

Ελληνική Ιατρική

Τόμος 67 • Τεύχος 1-2
Ιανουάριος – Απρίλιος 2001

Περιεχόμενα

- | | | |
|---------------------------------|----|---|
| <i>Ενημερωτικά
άρθρα</i> | 17 | Νεότεροι καρκινικοί δείκτες στον καρκίνο του προστάτη
<i>Δ. Μπαλτογιάννης, Κ. Χαραλαμπίδης</i> |
| | 24 | Διαγνωστική προσπέλαση και αντιμετώπιση της χολολιθίασης
<i>Ν. Ελευθεριάδης, Α. Χατζητόλιος</i> |
| | 31 | Η θέση της χειρουργικής εκτομής των ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο
<i>Κ. Τσαλής</i> |
| | 42 | Μοριακοί μηχανισμοί ελέγχου της κυτταρικής απόπτωσης
<i>Δ. Μηλιαράς, Ε.-Ν. Νικολούση-Εμμανουήλ</i> |
| <i>Ερευνητικές
εργασίες</i> | 51 | Η σχέση του πολυμορφισμού του γονιδίου του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης I και του ισχαιμικού εγκεφαλικού εμφράκτου
<i>Α. Καραγιάννης, Κ. Μπαλάσκα, Α. Τοκαλάκη-Νικολαΐδου, Δ. Δημητριάδου, Α. Παπαγεωργίου, Μ. Σωτηρόπουλος, Τ. Βυζαντιάδης, Χ. Ζαμπουλής</i> |
| | 57 | Η επίδραση της ρύπανσης της ατμόσφαιρας στο αναπνευστικό σύστημα των λιγνιτωρύχων. Διαχρονική μελέτη
<i>Α. Σιγλετίδης, Ε. Δασκαλοπούλου, Ι. Τσιότσιος, Δ. Χλώρος, Χ. Ζερφεός, Ι. Ζιώμας, Κ. Μιχαηλίδης, Θ. Κωνσταντινίδης, Π. Παλλάδας, Ο. Μαυρίδης, Α. Σακκάς</i> |
| | 66 | Αιτιολογία υπεζωκοτικής συλλογής: αναδρομική μελέτη 324 περιπτώσεων
<i>Α. Ρούσσο, Δ. Πατσόπουλος, Κ. Πούγκο, Ε. Λαγογιάννη, Ε. Μπαλής, Ν. Φιλίππου</i> |
| | 71 | Συρρίγγια σχετιζόμενα με ειλεολήκυθο (μετά από ορθοκολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση)
<i>Β. Νάτσικας, Χ. Σέμογλου, Κ. Τρυγώνης, Ν. Νάτσικας, Β. Δαλαΐνας</i> |
| | 76 | Παράγοντες που συμβάλλουν στην επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με πολυκυστική νόσο των νεφρών τύπου ενηλίκων
<i>Ν. Σωτηρακόπουλος, Τ. Τσίτσιος, Θ.Κ. Κωνσταντινίδης, Ε. Καραγιάννη, Μ. Σταμπολίδου, Κ. Μαυροματίδης</i> |
| | 82 | Η χειρουργική αντιμετώπιση της τραυματικής ρήξης του δωδεκαδακτύλου
<i>Ι. Ευαγγέλου, Ι. Γκουλιμάρης, Δ. Μπότσιος, Κ. Τσαλής, Ε. Χριστοφορίδης, Ι. Βακάλης, Ι. Δαδούκης</i> |

*Ενδιαφέρουσες
περιπτώσεις*

- 86 **Περίπτωση οξείας ηπατίτιδας μετά από χορήγηση μιζολαστίνης και τριτοκουαλίνης**
Δ. Παπάζογλου, Ε. Μαλτέζος, Α. Παπάζογλου, Α. Παπαδόπουλος, Χ. Αντώνογλου, Ν. Γκότσης
- 90 **Μακρά επιβίωση ασθενούς με δυσγερίνωμα σταδίου ΙΙIC μετά από συνδυασμό κυτταρομειωτικής επέμβασης, ενδοπεριτοναϊκής υπερθερμικής έγχυσης οισπλατίνης και συστηματικής χημειοθεραπείας**
Κ. Χατζηγεωργίου, Χ. Ανδρεάδης, Γ. Ζαφειρίου, Ν. Χατζηγεωργίου

Ειδικό άρθρο

- 95 **Πληροφορία, γνώση και σοφία στην ιατρική**
Α.Κ. Παπαγιάννης

Helliniki Iatriki

Volume 67 • No 1-2
January – April 2001

Contents

- Brief Reviews*
- 17 **Newer tumor markers in prostate cancer**
Baltogiannis D, Haralambopoulos K.
- 24 **Diagnostic procedure and management of cholelithiasis**
Eleftheriadis N, Hadjitolios A.
- 31 **The role of surgical resection of liver metastases in colorectal carcinoma**
Tsalis K.
- 42 **Molecular regulatory mechanisms of apoptosis**
Miliaras D, Nikolousi-Emmanouil EN.
- Investigative papers*
- 51 **The relation between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and cerebral infarction**
Karagiannis A, Balaska K, Tokalaki-Nikolaidou L, Dimitriadou D, Papayoryiou A, Sotiropoulos M, Vizantiadis T, Zamboulis Ch.
- 57 **Environmental pollution impact on the respiratory system of lignite miners. A longitudinal study**
Sichletidis L, Daskalopoulou E, Tsiotsios I, Chloros D, Zerefos Ch, Ziomas I, Michailidis K, Constandinidis Th, Palladas P, Mavridis O, Saccas L.
- 66 **Etiology of pleural effusion: a retrospective study of 324 cases**
Roussos A, Patsopoulos D, Pugo K, Lagogianni I, Balis E, Philippou N.
- 71 **Ileal pouch-related fistula following rectocolectomy and ileoanal anastomosis**
Natsikas B, Semoglou Ch, Trygonis K, Natsikas N, Dalainas B.
- 76 **Factors contributing to aggravation of renal function in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease**
Sotirakopoulos N, Tsitsios T, Konstantinidis KT, Karagianni E, Stambolidou M, Mavromatidis K.
- 82 **Surgical treatment of traumatic duodenal rupture**
Evangelou I, Goulimaris I, Botsios D, Tsalis K, Christoforidis E, Vakalis I, Dadoukis I.

<i>Case reports</i>	86	Severe case of hepatitis after administration of mizolastine and tritoqualin <i>Papazoglou D, Maltezos E, Papazoglou L, Papadopoulos A, Antonoglou Ch, Gotsis N.</i>
	90	Long term survival of a patient with ovarian dysgerminoma stage IIIC, following combined cytoreduction, intraperitoneal hyperthermic perfusion with Cisplatin and adjuvant systemic chemotherapy (Case report). <i>Chatzigeorgiou K., Andreadis Ch., Zafiriou G., Chatzigeorgiou N.</i>
<i>Special article</i>	95	Information, knowledge and wisdom in medical education and practice <i>Papagiannis A.</i>

Νεότεροι καρκινικοί δείκτες στον καρκίνο του προστάτη

Δημήτριος Μπαλτογιάννης¹, Κωνσταντίνος Χαραλαμπόπουλος²

¹ Ουρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

² Εργ. Φυσιολογίας, Κλινική Μονάδα, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Περίληψη. Στο άρθρο αυτό γίνεται αναφορά στην εξέλιξη της εφαρμογής του «ειδικού» προστατικού αντιγόνου (PSA) ως καρκινικού δείκτη στον καρκίνο του προστάτη. Όπως αποδείχθηκε από μεταγενέστερες κλινικοεργαστηριακές έρευνες, η έννοια του «ειδικού» αυτού αντιγόνου σε ό,τι αφορά την απόλυτη «ειδικότητα» στην ογκολογική παθολογία του προστατικού αδένου εξελίχθηκε σε αρκετά σημεία που αναφέρονται στον «ειδικό» καρκινικό δείκτη. Για τους προαναφερθέντες λόγους μελετήθηκαν στη συνέχεια διάφορα παράγωγα του κλασικού προστατικού αντιγόνου όπως το PSA σχετικό με την ηλικία του ασθενούς, η πυκνότητα του PSA της μεταβατικής ζώνης του προστάτη (PSA density of

the transition zone). Επιπροσθέτως σε αυτό το άρθρο γίνεται αναφορά στη χρησιμότητα και την αξιοπιστία διαφόρων μοριακών μορφών του PSA, η εφαρμογή των οποίων δεν έχει εισαχθεί ακόμη στην καθημερινή κλινική πράξη ως εξετάσεων ρουτίνας. Πρόκειται για νεότερους μοριακούς δείκτες όπως η HK-2 (Human Kallikrein-2) και η διαφοροποιημένη μορφή του PSA (complexed PSA), οι οποίοι είναι βέβαιο ότι στο άμεσο μέλλον θα βοηθήσουν θετικά στην πρόωρη και έγκαιρη διάγνωση του προστατικού καρκίνου καθώς επίσης και στην στρατηγική που θα πρέπει να ακολουθηθεί για την χειρουργική αντιμετώπιση αυτού του αδένου. *Ελλην Ιατρ 2001, 67: 17 - 23.*

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το “ειδικό” προστατικό αντιγόνο (PSA) είναι, ως γνωστό, ένας ενδογενής αναστολέας μιας πρωτεΐνης πλάσματος και ανήκει στην κατηγορία των καλλικρεϊνών τύπου 3. Η χαμηλού μοριακού βάρους αυτή πρωτεΐνη (23000 Daltons), πρωτοανακαλύφθηκε στον ανθρώπινο προστατικό ιστό στις αρχές της δεκαετίας του '70¹. Έκτοτε, το PSA έχει γίνει αποδεκτό και καθιερώθηκε ως ο πλέον αξιόπιστος καρκινικός δείκτης για την πρόωρη διάγνωση του προστατικού καρκίνου. Είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο ότι το αδενοκαρκίνωμα του προστάτη είναι εδώ και αρκετά χρόνια το πιο συχνό νεόπλασμα στον άνδρα και σε ό,τι αφορά τα ποσοστά θνησιμότητας, η δεύτερη αιτία θανάτου νεοπλασματικής αιτιολογίας τόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής όσο και στην Ευρώπη^{1,2}. Η ευρύτατη χρησιμοποίηση του PSA στην κλινική

πράξη αλλά και για τον προληπτικό έλεγχο πληθυσμιακών ομάδων, των λεγόμενων “υψηλού κινδύνου”, οδήγησε σε μια απόλυτη αύξηση του ποσοστού ασθενών με καλά εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη (στάδιο T_{1a}-T_{1b}). Παράλληλα, εμφανίστηκαν στη διεθνή βιβλιογραφία άρθρα τα οποία αναφέρονταν σε μια θεαματική όσο και άκρως ενδιαφέρουσα μείωση των ποσοστών ασθενών που βρίσκονται ήδη σε προχωρημένο στάδιο της νόσου με ύπαρξη μεταστάσεων κατά τη διάγνωση (στάδιο T₃-T₄)². Ήδη από τις αρχές της νέας χιλιετίας η Αμερικανική Ουρολογική Εταιρεία AUA (American Urological Association) και η Αμερικανική Καρκινολογική Εταιρεία ACS (American Cancer Society) συνιστούν τον συστηματικό έλεγχο όλων των ανδρών μετά την ηλικία των 50 ετών, σύσταση με την οποία συμφωνούν και οι περισσότεροι ερευνητές επί του θέματος ενώ μερικοί, ίσως όχι αδικαιολόγητα, επαυξάνουν αυτό το σκεπτικό κα-

