1998, 228:491-507.
21. Rae H C, Harris I A, et al. Delay to Surgery and Mortality after Hip Fracture. ANZ J Surg 2007, 77:889-891.
22. Pillay J, van der Wouden JC, Leenen LP. Retrospective application of the performance indicator 'hip fracture: operate within 24 hours' in 217 patients treated at the University Medical Centre Utrecht in 2000-2003: reduction in postoperative pneumonia but not mortality, Ned Tijdschr Geneesk. 2007 28; 151(17):967-70.
23. Bhandari M, Devereaux PJ, et al, Operative management of displaced femoral neck fractures in elderly patients. An international survey, J Bone Joint Surg Am, 2005,87(9):2122-2130.

Δυσπλαστικοί σπίλοι (άτυποι σπίλοι, σπίλοι του Clark)

A Αλεξίου¹, Κ Νούτσης²

¹Ειδικευόμενος, ²Συντονιστής Διευθυντής
Δερματολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

ALEXIOU A, NOUTSIS K. Dysplastic Nevi (atypical nevi, Clark's nevi). Atypical nevi simulate melanoma clinically, dermoscopically and histopathologically. They are important markers for melanoma, and to a lesser extent are also precursors of melanoma. Regular total-body examinations are recommended and suspicious and changing atypical nevi should be excised. **Nosokomiaka Chronika, 73, 39-42, 2011.**

Key words: dysplastic nevi, atypical nevi, Clark's nevi

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι δυσπλαστικοί σπίλοι μοιάζουν κλινικά, δερματοσκοπικά και ιστοπαθολογικά με το κακόηθες μελάνωμα, είναι σημαντικοί δείκτες (markers) και σε μικρότερο βαθμό πρόδρομες βλάβες (precursor lesions) αυτού. Συνιστάται τακτικός ολόσωμος έλεγχος και αφαίρεση των ύποπτων και μεταβαλλόμενων μορφολογικά βλαβών. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, 39-42, 2011.**

Λέξεις ευρετηρίου: δυσπλαστικός σπίλος, άτυπος σπίλος, σπίλος Clark

Η έννοια του δυσπλαστικού σπίλου προτάθηκε για πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας του '70 και προκαλεί ακόμα πολλές συζητήσεις και διαφωνίες. Οι δυσπλαστικοί σπίλοι έχουν διάμετρο μεγαλύτερη από 6mm, και χαρακτηρίζονται από ποικιλοχρωμία και ακανόνιστα όρια, ενώ κλινικά χαρακτηριστικά συγγενών σπύλων συνήθως απουσιάζουν (1-2).

Ο επιπολασμός των άτυπων σπύλων είναι 7-18%. Αποτελούν σημαντικό δείκτη για αυξημένο κίνδυνο μελανώματος, με την αναφερόμενη αύξηση σχετικού κινδύνου για σποραδικό μελάνωμα να ποικίλει από 2.4 για έναν ή περισσότερους άτυπους σπύλους έως 32.0 για 10 ή περισσότερους. Κλινικά, δερματοσκοπικά και ιστολογικά δεδομένα αναγνωρίζουν τον άτυπο σπίλο ως πιθανή πρόδρομη βλάβη του μελανώματος. Ωστόσο, μοριακές-βιολογικές μελέτες δείχνουν ότι

μόνο μερικοί δυσπλαστικοί σπίλοι φαίνονται να είναι μεταβατικές βλάβες (precursor lesion) μεταξύ κοινού σπίλου και MM. 1:10000 ανά έτος άτυποι σπίλοι θα εξελιχθούν σε κακόηθες μελάνωμα (3-6).

Κλινικά, χαρακτηρίζονται από επίπεδες, ελαφρώς επηρμένες βλάβες με διαφορετικές αποχρώσεις καστανού, ενώ είναι πιθανό να συνυπάρχουν διάφορα χρώματα (ροζ, ερυθρό, μπλε-γκρί λιγότερο συχνά). Παρουσιάζονται κυρίως σε φωτοεκτεθειμένο δέρμα (κορμός, άκρα), αλλά και σε μη φωτοεκτεθειμένο δέρμα (π.χ. γλουτιαία χώρα) (7-9). Πολλαπλοί άτυποι σπίλοι στον ίδιο ασθενή συχνά εμφανίζουν έναν παρόμοιο κλινικό τύπο (πίνακας 1). Κατά τον κανόνα ABCD, οι δυσπλαστικοί σπίλοι παρουσιάζουν συχνά όλα τα κριτήρια διάγνωσης μελανώματος (ασυμμετρία, ακανόνιστα όρια, πολυχρωμία, διάμετρο >6mm).

Πίνακας 1. Συνηθέστεροι κλινικοί τύποι άτυπων σπύλων.

Φακοειδής τύπος	Τύπος δίκην «τηγα-νητού αυγού»	Τύπος δίκην στόχου	Τύπος δίκην σμηγματο-ροϊκές υπερκεράτωσης	Ερυθματώδης τύπος
Επίπεδη επιφάνεια, σκούρο καφέ ή καφέ-μαύρο χρώμα	Επηρμένο κεντρικό τμήμα, επίπεδος περιφερικά	Ομόκεντρες κυκλικές περιοχές διαφορετικής απόχρωσης	Θηλωματώδης επιφάνεια, συνήθως σκούρο καφέ χρώμα	Ροζ, μόνο υπολείμματα χρωστικών

Το οικογενές σύνδρομο άτυπων σπύλων (dysplastic nevus syndrome, familiar atypical multiple mole melanoma syndrome) χαρακτηρίζεται από την παρουσία άνω των 100 μελανοκυτταρικών σπύλων, μερικών μεγαλύτερων από 8mm και την παρουσία δυσπλαστικών σπύλων (εικόνα 1). Υπάρχουν 5 διαφορετικοί τύποι κατά Korf et al (10) (πίνακας 2).



Εικόνα 1. Σύνδρομο άτυπων σπύλων.

Πίνακας 2. Τύποι οικογενούς συνδρόμου άτυπων σπύλων κατά Korf et al.

Τύπος A	Σποραδικοί δυσπλαστικοί σπίλοι χωρίς MM
Τύπος B	Οικογενείς δυσπλαστικοί σπίλοι, χωρίς MM
Τύπος C	Σποραδικοί δυσπλαστικοί σπίλοι με MM
Τύπος D-1	Οικογενείς δυσπλαστικοί σπίλοι με 1 μέλος με MM στην οικογένεια
Τύπος D-2	Οικογενείς δυσπλαστικοί σπίλοι με ≥ 2 μέλη με MM στην οικογένεια

Η πιθανότητα εμφάνισης μελανώματος κατά τη διάρκεια της ζωής σε άτομα που γεννήθηκαν μετά το 2000 είναι 1.3%, 6% και 15% σε όσους παρουσιάζουν άτυπους σπύλους και αρνητικό ή θετικό οικογενειακό ιστορικό μελανώματος αντίστοιχα (11).

Σε ασθενείς με οικογενές σύνδρομο άτυπων σπύλων ο σχετικός κίνδυνος εξέλιξης σε μελάνωμα είναι 150πλάσιος μέχρι την ηλικία των 70 ετών σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, αυξάνεται μέχρι και 500 φορές αν ο ασθενής έχει ήδη αναπτύξει ένα μελάνωμα, ενώ είναι 500-1000 φορές μεγαλύτερος σε τύπο D2 σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Συμπερασματικά, ο κίνδυνος εξαλλαγής σε κακόηθες μελάνωμα ασθενών με οικογενές σύνδρομο άτυπων σπύλων αγγίζει το 100%, μέχρι την ηλικία των 70 ετών (12-14).