τεβάζοντας τον ηλικιακό πληθυσμιακό έλεγχο στα 48 χρόνια^{2,3}. Η διαγνωστική αυτή στρατηγική, βασιζόμενη στις αρχές του “screening”, επιτρέπει την έγκυρη και πρόωγη διάγνωση ενός μεγάλου αριθμού περιπτώσεων νεοπλασμάτων του προστάτη τα οποία δεν είναι δυνατόν να ανιχνευθούν ακόμη δακτυλικώς. Υπολογίζεται ότι κατά την διάρκεια του τελευταίου έτους του αιώνα που πέρασε (1999) πραγματοποιήθηκαν μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής πολλαπλές βιοψίες του προστάτη περίπου σε ένα εκατομμύριο άνδρες σύμφωνα με τις τιμές του PSA και/ή την δακτυλική εξέταση του οργάνου. Θεωρητικά και στην Ευρώπη πραγματοποιείται περίπου ο ίδιος αριθμός βιοψιών του προστάτη εάν υπολογίσει κανείς την ομοιότητα του ανδρικού πληθυσμού των κρατών της Ευρώπης με εκείνο των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής.

Σύμφωνα με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας επί του θέματος, ο μεγαλύτερος αριθμός των διαγνωσμένων περιπτώσεων αδενοκαρκινώματος του προστάτη αφορά ενδοπροστατικά νεοπλασμάτα ή υποκλινικές μορφές της νόσου, τα οποία εφόσον διαγνωσθούν εγκαίρως θεωρούνται στην πράξη ίασιμα⁴. Όμως έχει αποδειχθεί ότι το 75% των πολλαπλών βιοψιών του προστάτη αδένου που πραγματοποιούνται σε ασθενείς με τις λεγόμενες “μέσες τιμές” PSA (μεταξύ του 4 και του 10 ng/ml), δεν αποδεικνύουν κάποια κακοήθεια του οργάνου²⁻⁴. Στο δεδομένο αυτό εάν προστεθεί και το αρκετά υψηλό ποσοστό των ψευδώς θετικών περιπτώσεων ασθενών με παθολογικές τιμές του PSA, γίνεται εύκολα κατανοητό ότι για τον έλεγχο της νοσηρότητας της πάθησης, εφόσον οι διαγνωστικοί χειρισμοί αρχίζουν και κατά κύριο λόγο καταλήγουν σχεδόν αποκλειστικά στο PSA, τα ποσά που θα πρέπει να δαπανηθούν είναι πολύ υψηλά για το σύστημα κοινωνικής ασφάλισης της κάθε χώρας.

Κατά την τελευταία δεκαετία (1990-2000) έγιναν πολλές ερευνητικές προσπάθειες σε κλινικοεργαστηριακό επίπεδο τόσο για τη βελτίωση όσο και για την καλύτερη χρησιμοποίηση του PSA ως ειδικού καρκινικού δείκτη στα νεοπλάσματα του προστάτη. Όλες αυτές οι προσπάθειες έγιναν σε επίπεδο βασικής έρευνας για την ανεύρεση νέων καρκινικών δεικτών οι οποίοι θα βελτιώσουν κατά πολύ την έγκαιρη διάγνωση της πάθησης όσο και ορθολογικότερη χρησιμοποίηση του PSA σε ό,τι αφορά το πόσο και σε ποιον ασθενή θα πρέπει να ζητείται από το εργαστήριο η μέχρι πολύ πρόσφατα “ειδική” αυτή εξέταση^{4,5}. Οι νεότερες αυτές εργαστηριακές μέθοδοι έχουν ως στόχο τη βελτίωση της “ευαισθη-

σίας” του PSA ούτως ώστε να γίνει περισσότερο “ειδικό” και με τον τρόπο αυτό να μειωθεί ο αριθμός των πολλαπλών βιοψιών του προστάτη σε ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία του αδένου. Οι μέθοδοι αυτές είναι: 1) η πυκνότητα του ελεύθερου PSA σε σχέση με τις διαστάσεις του οργάνου (οι σχέσεις μεταξύ του PSA και των διαστάσεων του αδένου μετρώνται με διορθικό U/S), 2) η μέτρηση της πυκνότητας του PSA της λεγόμενης “μεταβατικής” ζώνης του προστάτη (σχέση μεταξύ του PSA και των διαστάσεων της μεταβατικής ζώνης, περιοχής όπου παράγεται κατά κύριο λόγο το ειδικό προστατικό αντιγόνο στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη), 3) η ταχύτητα του PSA (PSA velocity): πρόκειται για την εξέλιξη (evolution) του PSA σε σχέση με τον χρόνο, 4) η προσαρμογή του PSA σε σχέση με την ηλικία των ασθενών (η ταυτοποίηση των τιμών του PSA ανάλογα με την ηλικία) και 5) οι εκατοστιαίες τιμές του ελεύθερου PSA (free PSA). Τελευταία βελτιώνονται σε διάφορα ερευνητικά πρωτοκόλλα χωρίς να έχουν ενταχθεί ακόμη στην καθημερινή κλινική πράξη η διαγνωστική αξία ως καρκινικού δείκτη η ανθρώπινη καλλιкреΐνη (HK-2) καθώς και το “σύνθετο” PSA.

Σε αυτό το ενημερωτικό άρθρο γίνεται προσπάθεια καθορισμού της συμβολής αλλά και των οριακών δυνατοτήτων αυτών των νέων καρκινικών δεικτών, καθενός ξεχωριστά για την πρόωγη και έγκαιρη διάγνωση του προστατικού καρκίνου.

2. ΟΙ ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΕΣ ΤΙΜΕΣ ΤΟΥ ΕΛΕΥΘΕΡΟΥ PSA

Είναι γνωστό από τεκμηριωμένες ερευνητικές μελέτες ότι το PSA υπάρχει τόσο στον ορό όσο και στο προστατικό υγρό σε διάφορες μοριακές μορφές, ελεύθερο (free PSA) ή δεσμευμένο (complex PSA). Η μεγαλύτερη ποσότητα του περιφερειακού PSA είναι δεσμευμένο με μια χυμοθρυψίνη την α-1-αντι-χυμοθρυψίνη (α-1-anti-chymotrypsin {ACT}) χωρίς να υπάρχει δυνατότητα αποδέσμευσης. Ένα άλλο μικρότερο ποσοστό του περιφερειακού PSA είναι δεσμευμένο με την α-2-μακροσφαιρίνη (α-2-macroglobulin). Με τις υπάρχουσες δυνατότητες και τη σημερινή εργαστηριακή υποδομή υπολογίζεται το PSA συνολικά άλλοτε στην ολική του μορφή (total PSA) και άλλοτε στην ελεύθερη του μορφή (free PSA). Οι μετρήσεις αυτές δεν έχουν τη δυνατότητα να καταγράψουν και να υπολογίσουν σε απόλυτες τιμές την ποσότητα του PSA που είναι δεσμευμένη με την ACT. Τα διάφορα τεστ τα οποία χρησιμο-

ποιούνται σήμερα ως εξετάσεις ρουτίνας μετρούν και δίδουν ως αποτέλεσμα τις τιμές του ελεύθερου PSA πλάσματος. Οι τιμές αυτές, έχει αποδειχθεί, ότι αντιπροσωπεύουν το 5-50% του πραγματικού υπάρχοντος PSA του οργανισμού^{6,7}.

Οι περισσότερες μελέτες του PSA έχουν αποδείξει ότι στις περιπτώσεις καρκίνου του προστάτη, τα ποσοστά του ελεύθερου προστατικού αντιγόνου (free PSA) είναι χαμηλά⁸ (Πίν. 1). Μέχρι σήμερα δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως ο ακριβής μηχανισμός αυτής της μείωσης των ποσοστιαίων τιμών του ελεύθερου PSA στην νεοπλασματική παθολογία του προστατικού αδένου. Οι περισσότεροι ερευνητές επί του θέματος συμφωνούν απόλυτα στο γεγονός ότι για τις λεγόμενες “ενδιάμεσες” τιμές του PSA δηλαδή αυτές μεταξύ των 4 και 10 ng/ml η χρησιμοποίηση της μέτρησης των ποσοστιαίων τιμών του ελεύθερου PSA επιτρέπει την περαιτέρω αξιοπιστία του PSA χωρίς να επηρεάζει την ευαισθησία του.

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από διάφορες κλινικοεργαστηριακές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν την τελευταία 5ετία και αναφέρονται στη συμβολή των ποσοστιαίων τιμών του PSA σε ό,τι αφορά την πρόμνη και έγκαιρη διάγνωση του προστατικού καρκίνου^{9,10}.

Έχει αποδειχθεί ότι χρησιμοποιώντας στην καθημερινή κλινική πράξη τις μετρήσεις των ποσοστιαίων τιμών του ελεύθερου PSA, εκτός από την πρόμνη διάγνωση του 90% του προστατικού καρκίνου, ο

αριθμός των πολλαπλών βιοψιών του προστάτη θα μπορούσε να μειωθεί σημαντικά σε ποσοστά που κυμαίνονται από 20-40% των περιπτώσεων^{3,5,6}.

Όμως παρά τα προαναφερθέντα, εξακολουθούν να υπάρχουν διάφορα προβλήματα. Από πρόσφατες έρευνες έχει σαφώς τεκμηριωθεί ότι οι ποσοστιαίες τιμές του ελεύθερου PSA εμφανίζονται αυξημένες ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και ανάλογα με τις διαστάσεις του οργάνου^{11,12}. Τα διάφορα τεστ που εφαρμόζονται για την «οριοθέτηση» των πραγματικών τιμών του PSA μεταξύ της καλοήθους υπερπλασίας και του καρκίνου του προστάτη, διαφοροποιούνται μεταξύ των κατά πολύ δίδοντας αποτελέσματα και τιμές οι οποίες θα πρέπει να κωδικοποιηθούν πολύ προσεκτικά και στην μεθοδολογία αυτή επικεντρώνονται μελλοντικά όλες οι προσπάθειες.

Έχουν ήδη καταγραφεί διάφοροι άκρως ενδιαφέροντες παράγοντες οι οποίοι πρέπει να ληφθούν υπόψη προκειμένου να αποδοθεί σωστά, η πραγματική αξία του ελεύθερου PSA. Οι διάφοροι παράγοντες οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν τις απαντήσεις των πραγματικών τιμών του PSA αναφέρονται στον πίνακα 2.