Η δερματοσκοπία είναι σημαντικό εργαλείο για τη διαφορική διάγνωση μελαχρωματικών βλαβών του δέρματος, αφού αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια κατά 5-30% ανάλογα με την εμπειρία του χειριστή. Αξιολογούνται το δομικό πρότυπο (πίνακας 3) και τα επιμέρους δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά της βλάβης (ψευδοπόδια, κοκκία, σφαιρίδια, μπλε-γκρι πέπλο, ζώνες υποστροφής, δίκην κόμματος ή στικτές αγγειακές δομές κ.α.). Οι ύποπτες βλάβες χαρακτηρίζονται από ποικιλομορφία και πολυχρωμία των παραπάνω δομών. Περιγράφονται, επίσης, δερματοσκοπικές παραλλαγές με βάση τις αποχρώσεις των βλαβών (πίνακας 4). Οι περισσότεροι ασθενείς με πολλαπλούς δυσπλαστικούς σπύλους παρουσιάζουν ένα ή δύο κύρια δερματοσκοπικά πρότυπα. Σπίλοι με διαφορετικό πρότυπο (pattern) στον ίδιο ασθενή χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής (15). Τα δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά των δυσπλαστικών σπύλων συνοψίζονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 3. Δομικά πρότυπα (patterns) δυσπλαστικών σπύλων.

Δικτυωτό πρότυπο	Σφαιροειδές πρότυπο	Ομοιογενές πρότυπο	Μεικτό πρότυπο
Περισσότερο ή λιγότερο έντονο δίκτυο χρωστικής με λεπτές γραμμές και ομοιόμορφο πλέγμα. Ομαλή κατανομή δικτύου στη βλάβη που «σβήνει» στην περιφέρεια.	Κουκκίδες και/ή σφαιρίδια διαφόρου μεγέθους και σχήματος περισσότερο ή λιγότερο ομοιόμορφα κατανεμημένα στη βλάβη. Συχνά σε συνδυασμό με το δικτυωτό πρότυπο.	Διάφορες αποχρώσεις του καφέ με διάχυτη κατανομή, μεμονωμένες περιοχές με δικτυωτό ή σφαιροειδές πρότυπο.	Συνηθέστερα δικτυωτό - σφαιροειδές ή δικτυωτό - ομοιογενές. Παρατηρείται συχνά σε πρώιμα κακοήθη μελανώματα!

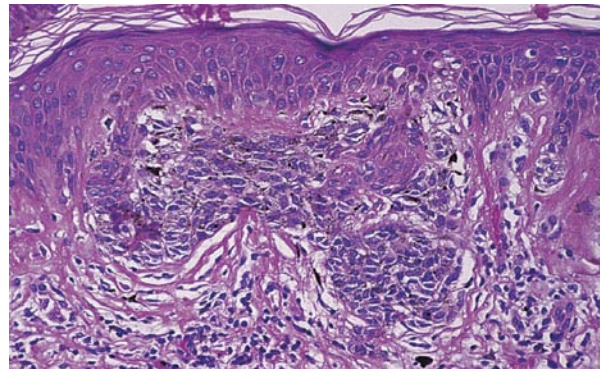
Πίνακας 4. Δερματοσκοπικές παραλλαγές άτυπων σπίλων με βάση τις παραλλαγές των αποχρώσεων.

Άτυπος σπίλος με κεντρική υπομελάχρωση	Άτυπος σπίλος με κεντρική υπερμελάχρωση	Άτυπος σπίλος με πολυεστιακή υπο/υπερμελάχρωση	Άτυπος σπίλος με έκκεντρη υπερμελάχρωση
Συνήθως συνδυασμός δικτυωτού-ομοιογενούς pattern με κεντρική υπομελαχρωματική περιοχή, σχεδόν χωρίς άλλα δερματοσκοπικά κριτήρια. Συνοδεύεται από ένα δικτυωτό δακτύλιο περιφερικά.	Παρουσία έντονου δικτύου χρωστικής περιφερικά με κεντρική, ανομοιογενή, διάχυτη υπερμελάχρωση (hypermelanotic, black nevus).	Πολυεστιακή υπο/υπερμελάχρωση.	Παρουσία έκκεντρης, υπερμελαχρωματικής περιοχής που φτάνει στα όρια της βλάβης. Μέγιστης σημασίας, η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το MM in situ και το πρώιμο διηθητικό MM (εικόνα 2).



Εικόνα 2. Δερματοσκοπική απεικόνιση άτυπου σπίλου με έκκεντρη ασύμμετρη περιφερική υπέρχρωση (βέλος).

Ιστολογικά, οι δυσπλαστικοί σπίλοι χαρακτηρίζονται από ποικίλου μεγέθους, σχήματος και θέσης, φωλεές σπιλοκυττάρων, που γεφυρώνουν γειτονικές μεσοθηλαίες καταδύσεις της επιδερμίδας (bridging), με γενικά συμμετρικό περίγραμμα. Εμφανίζουν κυτταρολογική ατυπία διαφορετικού βαθμού, καθώς και περιαγγειακή λεμφοκυτταρική διήθηση, ινοπλασία, έντονη αγγείωση στις περισσότερες περιπτώσεις (εικόνα 3). Δεν υπάρχουν, ωστόσο, σαφή και ξεκάθαρα κριτήρια διαφοροποίησης άτυπων σπίλων από το κακόηθες μελάνωμα και τον κοινό σπίλο. Σε ελάχιστες περιπτώσεις όπου η διάγνωση είναι αδύνατη, χρησιμοποιούνται οι όροι SAMPUS (superficial atypical melanocytic proliferation of uncertain significance) και MELTUMP (melanocytic tumor of uncertain malignant potential) (16,17).



Εικόνα 3. Δυσπλαστικός σπίλος. Παρατηρείται χοριακή ίνωση, φλεγμονή και ομάδες μελανοκυττάρων στη δερμοεπιδερμική συμβολή που γεφυρώνουν γειτονικές μεσοθηλαίες καταδύσεις της επιδερμίδας (bridging).

Οι δυσπλαστικοί σπίλοι μοιάζουν κλινικά, δερματοσκοπικά και ιστοπαθολογικά με μελάνωμα. Η διαφορική διάγνωση των άτυπων σπίλων περιλαμβάνει το επιφανειακώς επεκτεινόμενο μελάνωμα, όπου συναντώνται εντονότερα χαρακτηριστικά κατά τον κανόνα ABCD, εντονότερη ποικιλοχρωμία και ασυμμετρία, τους μικρούς συγγενείς σπίλους, που συνήθως χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη διάμετρο και παρουσία τριχών, καθώς και τις σημηματορροϊκές υπερκερατώσεις (θολή επιφάνεια, wobble test) (18).

Η αντιμετώπιση των δυσπλαστικών σπίλων εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά και το συνολικό αριθμό τους στον ασθενή. Οι άτυποι σπίλοι πρέπει να αφαιρούνται όταν κλινικά και δερματοσκοπικά μοιάζουν με μελάνωμα, όταν αναφέρεται ιστορικό αλλαγής μεγέθους, σχήματος, ή χρώματος σε μια χρονική περίοδο εβδομά-

δων ή μηνών και σε περίπτωση εμφάνισης κνησμού ή αιμορραγίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις προτείνεται και η ανά 2-3 μήνες τακτική παρακολούθηση (19,20).

Όταν ένας ασθενής παρουσιάζεται με έναν άτυπο σπίλο, η αφαίρεση είναι δικαιολογημένη, ακόμα κι όταν ο σπίλος δεν εμφανίζει ύποπτα χαρακτηριστικά για κακόηθες μελάνωμα. Ωστόσο, σε περίπτωση πολυάριθμων σπλών συνιστάται χαρτογράφηση και τακτική παρακολούθηση (ανά 3 μήνες σε οικογενές σύνδρομο άτυπων σπλών, έως και 1 χρόνο για άτομα με λίγους δυσπλαστικούς σπύλους). Τέλος οι ασθενείς θα πρέπει να εκπαιδεύονται στην αυτοεξέταση και στη χρήση αντιηλιακής προστασίας.

Οι δυσπλαστικοί σπίλοι μοιάζουν κλινικά, δερματοσκοπικά και ιστοπαθολογικά με το κακόηθες μελάνωμα, είναι σημαντικοί δείκτες (markers) και σε μικρότερο βαθμό πρόδρομες βλάβες (precursor lesions) αυτού. Συνιστάται τακτικός ολόσωμος έλεγχος και αφαίρεση των ύποπτων και μεταβαλλόμενων μορφολογικά, βλαβών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Elder DE, Goldman LI, Goldman SC, Greene MH, Clark WH Jr: The dysplastic nevus syndrome: a phenotypic association of sporadic cutaneous melanoma. *Cancer* 1980; 46: 1787-1794.
- Roesch A, Burgdorf W, Stolz W, Landthaler M, Vogt T. Dermatoscopy of "dysplastic nevi": a beacon in diagnostic darkness. *Eur J Dermatol*. 2006;16:479-493.
- Hussein MR. Melanocytic dysplastic nevi occupy the middle ground between benign melanocytic naevi and cutaneous malignant melanomas: emerging clues. *J Clin Pathol* 2005;58:453-456.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical nevi. *Eur J Cancer* 2005;41:28-44.
- Celebi JT, Ward KM, Wanner M, Polsky D, Kopf AW. Evaluation of germline CDKN2A, ARF, CDK4, PTEN, and BRAF alterations in atypical mole syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:68-70.
- Crowson AN, Magro CM, Sanchez-Carpintero I, Mihm MC Jr. The precursors of malignant melanoma. *Recent Results Cancer Res* 2002;160:75-84.
- Shapiro M, Chren MM, Levy RM, Elder DE, LeBoit PE, Mihm MC Jr, Margolis DJ, Gimotty PA, Ming ME. Variability in nomenclature used for nevi with architectural disorder and cytologic atypia (microscopically dysplastic nevi) by dermatologists and dermatopathologists. *J Cutan Pathol* 2004;31:523-530.
- Wang SQ, Kopf AW, Koenig K, Polsky D, Nudel K, Bart RS. Detection of melanomas in patients followed up with total cutaneous examinations, total cutaneous photography, and dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:15-20
- Naeyaert JM, Brochez L. Clinical practice. Dysplastic nevi. *N Engl J Med* 2003;349:2233-2240.
- Kopf AW, Friedman RJ, Rigel DS. Atypical mole syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:117-118.
- Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res* 2003;16:297-306.
- Slade J, Marghoob AA, Salopek TG, Rigel DS, Kopf AW, Bart RS. Atypical mole syndrome: risk factor for cutaneous malignant melanoma and implications for management. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:479-494.
- Slade J, Salopek TG, Marghoob AA, Kopf AW, Rigel DS. Risk of developing cutaneous malignant melanoma in atypical-mole syndrome: New York University experience and literature review. *Recent Results Cancer Res* 1995;139:87-104.
- Marghoob AA, Kopf AW, Rigel DS, Bart RS, Friedman RJ, Yadav S, Abadir M, Sanfilippo L, Silverman MK, Vossaert KA. Risk of cutaneous malignant melanoma in patients with "classic" atypical-mole syndrome. A case-control study. *Arch Dermatol* 1994;130:993-998.
- Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, Zalaudek I, Piccolo D, Kerl H, Garbe C, Soyer HP. Dermoscopic classification of Clark's nevi (atypical melanocytic nevi). *Clin Dermatol* 2002;20:255-258.
- Barnhill RL. Malignant melanoma, dysplastic melanocytic nevi, and Spitz tumors. Histologic classification and characteristics. *Clin Plast Surg* 2000;27:331-360.
- Murphy GF, Mihm MC Jr. Recognition and evaluation of cytological dysplasia in acquired melanocytic nevi. *Hum Pathol* 1999;30:506-512.
- Cerroni L, Kerl H. Simulators of malignant melanoma of the skin. *Eur J Dermatol* 1998;8:388-396.
- Tripp JM, Kopf AW, Marghoob AA, Bart RS. Management of dysplastic nevi: a survey of fellows of the American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:674-682.
- Wetherington RW, Cockerell CJ. The "dysplastic" nevus: an update at 25 years. *Adv Dermatol* 2003;19:237-248.

Αναισθησιολογική προεγχειρητική προσέγγιση του αναπνευστικού συστήματος σε υπερήλικα καταγματία

B Καραμέρη

Επιμελήτρια Α', Αναισθησιολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

KARAMERI V. Preoperative pulmonary evaluation in elderly patients with lower limb fractures. Elderly patients have an increased risk of morbidity and mortality associated with anaesthesia and surgery. Physiological reserve is reduced by the aging process and co-morbidity is common. Pulmonary complications remain a major cause of morbidity and mortality during the perioperative period. To minimize these complications in the elderly, it is of utmost importance to optimize preoperative respiratory function. This begins with a careful assessment of the patient's general physical status, with particular attention to the cardiovascular and respiratory system. Consideration should be given to preoptimisation of medical conditions as soon as the patient is admitted to hospital and this may require cross specialty involvement. A decision to delay surgery should be based on a realistic attempt to improve the patient's medical condition and the surgery should be scheduled for the earliest possible daytime session. In patients with lower limb fractures delay in mobilization increase the risk of pressure sores, deep venous thrombosis, atelectasis and pneumonia. **Nosokomiaka Chronika, 73, 43-49, 2011.**

Key words: preoperative pulmonary evaluation, anaesthesia for the elderly, lower limb fractures surgery, postoperative pulmonary complications

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο κίνδυνος νοσηρότητας και θνητότητας στους υπερήλικες ασθενείς περιεγχειρητικά είναι αυξημένος. Οι λειτουργικές εφεδριών του οργανισμού είναι μειωμένες ως αποτέλεσμα μεταβολών λόγω γήρανσης και η εμφάνιση πολυνοσηρότητας συχνή. Οι αναπνευστικές επιπλοκές αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Για την μείωση της συχνότητας τους στους υπερήλικες ιδιαίτερα σημαντική είναι η βελτιστοποίηση της αναπνευστικής λειτουργίας προεγχειρητικά. Αυτό επιτυγχάνεται με προσεκτική αξιολόγηση της γενικής κατάστασης του ασθενούς με ιδιαίτερη έμφαση στο καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα. Η προσπάθεια βελτίωσης της γενικής κατάστασης του ασθενούς πρέπει να ξεκινά με την εισαγωγή του στο νοσοκομείο και απαιτεί συνεργασία ομάδας ειδικοτήτων. Απόφαση για πρόσκαιρη αναβολή του χειρουργείου πρέπει να βασίζεται σε ρεαλιστική προσπάθεια να βελτιωθεί ο ασθενής και η επέμβαση πρέπει να προγραμματίζεται το ταχύτερο δυνατό. Σε ασθενείς με κατάγματα κάτω άκρων η καθυστέρηση της κινητοποίησης αυξάνει τον κίνδυνο κατακλίσεων, εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, ατελεκτασίας και πνευμονίας. **Νοσοκομιακά Χρονικά, 73, 43-49, 2011.**

Όροι ευρετηρίου: προεγχειρητική αξιολόγηση του αναπνευστικού, αναισθησία σε υπερήλικες, χειρουργική αποκατάσταση καταγμάτων κάτω άκρων, μετεγχειρητικές αναπνευστικές επιπλοκές

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι υπερήλικες ασθενείς δηλ. οι ασθενείς > 65 χρ. αφορούν το 1/4 περίπου του συνολικού χειρουργικού πληθυσμού. Ο αριθμός αυτός, με την βελτίωση των παροχών υγείας αυξάνεται συνεχώς στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ο περιεγχειρητικός κίνδυνος είναι αυξη-

μένος στους υπερήλικες (1,2) λόγω πολυνοσηρότητας. Η συχνότητα εμφάνισης νόσων από το αναπνευστικό όπως χρόνια βρογχίτιδα, εμφύσημα, πνευμονία, καρκίνος πνεύμονα είναι υψηλή.

Επιπλέον η γήρανση προκαλεί προοδευτικές μη αναστρέψιμες μεταβολές στη λειτουργία διαφόρων

οργάνων και οδηγεί ακόμη και απουσία νόσου, στην μείωση των λειτουργικών εφεδρειών του οργανισμού. Η περιεχειρητική θνησιμότητα για περίοδο 1 μήνα μετά την επέμβαση σε καλά προετοιμασμένους υπερήλικες είναι 5-10% δηλ. 3 φορές μεγαλύτερη αυτής των νέων ασθενών και εξαρτάται από το είδος της επέμβασης (η επείγουσα αυξάνει τον κίνδυνο 3-10 φορές), από την περιοχή της επέμβασης και τέλος από την φυσική κατάσταση του ασθενούς.

Οι βασικές αρχές περιεγχειρητικής αξιολόγησης και αντιμετώπισης του υπερήλικα καταγματία δεν διαφέρουν από αυτές που ακολουθούνται για κάθε υπερήλικα ασθενή που θα υποβληθεί σε επείγουσα επέμβαση.