Όπως είναι καλά αποδεδειγμένο από την κλινική πράξη, ιδιαίτερης διαγνωστικής αξίας έχουν αποδειχθεί τα δεδομένα των τιμών του ολικού PSA. Η χρησιμοποίηση του ελεύθερου PSA εκτός των επιπέδων μεταξύ του 4 και 10 ng/ml του ολικού PSA δεν αποτελούσε ιδιαίτερο αντικείμενο έρευνας. Σχετικά

Πίνακας. 1. Σύγκριση των διαφόρων test του ελεύθερου PSA στη διάγνωση του προστατικού καρκίνου

Μελέτη (έτος)	Μέθοδος	PSA ολικό (ng/ml)	Αριθμός ασθενών	PSA ελεύθερο (%)	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα
Luderer 1995	A	4-10	25/32	< 25 < 20	100 88	91 50
Catalona 1995	B	4-10	63/50 26/48	< 20 < 23	90 90	38 31
Bangma 1995	Γ	4-10	33/107	< 28	91	19
Chen 1996	A	2,5-20	165/263	< 25 < 23	95 90	26 32
Prestigiacomo 1996	Δ	4-10	20/28	< 14 < 15	95 95	64 56
Elgamal 1996	E	3-15	37/48 32/48	< 18 < 18	95 78	40 40
Van Cangh 1996	Δ	2-30 2-10	154/266 90/205	< 25 < 25	90 90	38 38
Catalona 1997	Δ	2,6-4	52/232	< 26	90	24
Djavan 1998	Γ	4-10	217/342	< 31	90	47
Parting 1996	B	4-10	139/78	< 20	95	29

A = Immunocorp. Science (Montreal, Canada), PSA ελεύθερο και test TOSOH για το ολικό PSA (Tokyo Japan), B = Hybritech (San Diego Calif.), Γ = Wallac (Oy, Finland), Δ = Hybritech (San Diego Calif.) test Tandem, E = Centocor (Malvern, Pa)

Πίνακας 2. Οι διάφοροι παράγοντες οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν τις απαντήσεις των πραγματικών τιμών του PSA.

1. Εργαστηριακές συνθήκες αποθήκευσης υλικού
2. Θερμοκρασία ορού
3. Προηγηθείσα εκσπερμάτιση
4. Δακτυλική εξέταση του οργάνου
5. Ενδοσκοπικοί χειρισμοί
6. Χρησιμοποιούμενη μέθοδος – test
7. Φυσιολογικές τιμές του εκάστοτε εργαστηρίου

με τη περιοχή διακύμανσης των τιμών μεταξύ του 2 και 4 ng/ml, δυο ερευνητικές εργασίες απέδειξαν την χρησιμότητα του ελεύθερου PSA στον διαχωρισμό του ορίου μεταξύ της καλοήθους υπερπλασίας και του καρκίνου του προστάτη. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων των τιμών του ελεύθερου PSA που κυμαίνονται μεταξύ των <4 ng/ml και >10 ng/ml χρήζει ιδιαίτερης προσοχής¹³⁻¹⁵.

3. Η ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ PSA ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ

Είναι γνωστό εδώ και αρκετά χρόνια ότι το όριο των 4 ng/ml που αντιπροσωπεύει το maximum της φυσιολογικής τιμής του PSA, δεν ισχύει για όλες τις ηλικίες ασθενών. Για παράδειγμα τιμές του PSA στο 4 ng/ml σε επαναλαμβανόμενες διαδοχικές εξετάσεις αίματος απόμων ηλικίας 55 ετών δεν είναι καθόλου φυσιολογικές^{16,17}.

Από μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε αρκετές χιλιάδες ασθενών, έχει αποδειχθεί με καλά τεκμηριωμένα στοιχεία ότι για ηλικίες ασθενών μεταξύ των 40 και 49 ετών, η φυσιολογική τιμή του PSA είναι 2,5 ng/ml από 50 έως 59 έτη, 3,5 ng/ml, από 60 έως 69 έτη, 4,5 ng/ml και από 70 έως 79 έτη, 6,5 ng/ml¹⁶⁻¹⁸. Η αναθεώρηση του εύρους των φυσιολογικών τιμών του PSA ανάλογα με την ηλικία των ασθενών αποκτά όπως γίνεται κατανοητό, μεγάλη πρακτική σημασία, διότι ο πρωταρχικός σκοπός της κλινικής εφαρμογής των ελέγχων με αυτόν τον καρκινικό δείκτη είναι η πρόωμη διάγνωση του εντοπισμένου προστατικού καρκίνου σε άτομα μη προχωρημένης ηλικίας τα οποία να μπορούν να θεραπευθούν εάν αντιμετωπισθούν με ριζική χειρουργική επέμβαση. Έτσι έχει εγκαταλειφθεί η ριζική προστατεκτομή με συνδοό λεμφαδενικό καθαρισμό σε ασθενείς άνω των 70 ετών στους οποίους έχει διαγνωσθεί καρκίνος του προστάτη σταδίου T₁. Ο λόγος για την εφαρμογή αυτής της στρατηγικής είναι ότι εκτός από το ερωτηματικό που υφίσταται σχετικά με το εάν θα αντεπεξέλθει στη βαρύτητα της ριζικής χειρουργικής

επέμβασης ένα άτομο ηλικίας άνω των 70 ετών [άτομο με βεβαρημένο ιστορικό: έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιοαγγειακά προβλήματα, χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), κ.λ.π.], υπάρχει επί πλέον το μεγάλο ερωτηματικό της 10ετους μετεγχειρητικής επιβίωσης τουλάχιστον ως αποδεκτού μακροχρόνιου μετεγχειρητικού στόχου ή ακόμη και η ύπαρξη οστικών μεταστάσεων. Όπως έχει αποδειχθεί από αρκετές κλινικοεργαστηριακές και παθολογοανατομικές μελέτες στατιστικώς η επιβίωση τους είναι πολύ μικρότερη των 10 ετών μετά την ηλικία των 70 ετών οφειλόμενη σε άλλα διάφορα παθολογικά αίτια και η ριζική χειρουργική επέμβαση για καρκίνο του προστάτη δεν θα απέφερε κάτι το ουσιαστικό επί πλέον αναφορικά με την μετεγχειρητική επιβίωση των. Αντιθέτως έχει εκδηλωθεί δικαιολογημένα ένα έντονο ενδιαφέρον σχετικά με την έγκαιρη και πρόωμη διάγνωση του καρκίνου σε άτομα νεαρής ηλικίας ούτως ώστε μετά την καλά τεκμηριωμένη διάγνωση να τους προταθεί η ριζική προστατεκτομή η οποία είναι βέβαιο ότι θα επιμηκύνει την επιβίωση τους σημαντικά^{17,18}.

4. Η ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ PSA ΣΤΗ ΜΕΤΑΒΑΤΙΚΗ ΖΩΝΗ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Η κατά το παρελθόν χρησιμοποιηθείσα πολύ συχνά στην κλινική πράξη πυκνότητα του PSA (PSA density) σε σχέση με τον συνολικό όγκο του προστάτη, (κλάσμα του PSA σχετικό με τις διαστάσεις του οργάνου μετροημένες με διορθικό U/S) σήμερα έχει εγκαταλειφθεί λόγω του ότι η σχέση αυτή απεδείχθη ανεπαρκής συχνά με αντικρουόμενα αποτελέσματα ιδιαίτερα όταν οι τιμές πλάσματος του PSA κυμαίνονταν μεταξύ των 4 και 10 ng/ml¹⁶.

Από νεότερες κλινικοεργαστηριακές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η μεγαλύτερη ποσότητα του PSA πλάσματος προέρχεται από μια ειδική περιοχή του προστάτη, τη λεγόμενη “μεταβατική” ζώνη του οργάνου. Όπως είναι γνωστό ο προστατικός αδένας χωρίζεται σε δύο μεγάλα τμήματα: την κεντρική περιοχή ή μεταβατική ζώνη όπου εμφανίζεται κυρίως η καλοήθης υπερπλασία του οργάνου και από μια “περιφερική” ζώνη όπου εμφανίζεται το μεγαλύτερο ποσοστό του προστατικού καρκίνου. Στις περιπτώσεις καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη η μεγαλύτερη ποσότητα του PSA πλάσματος παράγεται από τη υπερπλαστική αυτή περιοχή του αδένου και κυκλοφορεί στο αίμα¹⁹.

Η μέθοδος αυτή βασίζεται κατά κύριο λόγο

στις μετρήσεις του PSA πλάσματος σε σχέση με το λειτουργικό μέγεθος αυτής της μεταβατικής περιοχής του οργάνου η οποία είναι δυνατόν να μετρηθεί εύκολα με το διορθικό U/S. Από πρόσφατες κλινικοεργαστηριακές έρευνες έχει τεκμηριωθεί καλά ότι σε ασθενείς με τιμές PSA πλάσματος κάτω των 10 ng/ml η χρησιμοποίηση της πυκνότητας του PSA σχετικά με την “μεταβατική” ζώνη του προστάτη βοήθησε στην ανακάλυψη μεγάλου αριθμού περιπτώσεων προστατικών νεοπλασμάτων παρά τη θεαματική μείωση του ποσοστού των πολλαπλών βιοψιών οι οποίες δεν πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς στους οποίους είχε τεθεί η διάγνωση της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη¹⁸⁻²². Είναι σημαντικής κλινικής σημασίας και πρέπει να υπογραμμισθεί η παρατήρηση ότι με εργαστηριακές τιμές κάτω των 0,25 ng/ml/cm³ οι πιθανότητες να εντοπισθεί ένας καρκίνος του προστάτη είναι μικρότερες του 5%. Στην πράξη η παρατήρηση αυτή σημαίνει ότι αποφεύγεται ένα σημαντικό μεγάλο ποσοστό της τάξης του 45% ανώφελων πολλαπλών βιοψιών του προστάτη αδένου οι οποίες θα είχαν ούτως ή άλλως πραγματοποιηθεί εάν βασιζόταν κανείς αποκλειστικά και μόνο στις τιμές του PSA πλάσματος προκειμένου να θέσει τη διαφορική διάγνωση μεταξύ καλοήθους υπερπλασίας και καρκίνου του προστάτη¹⁹⁻²².