Σκοπός της προεγχειρητικής αξιολόγησης του αναπνευστικού είναι ο εντοπισμός των ασθενών υψηλού κινδύνου, η εκτίμηση της βαρύτητάς τους και η κατάλληλη προεγχειρητική προετοιμασία με στόχο την αποφυγή εμφάνισης αναπνευστικών επιπλοκών.

Η αποτελεσματικότερη διαχείριση ενός τέτοιου ασθενούς επιβάλλει την κατανόηση των επιδράσεων (3,4) της αναισθησίας και της χειρουργικής επέμβασης στο γηρασμένο αναπνευστικό σύστημα.

Περιεγχειρητικές μεταβολές της αναπνευστικής λειτουργίας

Σημαντικές μεταβολές στην αναπνευστική λειτουρ-

γία (5,6) που συνοψίζονται σε μείωση των πνευμονικών όγκων, διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης, δυσλειτουργία του διαφράγματος παρατηρούνται μετεγχειρητικά ακόμα και σε φυσιολογικούς ασθενείς ως αποτέλεσμα της αναισθησίας, της χειρουργικής διαδικασίας, της θέσεως του ασθενούς και της άμεσης μετεγχειρητικής χορήγησης φαρμάκων. Οι περιοριστικού τύπου μεταβολές αυτές τείνουν να οδηγήσουν μετεγχειρητικά σε υποαερισμό, υποξαιμία, κατακράτηση εκκρίσεων και προδιαθέτουν στην εμφάνιση ατελεκτασίας και πνευμονίας. Επιμένουν για μέρες μετά την επέμβαση αλλά γίνονται καλά ανεκτές από ASA I-II ασθενείς. Στους ασθενείς όμως με συνυπάρχουσα αναπνευστική νόσο και μειωμένες αναπνευστικές εφεδρείες είναι πιο εκσεσημασμένες και μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών. Οι υπερήλικες ασθενείς είναι στην πλειοψηφία τους ASA III-IV ασθενείς.

Μεταβολές αναπνευστικού λόγω γήρανσης

Η γήρανση προκαλεί πολλαπλές δομικές και λειτουργικές αλλαγές στους πνεύμονες, το θωρακικό τοίχωμα αλλά και την αναπνευστική λειτουργία που συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Η αθροιστική δράση των εμφυσηματικού τύπου μεταβολών ελλατώνει την PaO_2 0,35 mmHg περίπου ανά έτος.

Πίνακας 1. Μεταβολές της αναπνευστικής λειτουργίας λόγω γήρανσης και συσχετισμός τους με την εμφάνιση περιεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών

Μεταβολές της αναπνευστικής λειτουργίας με την ηλικία	Κλινικές συνέπειες
↓ της ενδοτικότητας του θωρακικού τοιχώματος	↑ του έργου της αναπνοής
↑ της ενδοτικότητας του πνεύμονα	↓ αναπνευστικών εφεδρειών
↑ των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος	
↑ του υπολειπόμενου όγκου	
↑ σύγκλεισης των μικρών αεραγωγών	Επηρεασμένη ανταλλαγή αερίων
↑ διαταραχών αερισμού- αιμάτωσης	
↓ ισχύος των αναπνευστικών μυών	↓ αποβολής των εκκρίσεων
↓ αντανακλαστικών του βήχα και της κατάποσης	↑ κινδύνου εισρρόφησης
<i>Τροποποίηση του ελέγχου της αναπνοής</i>	Υποαερισμός
↓ της απάντησης σε υποξαιμία και υπερκαπνία	υποξαιμία και υπερκαπνία
↑ ευαισθησία στους αναισθητικούς παράγοντες και τα οπιοειδή	Αναπνευστική ανεπάρκεια στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο

Μετεγχειρητικές αναπνευστικές επιπλοκές (ΜΑΕ)

Η δυσλειτουργία του αναπνευστικού είναι η συχνότερη μετεγχειρητική διαταραχή. Η αναφερόμενη συχνότητα εμφάνισης (7) ΜΑΕ κυμαίνεται από 6%-76%. Μείζονος κλινικής σημασίας (8) είναι αυτές που παρατείνουν τον χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο και συνοδεύονται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα: ατελεκτασία, λοίμωξη (βρογχίτις, πνευμονία), πνευμοθώρακας, βρογχόσπασμος, επιδείνωση της προϋπάρχουσας αναπνευστικής νόσου και αναπνευστική ανεπάρκεια που απαιτεί παρατεταμένο μηχανικό αερισμό. Οι ΜΑΕ είναι συχνότερες και σοβαρότερες σε προϋπάρχουσα αναπνευστική νόσο και σχετίζονται με το 40% των περιεγχειρητικών θανάτων σε ασθενείς > 65 χρ.

Οι σημαντικότεροι παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση τους είναι: (9,10,11)

Παράγοντες ασθενούς

- Προϋπάρχουσα πνευμονική νόσος. Είναι ο σημαντικότερος, σχετιζόμενος με τον ασθενή, παράγοντας κινδύνου εμφάνισης ΜΑΕ.

- Γεν. κατάσταση υγείας: ASA > II, πτωχή λειτουργική ικανότητα και ύπαρξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνουν τον κίνδυνο.

- Κάπνισμα > 20 pack/years τετραπλασιάζει την συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικής ατελεκτασίας και πνευμονίας.

- Παχυσαρκία. BMI > 27 Kg/m²

- Ηλικία > 65 χρ. Η επικινδυνότητα είναι συνάρτηση των συνοδών νόσων.

Παράγοντες επέμβασης-αναισθησίας

- Θέση τομής κοντά στο διάφραγμα. Επεμβάσεις στον θώρακα και στην άνω κοιλία εμφανίζουν την μεγαλύτερη συχνότητα επιπλοκών.

- Διάρκεια επέμβασης > 3 ώρες

- Γενική αναισθησία

- Ανοιχτή και όχι κλειστή-λαπαροσκοπική τεχνική

- Επείγουσα επέμβαση

Ταξινόμηση αναπνευστικών νόσων

- Αποφρακτική νόσος πνευμόνων. Είναι η συχνότερη αιτία πνευμονικής δυσλειτουργίας. Περιλαμβάνει το βρογχικό άσθμα, την χρόνια βρογχίτιδα, το εμφύσημα, την κυστική ίνωση, την βρογχεκτασία. Κοινό παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό των αποφρακτικών καταστάσεων είναι η αυ-

ξημένη αντίσταση των αεραγωγών και η μείωση της εκπνευστικής ροής. Τόσο η FEV₁ όσο και λόγος FEV₁/FVC είναι μικρότερα από το 75% της προβλεπόμενης τιμής τους, οι στατικοί όγκοι RV και TLC είναι αυξημένοι, ενώ συχνά η μείωση της μεσοεκπνευστικής ροής PEF 25-75% είναι το μόνο πρώιμο εύρημα.

- Περιοριστική νόσος πνευμόνων. Η περιοριστική πνευμονοπάθεια χαρακτηρίζεται από ελάττωση της ενδοτικότητας των πνευμόνων που καταλήγει σε μειωμένους πνευμονικούς όγκους με διατήρηση όμως στο φυσιολογικό των εκπνευστικών ροών. Έτσι η FEV₁ και η FVC ελαττώνονται ενώ ο λόγος FEV₁/FVC παραμένει φυσιολογικός ή και αυξημένος. Στην ενδογενή περιοριστική νόσο η παρεμπόδιση της έκπτυξης του πνεύμονα οφείλεται σε παρεγχυματικές βλάβες και η οξεία της μορφή περιλαμβάνει όλες τις μορφές πνευμονοκικού οιδήματος, ενώ η χρόνια (διάμεσοι νόσοι πνευμόνων) περιλαμβάνει την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, αυτοάνοσα νοσήματα και την σαρκοειδωση. Η εξωγενής περιοριστική νόσος αναφέρεται σε εξωπαρεγχυματικά αίτια παρεμπόδισης της έκπτυξης των πνευμόνων όπως διαταραχές του θωρακικού κλωβού (κυφοσκολίωση, σκαφοειδής θώρακας), αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση (ασκίτης, παχυσαρκία), νευρομυικά νοσήματα, πλευριτικές συλλογές, πνευμοθώρακα και όγκους μεσοθωρακίου.

Η ΧΑΠ είναι η συχνότερη αναπνευστική νόσος στους ηλικιωμένους. Συχνή επίσης είναι η εμφάνιση μεικτής νόσου. Ο βαθμός αναστρεψιμότητας ποικίλει ανάλογα με τη φύση της νόσου. Στο εμφύσημα π.χ. τα περιθώρια βελτίωσης είναι περιορισμένα ενώ ο βρογχόσπασμος, η κατακράτηση εκκρίσεων, το καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, η πνευμονία, οι υπεζωκοτικές συλλογές είναι παραδείγματα αναστρέψιμων παραγόντων.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Η λεπτομερής λήψη πλήρους ιστορικού και η προσεκτική φυσική εξέταση είναι πρωταρχικής σημασίας για την ανεύρεση των ασθενών υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΜΑΕ.

Πληροφορίες και ευρήματα που ενδιαφέρουν τον αναπνευστολόγο είναι:

- Η παρουσία αναπνευστικής νόσου, προηγούμενες νοσηλείες σε νοσοκομείο ή ΜΕΘ και η ανάγκη για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας.
- Η φαρμακευτική αγωγή που ακολουθεί ο ασθε-

νής, η χρήση ή όχι O_2 στο σπίτι και συσκευής CPAP.

- Το ιστορικό καπνίσματος. Η πιθανότητα εμφάνισης ΜΑΕ σε περισσότερο από 20 πακέτα-χρόνια είναι αυξημένη ακόμα και σε ασθενείς χωρίς άλλα συνοδά προβλήματα.
- Η πρόσφατη λοίμωξη αναπνευστικού και οι αλλαγές στην απόχρεμψη.
- Η παρουσία δύσπνοιας σε ηρεμία ή σε προσπάθεια, η ταχύπνοια, η επιστράτευση των επικουρικών αναπνευστικών μυών, η εργώδης αναπνοή.
- Η παρουσία παραγωγικού βήχα (ποσότητα-ύσταση) και η ικανότητα για αποβολή εκκρίσεων.
- Η παρουσία συριγμού, παράτασης εκπνοής, η ελάτωση των πνευμονικών ήχων και η αμβλύτητα στην επίκουση.
- Η αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας και η ανοχή στην κόπωση του ασθενούς είναι χρήσιμος δείκτης της κατάστασης του καρδιαγγειακού και αναπνευστικού συστήματος αλλά δυσχεραίνεται πολλές φορές από τις συχνές συνοδές παθήσεις των αρθρώσεων. Η ικανότητα του ασθενή να ανέβει δύο κλίμακες χωρίς την εμφάνιση δύσπνοιας, αντανακλά τιμή $VO_2 \text{ max}$ περίπου 15 ml/kg/min και μπορεί εύκολα να αξιολογηθεί από τον κλινικό γιατρό.
- Η παρουσία συμπτωμάτων και σημείων δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας (περιφερικά οιδήματα, διατεταμένες σφαγίτιδες και ήπαρ).
- Η ύπαρξη συμπτωμάτων υπνικής άπνοιας αποφρακτικού τύπου (ροχαλητό, διαταραχές ύπνου και συγκέντρωσης κ.λ.π).
- Η αξιολόγηση αναπνευστικών συμπτωμάτων που υποδηλώνουν καρδιακή νόσο (ορθόπνοια, νυχτερινή παροξυσμική δύσπνοια).

ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Γεν. Αίματος. Αύξηση του Hct υποδηλώνει χρόνια υποξαιμία και αύξηση των λευκών, λοίμωξη.
- Βιοχημικός έλεγχος. Υποκαλιαιμία μπορεί να υπάρχει λόγω χρόνιας χρήσης β-διεγερτών ή και διουρητικών.
- ΗΚΓ: θα αναζητηθούν χαμηλά δυναμικά και πτωχή πρόοδος των R (υπερδιάταση), αρρυθμίες (υποξαιμία) και σημεία πνευμονικής καρδιάς (δεξιός άξονας και αποκλεισμός δεξιού σκέλους, υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας, ανεύρεση πνευμονικών P).
- Ακτινογραφία θώρακα: θα ελεχθεί για ατελε-

κτασίες, πνευμονία, υπερδιάταση, εμφυσηματικές φυσσαλίδες, επιπέδωση διαφραγμάτων, πνευμοθώρακα, διηθήσεις, πλευριτική συλλογή, στένωση ή περεκτόπιση τραχείας, αύξηση της καρδιακής σκιάς. Φυσιολογική ακτινογραφία δεν αποκλείει διαταραχή της ανταλλαγής αερίων και η ανεύρεση παθολογικών ευρημάτων είναι προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης επιπλοκών.

Λειτουργικές δοκιμασίες του πνεύμονα (Pulmonary Function Tests PFTs)

Τα PFTs παρέχουν αντικειμενικές πληροφορίες για την πνευμονική λειτουργία, προβλέπουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΜΑΕ και την ανάγκη για μετεγχειρητική αναπνευστική υποστήριξη (12, 13, 14). Περιορίζονται για αυτή την ομάδα ασθενών σε: αέρια αίματος, οξυμετρία και εννίοτε σπιρομέτρηση (προσκομίζονται τυχόν παλαιότεροι έλεγχοι καθώς είναι πρακτικά δύσκολο να μετακινηθεί ο ασθενής ή να γίνει παρακλίνιος έλεγχος).

Υποψήφιοι για έλεγχο υπερήλικες καταγματίες είναι:

- Ασθενείς με ιστορικό ή συμπτώματα χρόνιας πνευμονικής νόσου.
- Νοσογόνα παχύσαρκοι ασθενείς.
- Βαρείς καπνιστές με ιστορικό επίμονου βήχα.
- Ασθενείς με συριγμό ή δύσπνοια στην ηρεμία.
- Ασθενείς με ανωμαλίες θωρ. τοιχώματος, νευρομυικές παθήσεις.
- Αέρια αίματος: Η μέτρηση αερίων αίματος στον αέρα σε κάθε ασθενή με δύσπνοια ηρεμίας ή ελάχιστης προσπάθειας θα εκτιμήσει προεγχειρητικά το βαθμό της υποξυγοναιμίας, την επάρκεια του αερισμού και την οξεοβασική ισορροπία ενώ παράλληλα θα θέσει ρεαλιστικούς παραμέτρους για την διαχείριση των ασθενών υψηλού κινδύνου μετεγχειρητικά. Η ανεύρεση υποξυγοναιμίας $PaO_2 < 60 \text{ mm Hg}$ και ακόμα περισσότερο σοβαρής υπερκαπνίας $PaCO_2 > 45 \text{ mm Hg}$ υποδηλώνουν σοβαρή αναπνευστική νόσο με μειωμένες εφεδρείες.
- Οξυμετρία: Εναλλακτικά στην λήψη αερίων αίματος προτείνεται η παλμική οξυμετρία, μη επεμβατικός τρόπος εκτίμησης της οξυγόνωσης. Δεν μπορεί όμως να αξιολογήσει την επάρκεια του αερισμού. Ανεύρεση $SpO_2 < 90\%$ στην ηρεμία και ελάττωση μεγαλύτερη ή ίση από 4% κατά την διάρκεια της άσκησης είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες μετεγχειρητικών επιπλοκών και θνητότητας.

- **Σπιρομέτρηση:** Αποτελεί τον ακρογωνιαίον λίθον των PFTs αλλά απαιτεί την συνεργασία του ασθενούς. Επιβεβαιώνει την παρουσία αναπνευστικής νόσου, καθορίζει την βαρύτητα και το είδος της και εκτιμά την αναστρέψιμότητά της. Η απλή σπιρομετρία (καταγραφή όγκου σε συνάρτηση με το χρόνο) παρέχει αξιόπιστο δείκτη των αναπνευστικών εφεδρειών, ενώ η χρήση καμπυλών όγκου-ροής (V-F loops) προσφέρει μεγαλύτερη ακρίβεια στην διαφορική διάγνωση παθολογικών καταστάσεων. Τα αποτελέσματα εκφράζονται διαβαθμισμένα για τον κάθε ασθενή ως % της προβλεπόμενης τιμής και προεγχειρητικές τιμές <50 % των προβλεπόμενων σημαίνουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΜΑΕ και πιθανή ανάγκη μετεγχειρητικής υποστήριξης της αναπνοής. Η FEV₁ θεωρείται ο πιο αξιόπιστος δείκτης πρόβλεψης επιπλοκών και ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος για την λήψη αποφάσεων.