Οι πολλαπλές βιοψίες του προστάτη πρέπει να γίνονται απαραίτητως όταν οι εργαστηριακές τιμές είναι πάνω από τις τιμές αναφοράς. Η συγκεκριμένη μέθοδος μέτρησης της πυκνότητας του PSA σε σχέση με τη “μεταβατική” ζώνη του οργάνου βρίσκεται σήμερα στο επίκεντρο της ερευνητικής δραστηριότητας για τη διασταύρωση των αποτελεσμάτων από διάφορα κλινικοεργαστηριακά πρωτοκόλλα μελέτης του συγκεκριμένου θέματος. Εφόσον ο προστατικός αδένας είναι μικρών διαστάσεων και οι τιμές του PSA κυμαίνονται μεταξύ των 4 και 10 ng/ml, η συμπληρωματική χρησιμοποίηση των ποσοστιαίων τιμών του ελεύθερου PSA, απλή εξέταση για την οποία δεν χρειάζεται παρά μια μόνο αιμοληψία, μπορεί να αποδειχθεί πολύ χρήσιμη. Αντιθέτως η θέση της μέτρησης της πυκνότητας του PSA που αντιστοιχεί στη μεταβατική ζώνη του προστάτη είναι μικρότερης διαγνωστικής αξίας στις περιπτώσεις εκείνες που ο ασθενής έχει συνολικά διαστάσεις του προστάτη αδένου κάτω των 30 cm³ (22).

5. Η ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΚΑΛΛΙΚΡΕΪΝΗ-2 (HK-2)

Πρόκειται για ένα νεότερο προστατικό καρκινικό δείκτη. Η ανθρώπινη αδενική καλλικρεΐνη τύπου 2

(Human Glandular Kallikrein-2) η οποία βρίσκεται ακόμη υπό μελέτη, είναι μια πρωτεΐνη χαμηλού μοριακού βάρους τύπου 2, σε αντίθεση με εκείνη του PSA η οποία είναι μια διαφορετική ανθρώπινη καλλικρεΐνη τύπου 3. Η πλήρης μοριακή αλυσίδα των γονιδίων της HK-2 παρουσιάζει μια ομογένεια σε ποσοστό που ανέρχεται περίπου στο 80% της μοριακής αλυσίδας του γονιδίου του PSA²³.

Όπως διαφαίνεται από την τρέχουσα έρευνα, η HK-2 όπως και το PSA είναι ειδικές μοριακές δομές του προστάτη αδένου αλλά δεν αφορούν αποκλειστικά πρωτεΐνες που έχουν σχέση με τον προστατικό καρκίνο. Όπως για το PSA, έτσι και για την HK-2, φαίνεται ότι θα υπάρξει μια λεγόμενη “γκρίζα” περιοχή μεταξύ των τιμών της που θα αφορούν οριακά αφενός την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη και αφετέρου τη νεοπλασματική νόσο του οργάνου.

Προς το παρόν από τα διαθέσιμα κλινικοεργαστηριακά αποτελέσματα των διαφόρων ερευνητικών πρωτοκόλλων δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν συγκεκριμένα αποτελέσματα και εργαστηριακές διαγνωστικές σταθερές ούτως ώστε να εισαχθεί η HK-2 στην καθημερινή κλινική πράξη. Φαίνεται όμως ότι αυτός ο πιο ειδικός προστατικός καρκινικός δείκτης θα παίξει σημαντικό ρόλο μελλοντικά στην προστατική ογκολογία^{22,23}.

6. ΤΟ ΣΥΝΘΕΤΟ PSA (COMPLEXED PSA)

Πρόκειται σχεδόν για μια αντιγραφή του ελεύθερου PSA. Είναι γνωστό από αρκετές ερευνητικές μελέτες ότι η ποσότητα του σύνθετου PSA συνδεδεμένου με την α-1-αντι-χυμοθρυνίνη (ACT), ανευρίσκεται σε υψηλότερες τιμές στα εργαστηριακά τεστ ασθενών με καρκίνο του προστάτη. Η ερμηνεία αυτών των υπαρκτών εργαστηριακών δεδομένων βρίσκεται ακόμη σε καθαρά θεωρητικό επίπεδο. Μόλις πρόσφατα, οι ερευνητές κατόρθωσαν να μετρήσουν ανεξάρτητα τα ποσοστά του PSA που βρίσκεται συνδεδεμένο με την ACT. Από πολύ πρόσφατες δημοσιευμένες μελέτες, έχει αποδειχθεί ότι σε επίπεδα ευαισθησίας όμοια με εκείνα του ολικού PSA, το σύνθετο PSA επιτρέπει την αποφυγή περίπου του 25% των ανώφελων πολλαπλών βιοψιών του προστάτη αδένου (συγκριτικά δημοσιευμένα στοιχεία σε σχέση με τις τιμές του ελεύθερου PSA)²³. Όμως για ακόμη μια φορά, δεδομένου ότι η ερευνητική δραστηριότητα βρίσκεται σε πλήρη εξέλιξη, θα φανεί μελλοντικά κατά πόσο αυτός ο ειδικός μοριακός τύπος του PSA θα μπορέσει να προσφέρει θετικά και να χρησιμοποιηθεί ως νέος καρκινικός δείκτης²⁴.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όλες οι στατιστικές μελέτες, συγκλίνουν στο ότι η συχνότητα του προστατικού καρκίνου κατά την τελευταία 15ετία, βρίσκεται σε σαφή ανοδική πορεία. Η διαπίστωση αυτή είναι πλέον καλά τεκμηριωμένη και οφείλεται στη συμβολή της “δυναμικής” χρήσης εκ μέρους των Ουρολόγων του PSA ως προστατικού καρκινικού δείκτη.

Οι αναδρομικές συγκριτικές μελέτες των κλινικοεργαστηριακών αποτελεσμάτων συμφωνούν στο ότι από την ευρύτερη χρήση του PSA ο προστατικός καρκίνος είναι δυνατόν να εντοπισθεί έγκαιρα και σε πολύ πρώιμο στάδιο. Το ειδικό προστατικό αντιγόνο, αναμφίβολα μέχρι σήμερα ο καλύτερος καρκινικός δείκτης στην προστατική ογκολογία, έγινε αντικείμενο περαιτέρω εργαστηριακής έρευνας και η μεθοδολογία χρήσης του άλλαξε αρκετές φορές κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας (1990-2000). Οι συνεχείς προτάσεις εναλλακτικών χρήσεων των διαφόρων μοριακών δομών του PSA ερμηνεύονται ως η μη ακόμη ανακάλυψη της ιδανικής μορφής του PSA που θα μπορούσε να είναι ο τέλειος προστατικός καρκινικός δείκτης.

Η περαιτέρω έρευνα η οποία επικεντρώνεται στη μελέτη των επιμέρους παραγόντων του PSA έχει ως στόχο την καλύτερη διαφοροποίηση των ορίων μεταξύ της καλοήθους και της κακοήθους παθολογίας του προστάτη αδένου, μεταξύ των λεγόμενων “ενδιάμεσων” τιμών του PSA, δηλαδή μεταξύ του 4 και 10ng/ml, ούτως ώστε να μειωθεί σημαντικά ο αριθμός των ανώφελων πολλαπλών βιοψιών του οργάνου.

Θεωρείται πλέον ως δεδομένο ότι οι διαγνωστικές δυνατότητες στην ογκολογία του προστάτη θα αυξηθούν περαιτέρω διότι εκτός από τη μέχρι σήμερα κλινική εφαρμογή του PSA, θα εισαχθούν, ως τεστ ρουτίνας, εξετάσεις όπως της HK-2 ή του σύνθετου PSA, η μελέτη των οποίων βρίσκεται ακόμη σε κλινικοεργαστηριακό ερευνητικό στάδιο.

Τα αποτελέσματα τα οποία θα εξαχθούν από μελλοντικές προοπτικές μελέτες θα αποδείξουν κατά πόσο αυτοί οι νεότεροι προστατικοί καρκινικοί δείκτες θα καταλάβουν μια θέση στη διαγνωστική φαρμάκων των Ουρολόγων σχετικά με την έγκαιρη και πρώιμη διάγνωση του εντοπισμένου προστατικού καρκίνου.

ABSTRACT

Baltogiannis D, Haralambopoulos K. Newer tumor markers in prostate cancer. Hell J Urol 2001, 67, 17-23

This review article illustrates the evolution in the clinical use of the prostate specific antigen (PSA) as a prostate tumor marker. Because PSA lacks specificity, several new PSA parameters have been investigated in several clinical and laborative research protocols, such as the age-referenced PSA and the PSA density of the transition prostatic zone. Herein is presented also the molecular forms of PSA and the complexed PSA as well as new tumor markers which could be of interest in the future such as the Human kallikrein-2 (HK-2).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1996, 46: 5-27.
2. Zlotta AR, Schulman AA. Prostate cancer. In: Shah J ed. Urology highlights 1998-1999. Health Press, 1999: 23-35.
3. Zlotta AR, Schulman CC. Etiology and diagnosis of prostate cancer: what's new? A review. Eur Urol 1998 33: 351-58.
4. Brawer MK. Prostate-specific antigen: Critical issues. Urology 1994, 44: 9-17.
5. Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. J Urol 1998, 159: 5-12.
6. Chen YT, Luderer AA, Thiel RP, Carlson G, Cuny CL, Soriano TF. Using proportions of free to total prostate specific antigen, age, and total prostate-specific antigen to predict the probability of prostate cancer. Urology 1996, 47: 518-24.
7. Luderer AA, Chen YT, Soriano TF. Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. Urology 1995, 46: 187-94.
8. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA 1995, 274: 1214-20.
9. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schroder FH. The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part II: Retrospective analysis of free/total prostate-specific analysis ratio, age-specific reference ranges, and PSA density. Urology 1995, 46: 779-84.
10. Prestigiacomo AF, Lilja H, Pettersson K, Wolfert RL, Stamey TA. A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: the best-case scenario. J Urol 1996, 156: 350-4.
11. Elgamal AA, Cornillie FJ, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, McCabe R, Baert LV. Free-to-total prostate specific antigen ratio as a single test for detection of significant stage T1c prostate cancer. J Urol 1996, 156: 1042-9.
12. Van Cangh PJ, De Nayer P, De Vischer L. Free to total prostate-specific antigen (PSA) ratio improves the dis-