Σύμφωνα με τα νεώτερα βιβλιογραφικά δεδομένα (15) τα κλινικά ευρήματα έχουν μεγαλύτερη προγνωστική αξία για την εμφάνιση επιπλοκών από τις σπιρομετρικές τιμές και δεν υπάρχει ουδός στις τιμές αυτές κάτω από τις οποίες ο κίνδυνος της επέμβασης να είναι απαγορευτικός ιδίως αν η επέμβαση πρόκειται να ωφελήσει τον ασθενή.

Τονίζεται ότι ο λειτουργικός αυτός έλεγχος δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας, αλλά διενεργείται μόνο επί θετικών ευρημάτων από το ιστορικό και την φυσική εξέταση.

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ

Έχει στόχο την βελτίωση κάθε αναστρέψιμης διαταραχής (16) έτσι ώστε όταν ο ασθενής οδηγηθεί στο χειρουργείο να βρίσκεται στην καλύτερη δυνατή κατάσταση για να χειρουργηθεί με την μέγιστη δυνατή ασφάλεια.

Η προσπάθεια για βελτίωση του υπερήλικα καταγματού συχνά προσκρούει στα στενά χρονικά περιθώρια καθώς η χειρουργική αποκατάσταση πρέπει να προγραμματίζεται για το ταχύτερο δυνατό, αλλά και στην ίδια την αναστρέψιμότητα της αναπνευστικής νόσου. Ιδανικά η προσπάθεια βελτίωσης της γενικής κατάστασης υγείας πρέπει να ξεκινά με την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο, απαιτεί καλή συνεργασία του θεράποντα ορθοπαιδικού με τον αναισθησιολόγο, αλλά και εμπλοκή αρκετές φορές συναφών ειδικοτήτων όπως καρδιολόγου, πνευμονολόγου κ.α. Ο συμβουλευτικός ρόλος του πνευμονολόγου είναι

πολύτιμος στην βελτιστοποίηση της αναπνευστικής λειτουργίας του ασθενούς.

Μέτρα που θα ωφελήσουν είναι τα ακόλουθα:

- Η διακοπή του καπνίσματος πρέπει σε κάθε περίπτωση να ενθαρρύνεται. Απαιτείται βέβαια διακοπή για διάστημα τουλάχιστον 8 εβδομάδων για την ελάττωση της συχνότητας εμφάνισης ΜΑΕ στη συχνότητα που αυτές παρατηρούνται στους μη καπνιστές. Διακοπή όμως και για 24 ώρες προεγχειρητικά θα ωφελήσει τον ασθενή γιατί ελαττώνει τα επίπεδα της νικοτίνης και της COHb και βελτιώνει την απόδοση O₂ στους ιστούς μέσω στροφής της καμπύλης αποδέσμευσης της οξυαιμοσφαιρίνης προς τα δεξιά.
- **Αντιμετώπιση λοίμωξης.** Γενικά ενεργός λοίμωξη πρέπει να θεραπεύεται πριν το τακτικό χειρουργείο με την χορήγηση των κατάλληλων αντιβιοτικών. Πρόσφατη λοίμωξη των ανώτερων αναπνευστικών οδών αυξάνει τις αντιστάσεις των αεραγωγών για διάστημα 5 εβδομάδων. Ιογενείς λοιμώξεις διαταράσσουν τον μηχανισμό άμυνας κατά των βακτηριδίων και προκαλούν έξαρση της νόσου σε ασθενείς με ΧΑΠ και άσθμα. Μια πιθανή απόφαση για πρόσκαιρη αναβολή του χειρουργείου θα πρέπει πάντα να βασίζεται σε ρεαλιστική προσπάθεια να βελτιωθεί ο ασθενής. Μέτριας βαρύτητας λοίμωξη του αναπνευστικού π.χ. είναι απίθανο να βελτιωθεί στον κατακεκλιμένο υπερήλικα ασθενή ενώ μία σοβαρή πνευμονία με σήψη και δύσπνοια θα ανταποκριθεί στην ενυδάτωση, στην χορήγηση αντιβιοτικών και την φυσιοθεραπεία του αναπνευστικού.
- **Αντιμετώπιση βρογχόσπασμου** σε ασθενείς με αναστρέψιμο στοιχείο απόφραξης των αεραγωγών (>15% βελτίωση της FEV₁ μετά χορήγηση βρογχοδιασταλτικών). Οι β₂ αδρενεργικοί αγωνιστές είναι τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα. Συνήθως χορηγούνται δια εισπνοής με νεφελοποίηση ή δοσιμετρική συσκευή. Οι δόσεις και τα σχήματα ποικίλουν ανάλογα με την βαρύτητα της νόσου. Τα κορτικοστεροειδή έχουν σημαντική θέση στην αντιμετώπιση ασθενών με ΧΑΠ και άσθμα λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης τους και της σταθεροποίησης των κυτταρικών μεμβρανών. Ακόμα και αν δεν βρίσκονται σε χρόνια αγωγή με κορτικοειδή, ασθενείς με σημεία απόφραξης θα ωφεληθούν από έστω μιας ημέρας λήψης πριν το χειρουργείο, ενώ η χορήγησή τους δια εισπνοής μειώνει τις συστη-

ματικές τους παρενέργειες. Τα παράγωγα των ξανθινών δεν θεωρούνται πλέον πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου και επιπλέον έχουν σημαντική τοξικότητα. Τέλος τα αντιχολινεργικά έχουν επικουρικό λόγο στην αντιμετώπιση βρογχοσπαστικών καταστάσεων και χορηγούνται σε συνδυασμό με β_2 διεγέρτες σε συμπτωματικούς ασθενείς με ΧΑΠ. Η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να συνεχίζεται και την ημέρα της επέμβασης.

- Ρευστοποίηση και παροχέτευση των εκκρίσεων θα επιτύχουμε με την αποκατάσταση της απώλειας αίματος, την σωστή ενυδάτωση του ασθενούς, με την χρήση υγροποιητών-νεφελοποιητών, με παρότρυνση για βήχα, με πλήξεις στον θώρακα και παροχέτευση θέσεως.
- Φυσικοθεραπεία αναπνευστικού και εκπαίδευση ιδιαίτερα των ασθενών υψηλού κινδύνου σε τεχνικές αύξησης των πνευμονικών όγκων (σπιρομέτρηση με κίνητρο, εκούσιες βαθιές εισπνοές) είναι μέτρα που ελαττώνουν την εμφάνιση ΜΑΕ κατά 50% εάν ξεκινήσουν προεγχειρητικά.
- Η διόρθωση της υποξαιμίας και η βελτίωση της χρόνιας πνευμονικής καρδιάς με χορήγηση O_2 προεγχειρητικά θα γίνει με προσοχή στους ασθενείς με χρόνια κατακράτηση CO_2 που ο αερισμός τους εξαρτάται από τη διατήρηση του υποξικού ερεθίσματος.
- Ανεύρεση και θεραπεία κάθε συνοδού νόσου, στο βαθμό που αυτό είναι δυνατό.

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΙΣ

- Άσκοπες καθυστερήσεις πρέπει να αποφεύγονται σε υπερήλικες καταγματίες γιατί αυξάνουν τον κίνδυνο κατακλίσεων, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, ατελεκτασίας και πνευμονίας. Καθυστερήση της χειρουργικής αποκατάστασης του κατάγματος περισσότερο από 4 μέρες αυξάνει την συνολική θνησιμότητα (17).
- Καρδιολογική εκτίμηση μπορεί να ζητηθεί ανάλογα με τα ευρήματα για την αξιολόγηση του βαθμού της καρδιακής επιβάρυνσης καθώς καρδιοαναπνευστική νόσος συχνά συνυπάρχει.
- Ο σχεδιασμός και η επιλογή της αναισθητικής τεχνικής πρέπει να γίνεται με βάση τα προβλήματα του ασθενούς όπως και για τους νεώτερους ασθενείς. (18)
- Ασθενείς υψηλού κινδύνου πρέπει να ενημερώνονται, όπως και ο χειρουργός, για τη πιθανότητα

νότητα μετεγχειρητικής υποσπρίξης της αναπνοής. Συστήνεται σχεδιασμός και εξασφάλιση μετεγχειρητικής παρακολούθησης όπου κρίνεται αναγκαίο.

- Όσο αφορά την προνάρκωση τέλος, επισημαίνεται ότι οι υπερήλικες ασθενείς με σοβαρή αναπνευστική νόσο είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην δράση κατασταλτικών φαρμάκων. Τα ναρκωτικά αναλγητικά πρέπει να αποφεύγονται και η χορήγηση βενζοδιαζεπινών να τιτλοποιείται για την αποφυγή εκσεσημασμένης αναπνευστικής καταστολής. Τέλος τα αντιχολινεργικά σπάνια έχουν ένδειξη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Allman K G, Wilson J H: Oxford Handbook of Anaesthesia. Anaesthesia for the elderly 691-694.
2. Ανίσογλου-Αναστασιάδου Γ: Αναισθησία σε υπερήλικες. Στοιχεία Περιεγχειρητικής Ιατρικής. Μπαλαμούτσος Ν. University Studio Prees. Θεσσαλονίκη 2002, 745-753.
3. Sprung J, Gajic O, Warner D O: Review article: Age related alterations in respiratory function-anesthetic considerations. Can.J. Anesth 2006, 53: 1244-1257.
4. Zelenik J: Normative aging of the respiratory system. Clin Geriatr Med. 2003 19(1) 1-18.
5. Rock P, Passannante A: Preoperative assessment: pulmonary. Anesthesiology Clin N Am 2004, 22: 77-91.
6. Warner D: Preventing postoperative pulmonary complications: the role of the anaesthesiologist. Anesthesiology 2000, 92: 1467-1472.
7. Powell Ch, Caplan C: Pulmonary function tests in preoperative pulmonary evaluation. Clinics in Chest Medicine. 2001 vol 22, number 4.
8. Garcia Miguel F J, Serrano Aguilar P G, Lopez-Bastida J: Preoperative assessment. The Lancet. 2003, Vol. 362, November 22.
9. Smetana GW: Preoperative pulmonary evaluation. New England Journal of Medicine 1999, 340: 937-944.
10. Allman K G, Wilson J H: Oxford Handbook of Anaesthesia. Respiratory disease 94-121.
11. Τσοτσόλης Ν: Αναισθησία στον ασθενή με αναπνευστικά προβλήματα. Στοιχεία Περιεγχειρητικής Ιατρικής. Μπαλαμούτσος Ν. University Studio Prees. Θεσσαλονίκη 2002, 669-680.
12. Wang J-S: Pulmonary function tests in preoperative pulmonary evaluation. Respiratory Medicine 2004, 98: 598-605.

13. Miller R: Anaesthesia. Preoperative evaluation -pulmonary function testing; p 827-901.
14. Datta D, Larini B: Preoperative evaluation of patients Undergoing Lung Resection Surgery. *Chest* 2003, 123: 2096-2103
15. Arozullah A, Conde M, Lawrence V: Preoperative evaluation for postoperative pulmonary complications. *Med Clin N Am* 2003, 153-173.
16. Lawrence V, Cornell J, Smetana G W: Strategies to reduce postoperative pulmonary complications after noncardiothoracic surgery: systemic review for the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine* 2006, 144: 596-608.
17. Moran CG, Wenn RT, Sikand M et al: Early mortality after hip fracture: is delay before surgery important? *J Bone Joint Surg. Am.* 2005, 87 (3): 483-489.
18. Morgan E, Miklail M, Murray M: Clinical Anesthesiology. *Respiratory physiology & anesthesia-Anesthesia for patients with respiratory disease: 475-524.*

Χειρουργική θεραπεία των MALT λεμφωμάτων του στομάχου

Ε Λώλης

Χειρουργός, Επικουρικός Επιμελητής
Β' Χειρουργική Κλινική Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

SUMMARY

LOLIS E. The role of surgical treatment for the gastric MALT lymphomas. The treatment plan for the gastric MALT lymphomas has been changed during the last years. The surgical treatment, which used to be first line treatment, has been replaced by conservative means of treatment. Nowadays, few centers advocate gastric resection as first line treatment. In most centers, indications for gastrectomy are mainly the failure of the conservative treatment, the difficulty of implementation of conservative treatment and the management of the disease's complications. The most appropriate algorithm for gastric MALT lymphoma's treatment has to be defined. **Nosokomiaka Chronika, 73, 50-52, 2011.**

Key words: gastric MALT lymphoma, gastrectomy, treatment

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια έχει ριζικά αλλάξει η αντιμετώπιση των MALT λεμφωμάτων του στομάχου. Η χειρουργική θεραπεία, ως θεραπεία εκλογής άλλοτε, έχει παραχωρήσει πλέον τη θέση της στη συντηρητική θεραπεία. Αν και κάποια, λίγα, κέντρα υποστηρίζουν ακόμα τη χειρουργική αντιμετώπιση ως θεραπεία πρώτης γραμμής, οι ενδείξεις για γαστρεκτομή αφορούν την αποτυχία της συντηρητικής θεραπείας, τη μη εφικτή εφαρμογή της συντηρητικής θεραπείας και την αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου. Απομένει να καθοριστεί ο ακριβής αλγόριθμος της θεραπευτικής αντιμετώπισης των MALT λεμφωμάτων του στομάχου. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 73, 50-52, 2011.**

Λέξεις ευρετηρίου: λέμφωμα MALT, στόμαχος, γαστρεκτομή, θεραπεία

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας έχει μεταβληθεί σημαντικά η αντιμετώπιση των ασθενών με MALT λέμφωμα στομάχου. Οι μεταβολές αυτές είναι συνέπεια της κατανόησης των παθογενετικών μηχανισμών του λεμφώματος αλλά και της τεκμηριωμένης αποτελεσματικότητας των συντηρητικών θεραπειών (1,2).

Η γαστρεκτομή ήταν η θεραπεία εκλογής για τα MALT λεμφώματα του στομάχου που διαγιγνώσκονταν σε πρώιμο στάδιο (I και II) και επιπλέον πρόσφερε καλύτερη σταδιοποίηση. Όμως, η χειρουργική αντιμετώπιση, όχι μόνο δεν είναι θεραπεία 1^{ης} γραμμής, αλλά ούτε και 2^{ης} γραμμής στη σημερινή εποχή (1-4). Η ριζική γαστρεκτομή (υφολική ή ολική) έχει παραχωρήσει τη θέση της για την σταδιοποίηση των MALT λεμφωμάτων του στομάχου στις σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους και για την αντιμετώπιση τους στη θεραπεία εκρίζωσης του H. Pylori, την ακτινοθεραπεία

και τη χημειοθεραπεία (1-4). Παρ' όλο που ο ιδανικός αλγόριθμος για την αντιμετώπιση των MALT λεμφωμάτων του στομάχου δεν έχει διαμορφωθεί οριστικά, η χειρουργική αντιμετώπιση δεν περιλαμβάνεται πλέον σε κανένα αλγόριθμο.

Οι ενδείξεις για ριζική γαστρεκτομή είναι, όταν (3,5-9): 1) ο ασθενής είναι απρόθυμος ή δεν είναι δυνατή η στενή και συστηματική παρακολούθηση του ασθενούς επί μακρό, η οποία είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την εφαρμογή των συντηρητικών θεραπειών, 2) σπάνια, παραμένει υπολειπόμενη και εντοπισμένη νόσος στο στόμαχο παρά τη διαδοχική αντιμετώπιση του ασθενούς με ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία επιπλέον της θεραπείας εκρίζωσης του H. Pylori, 3) πρέπει να αντιμετωπισθούν οι επιπλοκές της νόσου, δηλαδή: αιμορραγία, διάτρηση και απόφραξη. Οι επιπλοκές αυτές είναι σπάνιες και παρουσιάζονται σε πολύ μικρό-

τερη συχνότητα από ότι πιστεύονταν στο παρελθόν, 4) σε επιλεγμένες περιπτώσεις που δεν είναι δυνατή η εφαρμογή των συντηρητικών θεραπειών.