- crimination between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia (BPH) in the diagnostic gray zone of 1.8 to 10 ng/mL total PSA. *Urology* 1996, 48: 67-70.
13. *Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK.* Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997, 277: 1452-5.
 14. *Djavan B, Remzi M, Seitz C, Marberger M, Zlotta A, Hammerer P.* Serum-PSA, FITI PSA, PSAD, PSA-TZ and PSA velocity: early detection of prostate cancer in men with serum PSA levels of 2.5 to 4.0 ng/ml. *J Urol* 1999, 161: A355.
 15. *Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gansior GH, Chan DW.* Analysis of percent free prostate specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology* 1996, 48: 55-61.
 16. *Nixon RG, Brawer MK.* Enhancing the specificity of prostate specific antigen (PSA): an overview of PSA density, velocity and age-specific reference ranges. *Br J Urol* 1997, 79: 61-7.
 17. *Richardson TD, Oesterling JE.* Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997, 24: 339-51.
 18. *Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, Schulman CC.* Prostate specific antigen density of the transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction. *J Urol* 1997, 157: 1315-21.
 19. *Horninger W, Reissigl A, Klocker H.* Improvement of specificity in PSA-based screening by using PSA-transition zone density and percent free PSA in addition to total PSA levels. *Prostate* 1998, 37: 133-9.
 20. *Kurita Y, Ushiyama T, Suzuki K, Fujita K, Kawabe K.* PSA value adjusted for the transition zone volume in the diagnosis of prostate cancer. *Int J Urol* 1996, 3: 367-72.
 21. *Maeda H, Arai Y, Ishitoya S, Okubo K, Aoki Y, Okada T.* Prostate specific antigen adjusted for the transition zone volume as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1997, 158: 2193-6.
 22. *Djavan B, Zlotta AR, Byttemier G.* Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. *J Urol* 1998, 160: 411-9.
 23. *Finlay JA, Evans CL, Day JR.* Development of monoclonal antibodies specific for human glandular kallikrein (HK2): development of a dual antibody immunoassay for HK2 with negligible prostate-specific antigen cross-reactivity. *Urology* 1998, 5: 804-9.
 24. *Rittenhouse HG, Wolfert RL, Wang TJ.* Cross-reactivity of ten anti-prostate specific antigen monoclonal antibodies with human glandular kallikrein, editorial comment. *Urology* 1997, 50: 571-2.
- Αλληλογραφία:*
Δ. Μπαλτογιάννης
Ουρολογική Κλινική
Παν/μίου Ιωαννίνων
Λεωφόρος Πανεπιστημίου
45 110 Ιωάννινα
- Corresponding author:*
D. Baltogiannis
Department of Urology
Ioannina University School of Medicine
University Avenue
45 110 Ioannina,
Greece

Διαγνωστική προσπάθεια και αντιμετώπιση της χολολιθίασης

Νικόλαος Ελευθεριάδης, Απόστολος Χατζητόλιος

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η πλειονότητα των ασθενών (80%) με χολολιθίαση είναι ασυμπτωματικοί και δε χρειάζονται θεραπεία. Η λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή είναι η θεραπεία εκλογής σε συμπτωματικούς ασθενείς με λιθίαση της χοληδόχου κύστεως (ΧΚ), με συχνότητα επιπλοκών 2-10% και θνητότητα 0,2%. Τα δυσπεπτικά ενοχλήματα σε χολολιθιασικούς ασθενείς δεν αποτελούν ένδειξη για αντιμετώπιση της λιθίασης της ΧΚ. Οι ενδείξεις για φαρμακευτική θεραπεία των χολολίθων με χολικά οξέα σε συνδυασμό με εξωσωματική λιθοτριψία είναι περιορισμένες. Υπάρχουν δύο τακτικές στην αντιμετώπιση της οξείας χολοκυστίτιδας. χολοκυστεκτομή εν θερμώ (τις πρώτες 5-7 ημέρες από την έναρξη της νόσου) ή χολοκυστεκτομή σε δεύτερο χρόνο (εάν οξεία χολοκυστίτιδα χρονολογείται από μακρού, >5-7 ημέρες), χωρίς διαφορά όσον αφορά τη νοσηρότητα

και θνητότητα. Η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγο-παγκρεατογραφία (ERCP) και σφιγκτηροτομή είναι η θεραπεία εκλογής για τη λιθίαση του χοληδόχου πόρου, με νοσηρότητα 3% και θνητότητα 0,2%. Οι σημαντικότερες επιπλοκές είναι οξεία παγκρεατίτιδα, αιμορραγία και διάτρηση. Ενδείξεις για ERCP πριν από τη χολοκυστεκτομή είναι: οξεία χολαγγειίτιδα, βαριά οξεία παγκρεατίτιδα, παρατεινόμενος ίκτερος, ανεύρεση λίθων στον χοληδόχο πόρο σε υπερηχογράφημα άνω κοιλίας ή συνδυασμός διατεταμένων χολαγγείων και παθολογικών ηπατικών δοκιμασιών. Χολοκυστεκτομή μετά από ERCP και επιτυχή ενδοσκοπική αφαίρεση χολολίθων από τον χοληδόχο πόρο ενδείκνυται σε ασθενείς <50 ετών, ενώ σε ηλικιωμένους ασθενείς η μη χειρουργική τακτική αναμονής και παρακολούθησης είναι η ενδειγμένη. *Ελλην Ιατρ 2001, 67: 24 - 30.*

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χολολιθίαση αποτελεί σοβαρό πρόβλημα υγείας στο δυτικό κόσμο. Είναι συχνότερη στις γυναίκες, ενώ αυξάνει με την ηλικία, την παχυσαρκία, τη δίαιτα δυτικού τύπου και το οικογενειακό ιστορικό. Η συχνότητά της ποικίλλει φυλετικά και γεωγραφικά, με μεγαλύτερη στη Βόρεια Αμερική, Ευρώπη και Αυστραλία και μικρότερη στην Ινδία, Άπω Ανατολή και Αφρική. Στις Η.Π.Α. το 20% των ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών έχουν χολολιθίαση, ενώ εκτελούνται πάνω από 500000 χολοκυστεκτομές ετησίως¹⁻⁶. Στην Ελλάδα η συχνότητα φαίνεται να είναι μικρότερη. Έτσι σε παλαιότερη νεκροτομική Ελληνική μελέτη βρέθηκε ποσοστό χολολιθίασης περίπου 6%². Στην κλινική μας νοσηλεύονται περίπου 100 ασθενείς ετησίως, με συμπτωματική χολολιθίαση. Παραθέτουμε συνοπτικά τις σύγχρονες απόψεις και οδη-

γίες σχετικά με τη διάγνωση και αντιμετώπιση της χολολιθίασης και των επιπλοκών της, στις οποίες βασίζεται και η τακτική που προσπαθούμε να εφαρμόσουμε και στην κλινική μας.

2. ΛΙΘΙΑΣΗ ΤΗΣ ΧΟΛΗΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ

2.1 Συμπτωματολογία

Οι περισσότεροι ασθενείς με χολολιθίαση (80%) είναι ασυμπτωματικοί, τόσο τη στιγμή της διάγνωσης, όσο και κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης. Αν και από τους ασθενείς αυτούς 10% περίπου θα εμφανίσουν συμπτώματα μέσα σε διάρκεια 5 ετών, ποσοστό που αυξάνεται στο 20% στη διάρκεια 20 ετών από τη διάγνωση της χολολιθίασης, είναι κοινά αποδεκτό ότι σε αυτή την κατηγορία ασθενών δεν χρειάζεται προφυλακτική αντιμετώπιση³⁻⁴.

Το πιο συχνό σύμπτωμα της λιθίασης της χοληδόχου κύστεως (ΧΚ) είναι ο “κωλικός των χοληφόρων”, ο οποίος ορίζεται ως δυνατός, διαλλείπων πόνος στην άνω κοιλία, διάρκειας μεγαλύτερης από 30 min και μικρότερης από 12 ώρες. Η δυσπεψία, που ως όρος περιλαμβάνει ποικιλία ενοχλημάτων από την άνω κοιλία, αναφέρεται επίσης ως σύμπτωμα της χολολιθίασης, αφού εμφανίζεται στο 70% περίπου των ασθενών αυτών. Δεν είναι όμως παθογνωμονική εφόσον η συχνότητά της είναι επίσης μεγάλη και στο γενικό πληθυσμό (20-40%). Έτσι εάν ασθενείς με δυσπεπτικά ενοχλήματα υποβληθούν σε πλήρη διαγνωστικό έλεγχο ανευρίσκεται οργανική βλάβη στο 50% των περιπτώσεων, από τις οποίες το 6-10% μόνο αποδίδεται σε χολολιθίαση. Συμπερασματικά τα δυσπεπτικά ενοχλήματα από μόνα τους δεν αποτελούν ένδειξη για αφαίρεση της ΧΚ⁵⁻⁸.

Όταν εμφανιστεί οξεία χολοκυστίτιδα τα συμπτώματα είναι έντονος πόνος στο δεξιό υποχόνδριο σε συνδυασμό με ναυτία, έμετο και πυρετό. Κατά την κλινική εξέταση ανευρίσκεται ευαισθησία στο δεξιό υποχόνδριο, δυνατόν να ψηλαφάται η διογκωμένη ΧΚ, ενώ μερικές φορές υπάρχει τοπικά περιτοναϊκή αντίδραση. Ο πόνος της οξείας χολοκυστίτιδας μοιάζει με τον κωλικό των χοληφόρων, μόνο που διαρκεί περισσότερο.

2.2 Διαγνωστική προσέλαση

Το υπερηχογράφημα της άνω κοιλίας αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην απεικονιστική διάγνωση της χολολιθίασης. Το χαρακτηριστικό υπερηχογραφικό εύρημα είναι η παρουσία “ακουστικής σκιάς” πίσω από τους χολολίθους. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου είναι 90-98% και 94-98% αντίστοιχα, με βάση τα οποία το υπερηχογράφημα υπερτερεί της αξονικής τομογραφίας και της per os χολοκυστογραφίας. Το υπερηχογράφημα παρέχει επίσης σημαντικές επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με ενδεχόμενες επιπλοκές της χολολιθίασης (οξεία χολοκυστίτιδα, περιχολοκυστική φλεγμονή, ύδρωπας ΧΚ, εμπύημα ΧΚ, πορσελανοειδής ΧΚ, κακοήθεια ΧΚ). Ειδικότερα τα υπερηχογραφικά ευρήματα επί παρουσίας οξείας χολοκυστίτιδας δείχνουν επιπρόσθετα εκτός της λιθίασης, πάχυνση και οίδημα του τοιχώματος της ΧΚ (>2mm), ενώ είναι δυνατόν να ανευρίσκονται αέρας στο τοίχωμα της ΧΚ και περιχολοκυστική συλλογή. Περαιτέρω με το υπερηχογράφημα είναι δυνατόν να απεικονιστούν λίθοι και στο χοληφόρο δέντρο άμεσα, ή να πιθανολογηθεί έμμεσα η παρουσία τους μέσω της διάτασης των ενδο-ή/και των έξωηπατικών χολαγγείων⁹⁻¹⁰.

2.3 Αντιμετώπιση

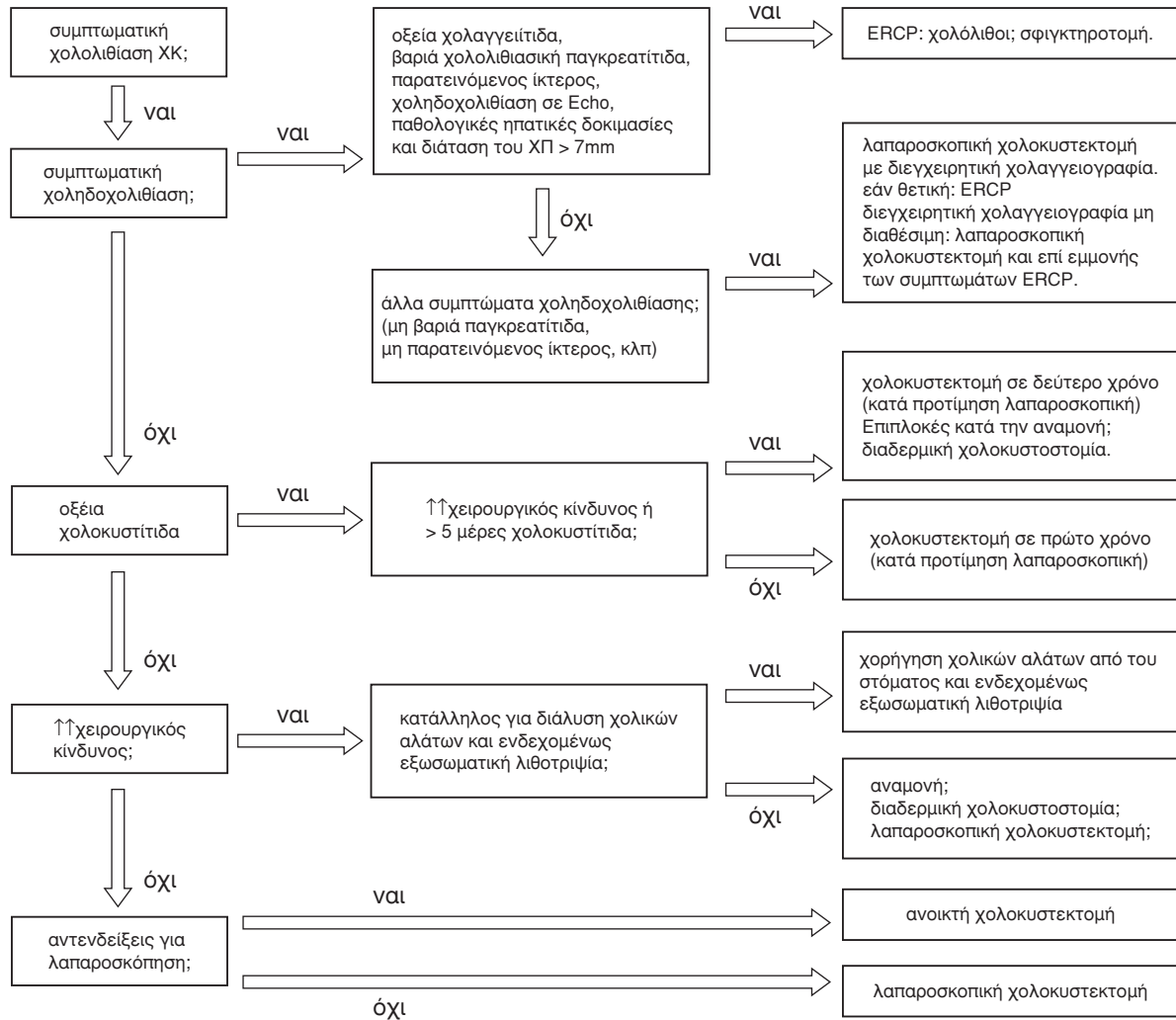
Προφυλακτική αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής λιθίασης της ΧΚ δεν ενδείκνυται. Το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών αυτών όπως αναφέρθηκε, δε θα εμφανίσει συμπτώματα και δεν είναι δυνατόν άλλωστε να διαχωριστεί από τη συνολική ομάδα, ο υποπληθυσμός εκείνος που θα εμφανίσει συμπτώματα. Εάν η λιθίαση της ΧΚ προκαλέσει συμπτώματα, αυτά είναι γενικώς ήπια: μικρό μόνο ποσοστό ασθενών θα εμφανίσει σοβαρές επιπλοκές της λιθίασης, άμεσες (οξεία χολοκυστίτιδα, οξεία χολαγγειίτιδα ή οξεία παγκρεατίτιδα) ή απώτερες όπως το καρκίνωμα της ΧΚ. Γενικά η κατάλληλη θεραπεία θα επιλεγεί ανάλογα, κατά τον χρόνο εμφάνισης των συμπτωμάτων ή της επιπλοκής⁴⁻⁷.

2.3.1 Μη χειρουργική αντιμετώπιση της λιθίασης της ΧΚ

Για τη διάλυση των λίθων της ΧΚ με τη χορήγηση χολικών οξέων από το στόμα, με ή χωρίς συνδυασμό εξωσωματικής λιθοτριψίας με κύματα κρούσεως, υπάρχουν περιορισμένες ενδείξεις [μικρός αριθμός λίθων (1-3), μικρής διαμέτρου (<15-30mm)]. Η αντιμετώπιση αυτή εξάλλου είναι αποτελεσματική σε λιγότερο από το 80% των ασθενών, γιατί απαιτεί μακροχρόνια θεραπεία και ενώ έχει ένα μέγιστο ποσοστό επιτυχίας περίπου 70%, μετά τη διακοπή της παρατηρείται υποτροπή της λιθίασης περίπου 50% σε 5 έτη. Επίσης η ένδειξη της περιορίζεται μόνο σε ασθενείς με ήπια και όχι συχνά συμπτώματα, σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου και σε όσους αρνούνται τη χειρουργική αφαίρεση της ΧΚ (Εικ. 1)^{5,11-12}.

2.3.2 Χειρουργική αντιμετώπιση της λιθίασης της ΧΚ

Η λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή είναι η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με συμπτωματική λιθίαση της ΧΚ. Είναι λιγότερο επεμβατική και απαιτεί μία έως μερικές μόνο ημέρες νοσηλείας στο νοσοκομείο. Σε σχέση με την ανοικτή χολοκυστεκτομή παρατηρούνται λιγότερες πνευμονικές επιπλοκές, ο μετεγχειρητικός πόνος είναι λιγότερος, η συχνότητα μετεγχειρητικού ειλεού είναι μειωμένη και η διάρκεια ανάρρωσης μετά την επέμβαση είναι σημαντικά μικρότερη. Επίσης το κοσμητικό αποτέλεσμα είναι καλύτερο. Από την άλλη πλευρά, επιπλοκές από μία τέτοια επέμβαση εμφανίζονται στο 2-10% των περιπτώσεων, με θνητότητα περίπου 0,2%. Αυτές είναι μόλυνση του χειρουργικού τραύματος, αιμορραγία και καρδιοπνευμονικές επιπλοκές (ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρδιοαναπνευστικά



Εικ. 1. Αλγόριθμος για τη διαγνωστική προσέλαση και αντιμετώπιση της συμπτωματικής λιθίασης της χοληδόχου κύστεως. ERCP = ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειο-παγκρεατογραφία.

προβλήματα), ενώ σημαντικό μειονέκτημα της λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής είναι η υψηλή συχνότητα τραυματισμού του χοληδόχου πόρου και μετατραυματικής στένωσης αυτού (περίπου 0,5%) σε σχέση με την κλασική εγχείρηση (περίπου 0,1%). Η πιθανότητα να αναγκαστεί ο χειρουργός να μετατρέψει τη λαπαροσκοπική τεχνική σε ανοικτή εγχείρηση είναι μεγάλη σε υπερβολικά παχύσαρκους ασθενείς, σε ύπαρξη συμφύσεων στην άνω κοιλία από προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις, σε ύπαρξη ριχνής ΧΚ και σε οξεία χολοκυστίτιδα. Μία τέτοια μετατροπή απαιτείται στο 5% της προγραμματισμένης και στο 15% της επείγουσας λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής. Σύμφωνα με τα παραπάνω η ένδειξη της ανοικτής χολοκυστεκτομής στην αντιμετώπιση της συμπτωματικής χολολιθίασης φαίνεται να έχει σημαντικά περιορισθεί^{11,13-14}.

2.3.3 Αντιμετώπιση της οξείας χολοκυστίτιδας

Στην αντιμετώπιση της οξείας χολοκυστίτιδας υπάρχουν δύο χειρουργικές τακτικές. Σύμφωνα με την μία τακτική, η εγχείρηση μπορεί να γίνει επείγοντως (άμεση χολοκυστεκτομή, “εν θερμώ”, σε πρώτο χρόνο). Στην περίπτωση αυτή η πιθανότητα επιπλοκών από την εγχείρηση είναι μεγαλύτερη σε σχέση με μια προγραμματισμένη αφαίρεση μίας μη φλεγμαίνουσας ΧΚ. Παρόλα αυτά, λόγω της άμεσης αφαίρεσης της ΧΚ, αποφεύγονται ή εμφανίζονται λιγότερο συχνά, πιθανές επιπλοκές από την αναβολή της εγχείρησης, όπως η διάτρηση της ΧΚ και η σήψη. Σύμφωνα με τη δεύτερη, εναλλακτική τακτική η χολοκυστεκτομή γίνεται προγραμματισμένα, “εν ψυχρώ”. Στην περίπτωση αυτή η αφαίρεση της ΧΚ ακολουθεί σε δεύτερο χρόνο, αφού πρώτα υποχωρήσει η φλεγμονή της με συντηρητικά μέτρα [περιορισμός

της τροφής, παρεντερική χορήγηση υγρών, ηλεκτρολυτών και κατάλληλων αντιβιοτικών, (β-λακταμικά και αμινογλυκοσίδες), αναλγητικά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ιδιαίτερα δραστικός ο αναστολέας της προσταγλανδινικής συνθετάσης δικλοφενάκη¹⁵)). Τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο η νοσηρότητα όσο και η θνητότητα των δύο τακτικών διαφέρουν ελάχιστα μεταξύ τους. Πλεονέκτημα της άμεσης (σε πρώτο χρόνο) χειρουργικής αντιμετώπισης είναι η μικρότερη διάρκεια της νόσου. Επιπλέον είναι σημαντικό σε οξεία χολοκυστίτιδα να αφαιρείται η ΧΚ όσο το δυνατό γρηγορότερα (τις πρώτες 5-7 ημέρες μετά την έναρξη της φλεγμονής), εφόσον το επιτρέπει η γενική κατάσταση, ώστε να προληφθούν δυσκολίες της εγχείρησης από το σχηματισμό φλεγμονώδους συλλογής εντός ή/και πέριξ της ΧΚ. Εάν η οξεία χολοκυστίτιδα διαρκεί ήδη περισσότερο από 5-7 ημέρες, είναι προτιμότερο να επιλεγεί η συντηρητική τακτική της αναβολής της αφαίρεσης της ΧΚ σε δεύτερο χρόνο. Εάν κατά τη διάρκεια της αναβολής αυτής, ο ασθενής εμφανίσει επιπλοκές που απαιτούν παροχέτευση της ΧΚ (εμπύημα ΧΚ, περιχολοκυστικό απόστημα, σήψη), η διαδερμική παροχέτευση της υπό υπερηχογραφικό έλεγχο, αποτελεί θεραπεία εκλογής έναντι της ανοιχτής παροχέτευσης με ή χωρίς χολοκυστεκτομή¹⁶⁻¹⁸.