Κάποια κέντρα εξακολουθούν να υποστηρίζουν και να εφαρμόζουν τη χειρουργική αντιμετώπιση ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής. Τα επιχειρήματά τους όπως τεκμηριώνονται από μελέτες είναι (10-12): 1) η ριζική γαστρεκτομή είναι θεραπευτική στα στάδια I και II, 2) η ακριβής σταδιοποίηση T, N και προσδιορισμός του grading είναι εφικτά μόνο στο χειρουργικό παρασκεύασμα, 3) είναι αμφίβολη η αποτελεσματικότητα της θεραπείας εκρίζωσης του H. Pylori όταν το λέμφωμα έχει μεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες, 4) η θνησιμότητα και η νοσηρότητα της χειρουργικής θεραπείας δεν πρέπει να είναι δικαιολογία για την αντικατάσταση της από τις συντηρητικές θεραπείες, διότι μελέτες παρουσιάζουν τα ίδια ποσοστά και για αυτές και 5) η ανεπαρκής σταδιοποίηση βασιζόμενη στις βιοψίες και στις απεικονιστικές μεθόδους δεν επιτρέπει τη σωστή σύγκριση της χειρουργικής θεραπείας με τις συντηρητικές.

Ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής, στις περιπτώσεις που αποτύχει η θεραπεία εκρίζωσης του H. Pylori ή που αυτό εκριζώθηκε αλλά το λέμφωμα δεν υποχώρησε, η αποτελεσματικότητα της ριζικής γαστρεκτομής είναι ίδια με της ακτινοθεραπείας με ή χωρίς την προσθήκη χημειοθεραπείας (13). Οι παράμετροι της αποτελεσματικότητας της συντηρητικής και της χειρουργικής θεραπείας, όπως η επιβίωση, το διάστημα ελεύθερο νόσου, η ύφεση του λεμφώματος, ο αριθμός των τοπικών και απομακρυσμένων υποτροπών και η υποτροπή στο στόμαχο είναι στατιστικά ίδιες για τα στάδια IE και IIE.

Αν και όταν επιλεχτεί η χειρουργική αντιμετώπιση ενός MALT λεμφώματος στομάχου, η γαστρεκτομή πρέπει να είναι ογκολογικά ριζική διότι στην αντίθετη περίπτωση η πρόγνωση είναι πολύ χειρότερη σε σχέση με τη συντηρητική θεραπεία (5). Ένα πρόβλημα που φαίνεται ότι δεν μπορεί να λύσει η γαστρεκτομή ακόμα και όταν πρόκειται για ολική ή τα εγχειρητικά όρια είναι ελεύθερα νόσου και επαρκή, είναι αυτό της τοπικής υποτροπής. Το πρόβλημα της τοπικής υποτροπής οφείλεται στο γεγονός ότι η νόσος είναι πολυεστιακή (5).

Από τη στιγμή που η αποτελεσματικότητα των συντηρητικών θεραπειών έχει τεκμηριωθεί ανεξαρτήτως σταδίου ή grade του MALT λεμφώματος (7,14,15), οι λόγοι για την στροφή προς αυτές και αντίστοιχα την εγκατάλειψη της χειρουργικής θεραπείας είναι (3,5,9,16,17): α) η αποφυγή των πιθανών διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών, αν και τα ποσοστά

των χειρουργικών επιπλοκών είναι πολύ χαμηλά σε κέντρα με εμπειρία. β) η ποιότητα ζωής είναι σαφέστατα καλύτερη με τη διατήρηση του στομάχου, γ) το πρόβλημα της υποτροπής στο στόμαχο παραμένει και μετά τη διενέργεια γαστρεκτομής λόγω της πολυεστιακής φύσης της νόσου, δ) η αλλαγή ανάλογα με τη θεραπευτική προσέγγιση που θα εφαρμοστεί της εντόπισης των υποτροπών. Έτσι, μετά από γαστρεκτομή, οι υποτροπές τείνουν να είναι απομακρυσμένες, ενώ αντίθετα μετά από συντηρητική θεραπεία οι υποτροπές είναι τοπικές, ε) η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκής της νόσου (αιμορραγία, διάτρηση, απόφραξη) κατά τη διάρκεια της συντηρητικής αντιμετώπισης του ασθενούς είναι πολύ χαμηλή για να δικαιολογηθεί μια χειρουργική επέμβαση θεραπεία εκλογής.

Όπως προαναφέρθηκε, απομένει να καθοριστεί ο ιδανικός αλγόριθμος για την αντιμετώπιση των MALT λεμφωμάτων του στομάχου και για το λόγο αυτό απαιτούνται προοπτικές με τυχαία κατανομή μελέτες και μετά-αναλύσεις, με μεγάλο αριθμό ασθενών (18). Η συγκριτική ανασκόπηση και ανάλυση των μελετών που υπάρχουν μέχρι σήμερα και η εξαγωγή συμπερασμάτων εμφανίζει προβλήματα που δημιουργούν σύγχυση. Επιπλέον, παραμένουν ερωτήματα χωρίς σαφή και ισχυρή απάντηση όσον αφορά την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών (18,19).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Wayne JD, et al. Tumors of the stomach, duodenum and small bowel. ACS Surgery, Principles and Practice. American College of Surgeons, 6th Edition, WebMD; 2007, Ch 50, pp 564-576.
- Jackson LN, et al. Gastrointestinal Lymphomas. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 6th edition, Saunders-Elsevier; 2007, Ch 81, pp 1199-1212.
- Cohen SM, Petryk M, Varma M, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. The Oncologist 2006; 11: 1100-1117.
- Koch P, Probst A, Berdel WE, et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: Data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). J Clin Oncol 2005; 23(28): 7050-7059.
- Medina-Franco H, Germes SS, Maldonado CL. Prognostic factors in primary gastric lymphoma. Ann Surg Oncol 2007; 14(8): 2239-2245.
- Spectre G, Libster D, Grisariu S, et al. Bleeding, obstruction and perforation in a series of patients with aggressive gastric lymphoma treated with primary chemotherapy. Ann Surg Oncol 2006; 13(11): 1372-1378.

7. Ferruci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol* 2006; 136: 521-538.
8. Wayne JD, Bell RH Jr. Limited Gastric resection. *Surg Clin North Am* 2005; 85(5): 1009-1020.
9. Yoon SS, Coit DG, Portlock CS, et al. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg* 2004; 240(1):28-37.
10. Caronna R, Cardi M, Martelli M, et al. Systemic radical gastrectomy and D2 lymphadenectomy in primary gastric B cell lymphoma: impact on diagnosis, classification and long term results. A prospective study. *J Chemother* 2004; 16 (Suppl 5): 26-29.
11. Kodera Y, Nakamura S, Yamamura Y, et al. Primary gastric B cell lymphoma: audit of 82 cases treated with surgery and classified according to the concept of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Surg*. 2000; 24(7): 857-862.
12. Bartlett DL, Karpeh MS Jr, Filippa DA, et al. Long-term follow-up after curative surgery for early gastric lymphoma. *Ann Surg*. 1996; 223(1):53-62.
13. Thieblemont C, Dumontet C, Bouafia F, et al. Outcome in relation to treatment modalities in 48 patients with localized gastric MALT lymphoma: A retrospective study of patients treated during 1976-2001. *Leukemia & Lymphoma* 2003; 44(2): 257-262.
14. Avilis A, Neri N, Nambo MJ, et al. Surgery and chemotherapy versus chemotherapy as treatment of high-grade MALT gastric lymphoma. *Med Oncol*. 2006;23(2):295-300.
15. Montalban C, Norman F. Treatment of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Helicobacter pylori eradication and beyond. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006; 6(3):361-371.
16. Hjerstad MJ, Hollender A, Warloe T, et al. Quality of life after total or partial gastrectomy for primary gastric lymphoma. *Acta Oncol* 2006; 45: 202-209.
17. Schmidt WP, Schmitz N, Sonnen R. Conservative management of gastric lymphoma: the treatment option of choice. *Leukemia & Lymphoma* 2004; 45(9):1847-1852.
18. Morgner A, Schmelz R, Thiede C, et al. Therapy of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13(26):3554-3566.
19. Bertoni F, Zucca E. State-of-the-Art therapeutics: Marginalzone lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(26):6415-6420.