3. ΛΙΘΙΑΣΗ ΤΟΥ ΧΟΛΗΔΟΧΟΥ ΠΟΡΟΥ

3.1 Συμπτωματολογία

Τα συμπτώματα της χοληδοχολιθίαςης οφείλονται στην απόφραξη των χοληφόρων από λίθους, κυρίως στην περιοχή του φύματος του Vater. Στην περίπτωση αυτή χαρακτηριστικά είναι κωλικοειδή άλγη με υπεροξεία εμφάνιση και απότομη υποχώρηση, ενώ ορισμένοι ασθενείς δυνατόν να εμφανίζουν συνεχές αυξομειούμενο αίσθημα επώδυνου βάρους και πίεσης. Κωλικοί εμφανίζονται συχνότερα σε νέους ασθενείς, ενώ στους ηλικιωμένους οι εκδηλώσεις είναι ηπιότερες. Η απόφραξη των χοληφόρων είναι συχνά διαλείπουσα και ατελής και για αυτό το λόγο η χοληδοχολιθίαση δεν συνοδεύεται πάντοτε από ίκτερο και αποχρωματισμό των κοπράνων.

Σημαντική επιπλοκή της χοληδοχολιθίαςης είναι η οξεία χολαγγειίτιδα, η οποία εκδηλώνεται κλασικά με πυρετό, ρίγος, αποφρακτικό ίκτερο και πόνο στο δεξιό υποχόνδριο. Η κλινική εικόνα της νόσου είναι αποτέλεσμα της απόφραξης στη ροή της χολής, που οδηγεί σε αύξηση της πίεσης και διάταση στο χοληφόρο δέντρο με επιπρόσθετο επακόλουθο

τη διευκόλυνση εισόδου βακτηριδίων και ενδοτοξινών στη συστηματική κυκλοφορία και σηψαιμία. Συχνότερα ανευρίσκονται Gram-αρνητικά βακτηρίδια, ενώ τα Gram-θετικά και τα αναερόβια βακτηρίδια, αν και επίσης είναι συχνά στη φλεγμαίνουσα χολή, σπάνια απομονώνονται στις καλλιέργειες αίματος. Στην αντιμετώπιση της οξείας χολαγγειίτιδας η παροχέτευση των χοληφόρων κατέχει την πρώτη θέση, υποβοηθούμενη από τη χορήγηση των κατάλληλων αντιβιοτικών (β-λακταμικών, αμινογλυκοσιδών, κινολονών και μετρονιδαζόλης για την αντιμετώπιση αναερόβιων μικροοργανισμών)^{6,19}. Εκτός από την οξεία χολαγγειίτιδα συχνή βαριά επιπλοκή της χοληδοχολιθίαςης είναι η οξεία χολολιθιασική παγκρεατίτιδα η οποία δυνατόν να είναι νεκρωτική με μεγάλη θνητότητα και νοσηρότητα²⁰.

3.2 Διαγνωστική προσέλαση

Το υπερηχογράφημα άνω κοιλίας είναι το πρώτο βήμα στην απεικονιστική διαγνωστική προσέλαση της χοληδοχολιθίαςης. Η ευαισθησία βέβαια της μεθόδου για την ανεύρεση λίθων στον χοληδόχο πόρο (σε αντίθεση με αυτήν στην ΧΚ) είναι περιορισμένη (27-49%), επειδή το τελικό τμήμα του πόρου είναι δύσκολο να ελεγχθεί λόγω της παρουσίας αέρα σε έλικες του παχέος εντέρου, που παρεμβάλλονται μεταξύ αυτού και του κοιλιακού τοιχώματος. Η ειδικότητα αντίθετα της εξέτασης είναι πολύ μεγάλη (99-100%). Εκτός από την άμεση διαπίστωση της ύπαρξης λίθων, η διάταση του χοληδόχου πόρου είναι ένα σημαντικό έμμεσο υπερηχογραφικό εύρημα, για το οποίο το υπερηχογράφημα έχει μεγαλύτερη ευαισθησία. Φυσιολογικά η διάμετρος του κοινού χοληδόχου πόρου είναι <5mm, αλλά αυξάνει με την ηλικία (μετά τα 50 έτη αυξάνει περίπου 1mm κάθε 10 έτη). Η διάμετρος του πόρου αυξάνει επίσης, μετά από χολοκυστεκτομή, αν και η σημασία του ευρήματος αυτού συζητείται ακόμη στη βιβλιογραφία^{19,21,22}.

Η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειο-παγκρεατογραφία (ERCP) θεωρείται ως η πλέον αξιόπιστη (gold standard) μέθοδος διάγνωσης ή/και θεραπείας της χοληδοχολιθίαςης. Μεγάλο πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η δυνατότητα απομάκρυνσης των χολολίθων από τον χοληδόχο πόρο, εφόσον αυτοί ανευρεθούν κατά την εξέταση. Από την άλλη πλευρά μειονεκτήματα της μεθόδου είναι ο επεμβατικός χαρακτήρας της εξέτασης και ο κίνδυνος επιπλοκών. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η διαγνωστική ERCP έχει νοσηρότητα 3% (κυρίως μετα-ERCP πα-

γκρεατίτιδα) και θνητότητα 0,2%. Εξάλλου δεν επιτυγχάνεται πάντοτε ο καθετηριασμός του χοληδόχου πόρου, ενώ ανάλογα με την εμπειρία του εξεταστή τα χοληφόρα μπορούν να απεικονιστούν στο 90-95% των περιπτώσεων²³.

Η μαγνητική χολαγγειο-παγκρεατογραφία (MRCP) έχει πρόσφατα εισαχθεί ως μη-επεμβατική τεχνική για την απεικόνιση των χοληφόρων και του παγκρέατος. Με τη χρησιμοποίηση T₂-μαγνητικών ακολουθιών είναι δυνατή η λεπτομερής απεικόνιση του χοληφόρου δένδρου και του παγκρεατικού πόρου. Σε σύγκριση με το διακοιλιακό υπερηχογράφημα, η MRCP υπερτερεί στην ευαισθησία ανεύρεσης χολολίθων στον χοληδόχο πόρο (ευαισθησία >90%). Σε σύγκριση με την ERCP η μη επεμβατική φύση και η έλλειψη επιπλοκών της MRCP είναι σημαντικό πλεονέκτημα. Επίσης με την MRCP είναι δυνατόν να απεικονιστεί πάντοτε το χοληφόρο δένδρο, ενώ με την ERCP αφενός μεν ο καθετηριασμός του πόρου αποτυγχάνει στο 5-10% των περιπτώσεων, ενώ ακόμη και η ενδοσκοπική προσπέλαση της περιοχής του φύματος του Vater είναι συχνά αδύνατη όταν μεταβληθούν οι ανατομικές σχέσεις, όπως σε περίπτωση γαστροεκτομής ή ηπατικοησπιδικής αναστόμωσης. Η περαιτέρω εξέλιξη και η ευρύτερη δυνατότητα χρήσης της MRCP θα μειώσει ουσιαστικά τις ενδείξεις της διαγνωστικής ERCP και η ενδοσκοπική προσπέλαση των χοληφόρων φαίνεται ότι θα περιοριστεί κυρίως για θεραπευτικούς σκοπούς²³⁻²⁴.

3.3 Αντιμετώπιση

Η χοληδοχολιθίαση αντιμετωπίζεται σήμερα κυρίως ενδοσκοπικά με ERCP και ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή. Κατά την τεχνική αυτή ο σφιγκτήρας του Oddi εκτέμνεται με τη βοήθεια ηλεκτροκαυτηρίασης και ακολούθως εξωθούνται οι λίθοι από τον πόρο προς το δωδεκαδάκτυλο με τη βοήθεια μπαλονιού υπό ενδοσκοπικό έλεγχο. Μερικές φορές είναι απαραίτητο να προηγηθεί θραύση των χολολίθων με μηχανική λιθοτριψία. Με αυτή την τεχνική είναι δυνατόν το 90-95% των χοληδοχολίθων να απομακρυνθούν. Άλλες μέθοδοι λιθοτριψίας που περιγράφονται επίσης στη βιβλιογραφία είναι η Laser-λιθοτριψία, η ηλεκτροϋδραυλική λιθοτριψία και η εξωσωματική λιθοτριψία με κύματα κρούσεως (στην Ελλάδα οι μέθοδοι αυτές δεν είναι διαθέσιμες ή χρησιμοποιούνται μόνο σε περιορισμένη κλίμακα). Πρόσφατες προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ενδοσκοπική

σφιγκτηροτομή σχετίζεται με οξείες επιπλοκές στο 5,4-8,1% των περιπτώσεων και με θνητότητα στο 0,5%. Η υπερειδίκευση στην ενδοσκοπική τεχνική είναι σημαντικός παράγοντας στην πρόληψη αυτών των επιπλοκών. Σε περίπτωση χοληδοχολιθίασης, η οποία δεν είναι δυνατόν να αντιμετωπιστεί με ενδοσκοπική απομάκρυνση των χολολίθων, η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης είναι η ενδεικνυόμενη λύση, ώστε να παραμένει ανοιχτός ο χοληδόχος πόρος και να διευκολύνεται η ροή της χολής. Η μέθοδος αυτή παρέχει ένα καλό προσωρινό αποτέλεσμα, εν αναμονή μιας νέας ενδοσκοπικής ή και χειρουργικής αντιμετώπισης. Ωστόσο η ενδοπρόθεση μπορεί να αποτελέσει και οριστική θεραπεία σε ασθενείς με αντένδειξη για περαιτέρω αντιμετώπιση ή σε ασθενείς με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης (<2έτη)^{23,25-26}.

Η οξεία παγκρεατίτιδα είναι η πιο συχνή και πιο επικίνδυνη επιπλοκή της ενδοσκοπικής αντιμετώπισης της χοληδοχολιθίασης με ERCP και ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή. Εμφανίζεται συχνότερα σε νέους ασθενείς, σε δύσκολο καθετηριασμό του χοληδόχου πόρου, σε υπερπλήρωση του παγκρεατικού πόρου με σκιαστικό και μετά από “τυφλή” προκαταρκτική (precut) σφιγκτηροτομή (τεχνική κατά την οποία γίνεται αρχική τομή στην περιοχή της υποτιθέμενης εισόδου στον χοληδόχο πόρο, στην προσπάθεια να καθετηριαστεί ο πόρος, επί προηγηθείσας αδυναμίας εισόδου σε αυτόν). Η αντιμετώπιση της μετά-ERCP παγκρεατίτιδας, δεν διαφέρει από την αντιμετώπιση της οξείας παγκρεατίτιδας άλλης αιτιολογίας^{20,26}.

Αιμορραγία ως επιπλοκή της σφιγκτηροτομής μπορεί να εκδηλωθεί ώρες έως ημέρες μετά από αυτή. Ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μεγαλύτερος σε οξεία χολαγγειίτιδα, σε χρήση αντιπηκτικών και σε αιμορραγική διάθεση. Για τον έλεγχο εμμένουσας αιμορραγίας μπορεί να απαιτηθούν, επανάληψη της ενδοσκόπησης και τοπική αιμόσταση, αγγειογραφία και εμβολισμός του αιμορραγούντος αγγείου, ή τέλος χειρουργική απολίνωση. Άλλη σοβαρή επιπλοκή της σφιγκτηροτομής είναι η διάτρηση, η οποία πρέπει να γίνει εγκαίρως αντιληπτή κατά τη διάρκεια της ERCP λόγω διαρροής σκιαστικού ή/και αέρα έξω από το περίγραμμα του χοληφόρου δένδρου και να αντιμετωπιστεί με την τοποθέτηση προσωρινής ενδοπρόθεσης παράλληλα με τα λοιπά υποστηρικτικά μέτρα (διακοπή σίτισης per os, ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος)^{23,26}.

4. ΧΡΟΝΙΚΗ ΣΧΕΣΗ ERCP ΚΑΙ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΧΟΛΟΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗΣ

Η ένδειξη για ERCP πριν από μία προγραμματισμένη λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή εξαρτάται από τη βαρύτητα της πιθανής χοληδοχολιθίασης. Με βάση το ιστορικό, τις εργαστηριακές εξετάσεις και τα υπερηχογραφικά ευρήματα μπορούμε να διακρίνουμε σε γενικές γραμμές τρεις κατηγορίες ασθενών (Εικ. 1). Η πρώτη και μεγαλύτερη ομάδα αποτελείται από ασθενείς με λίθους στη ΧΚ, χωρίς συμπτωματολογία από το χοληφόρο δένδρο. Στους ασθενείς αυτούς δεν τίθεται η ένδειξη ERCP, δεδομένου ότι η πιθανότητα να έχει κάποιος από αυτούς λίθους στον χοληδόχο πόρο χωρίς συμπτώματα είναι μικρή (<2%), ενώ ο κίνδυνος επιπλοκών από μία διαγνωστική προεγχειρητική ERCP είναι ισομεγέθης (3%). Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει ασθενείς με υψηλή πιθανότητα χοληδοχολιθίασης. Πρόκειται για ασθενείς με οξεία χολαγγειίτιδα, βαριά χολολιθιασική παγκρεατίτιδα, παρατεινόμενο ίκτερο, υπερηχογραφική απεικόνιση χολολίθων στον χοληδόχο πόρο ή συνδυασμό διατεταμένων χοληφόρων (χοληδόχος πόρος >7 mm) στο υπερηχογράφημα και παθολογικών ηπατικών δοκιμασιών συμβατών με χολόσταση. Σε αυτή την κατηγορία ασθενών η προεγχειρητική ERCP έχει ένδειξη. Η τρίτη κατηγορία αποτελείται από ασθενείς στους οποίους η πιθανότητα χοληδοχολιθίασης βρίσκεται μεταξύ των δύο άλλων ομάδων (ασθενείς με ήπια συμπτωματολογία, μη βαριά παγκρεατίτιδα, μη παρατεινόμενο ίκτερο, παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες με διάταση του χοληδόχου πόρου έως 7mm, διάταση του πόρου >7mm χωρίς παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες). Σχετικά με την ένδειξη ή μη προεγχειρητικής ERCP στην κατηγορία αυτή των ασθενών δεν υπάρχει ομοφωνία. Οι περισσότεροι θεωρούν ότι ERCP δε θα πρέπει να πραγματοποιείται προεγχειρητικά, επειδή ένα μικρό σχετικά ποσοστό (<25%) από τους ασθενείς αυτούς έχουν τελικά χοληδοχολιθίαση. Εξάλλου εφόσον και κατά τη διάρκεια της λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής, μπορεί το χοληφόρο δένδρο να απεικονιστεί με διεγχειρητική χολαγγειογραφία, εάν ανευρεθούν χολόλιθοι στον πόρο μπορεί τότε να ακολουθήσει μετεγχειρητικά η ενδοσκοπική τους αφαίρεση με ERCP. Η πιθανότητα αποτυχίας ενδοσκοπικής αφαίρεσης των χολολίθων από τον χοληδόχο πόρο και κατά συνέπεια η ανάγκη δεύτερης (ανοικτής) χειρουργικής αντιμετώπισης είναι μικρή (<5%)^{19,23,27}.

5. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΛΟΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ERCP

Ερώτημα που προκύπτει στην πράξη είναι κατά πόσο είναι απαραίτητη η χολοκυστεκτομή μετά από ERCP και ενδοσκοπική αφαίρεση χολολίθων από τον χοληδόχο πόρο. Μετά από επιτυχή αντιμετώπιση χοληδοχολιθίασης με ενδοσκοπική αφαίρεση λίθων από τον πόρο η παρουσία λίθων στη ΧΚ αποτελεί ένα θεραπευτικό δίλημμα. Από τη μία πλευρά η λιθίαση της ΧΚ είναι ένας δυνητικός κίνδυνος για το μέλλον, γιατί μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές, όπως οξεία χολοκυστίτιδα, οξεία χολαγγειίτιδα και οξεία παγκρεατίτιδα από μετανάστευση λίθου στον χοληδόχο πόρο. Από την άλλη πλευρά μετά την απομάκρυνση των χολολίθων από τον χοληδόχο πόρο, εφόσον πρόκειται για ασυμπτωματική χολολιθίαση της ΧΚ, θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι δεν ενδείκνυται καμία προφυλακτική θεραπεία, όπως ισχύει γενικά σε μη συμπτωματική χολολιθίαση της ΧΚ. Αναμένοντας τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων μελετών πάνω στο θέμα αυτό, που βρίσκονται σε εξέλιξη, φαίνεται μία τακτική αναβολής της χολοκυστεκτομής και παρακολούθησης να είναι ενδεδειγμένη, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς (>70 έτη). Αντίθετα σε νεότερους ασθενείς (<50 έτη) φαίνεται ότι η προγραμματισμένη λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή έχει απόλυτη ένδειξη. Η θνητότητα από αυτή την επέμβαση είναι σχεδόν μηδαμινή και το μακρό προοδόμενο επιβίωσης σε αυτή την κατηγορία των ασθενών αυξάνει τον κίνδυνο (>25%) για υποτροπιάζοντα επεισόδια κωλικών των χοληφόρων και/ή επιπλοκές από την παραμονή της λιθιασικής ΧΚ²⁸.

ABSTRACT

Eleftheriadis N, Hadjitolios A. Diagnostic procedure and management of cholelithiasis. *Hell Iatr* 2001, 67: 24-30.

The majority of patients (80%) with cholelithiasis is asymptomatic and no treatment is required. Laparoscopic cholecystectomy is the treatment of choice in symptomatic patients with gallbladder stones, with 2-10% complication rate and 0.2% mortality. Dyspeptic complaints in patients with cholelithiasis are not an indication for treatment. Limited indications exist for pharmacological treatment of gallstones with bile acids in combination with extracorporeal lithotripsy. There are two policies in treatment of acute cholecystitis; early (in first 5-7 days of disease) or delayed cholecystectomy (in longstanding cholecystitis >5-7 days), with no differences in morbidity and mortality. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography

(ERCP) and sphincterectomy is the treatment of choice for bile duct stones, with 3% morbidity and 0.2% mortality. Acute pancreatitis, bleeding and perforation are the main complications. Indications for ERCP prior to cholecystectomy are acute cholangitis, severe pancreatitis, persisting jaundice, bile duct stones on ultrasonography, or the combination of dilated bile ducts and abnormal liver function tests. Cholecystectomy after ERCP and successful endoscopic stone removal is indicated for patients <50 years, but a not-surgical, wait and follow-up policy is justified in elderly patients.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Diehl AK. Epidemiology and natural history of gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1991, 20: 1-19.
2. Kalos A, Eleftheriadou-Delidou A, Kordosis Th, Archimandritis A, Gaganis A, Angelopoulos B. The incidence of gallstones in Greece; an autopsy study. *Acta Hepatogastroenterol* 1977, 24: 20-3.
3. Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, Tyon MP, Hersh T. The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study. *Ann Intern Med* 1984, 101: 171-5.
4. Ransohoff DF, Gracie WA, Wolfenson LB, Neuhauser D. Prophylactic cholecystectomy or expectant management for silent gallstones. A decision analysis to assess survival. *Ann Intern Med* 1983, 99: 199-204.
5. American College of Physicians. Guidelines for the treatment of gallstones. *Ann Intern Med* 1993, 119 (7pt1): 620-2.
6. Johnston DE, Kaplan MM. Pathogenesis and treatment of gallstones. *N Engl J Med* 1993, 328: 412-21.
7. Sachmann M (ed). Diagnosis and management of biliary stones. *Clinical Gastroenterology*. Baillière London Tindall, 1992, 6: 635-822.
8. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton 3d LJ. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992, 102 (4Pt 1): 602-2.
9. Mueller MF, Stehling MK, Wegmann A. Radiologische und ultrasonographische Abklärung von Gallensteinen. *Ther Umsch (German)* 1993, 50: 547-52.
10. Carroll BA. Preferred imaging techniques for the diagnosis of cholecystitis and cholelithiasis. *Ann Surg* 1989, 210: 1-12.
11. NIH consensus conference. Gallstones and laparoscopic cholecystectomy. *JAMA* 1993, 269: 1018-24.
12. Jazrawi RP, Pigozzi MG, Galatola G, Lanzini A, Northfield TC. Optimum bile acid therapy for rapid gall stone dissolution. *Gut* 1992, 33: 381-6.
13. The Southern Surgeons Club. A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. *N Engl J Med* 1991, 324: 1073-8.
14. Cuschieri A et al. The European experience with laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1991, 161: 385-7.
15. Akriviadis EA, Hatzigavriel M, Kapnias D, Kirimlidis J, Markantas A, Garyfallos A. Treatment of biliary colic with diclofenac: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997, 113: 225-31.
16. Sauerbruch T, Paumgartner G. Gallbladder stones management. *Lancet* 1991, 338: 1121-4.
17. Norrby S, Herlin P, Holmin T, Sjodahl R, Tagesson C. Early or delayed cholecystectomy in acute cholelithiasis? A clinical trial. *Br J Surg* 1983, 70: 163-5.
18. VanSonnenberg E, D'Agostino HB, Goodacre BW, Sanchez RB, Casola G. Percutaneous gallbladder puncture and cholecystectomy: results, complications and caveats for safety. *Radiology* 1992, 183: 167-70.
19. Abboud PA, Malet PF, Berlin JA, et al. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 1996, 44: 450-5.
20. Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 1999, 340: 1412-7.
21. Kaude JV. The width of the common bile duct in relation to age and stone disease. An ultrasonographic study. *Eur J Radiol* 1983, 3: 115-7.
22. Niederau C, Muller J, Sonnenberg A, et al. Extrahepatic bile ducts in healthy subjects, in patients with cholelithiasis and in post cholecystectomy patients: a prospective ultrasonic study. *J Clin Ultrasound* 1983, 11: 23-7.
23. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998, 48: 1-10.
24. Soto JA, Barish M, Yucel EK. Magnetic resonance cholangiography: Comparison with endoscopic retrograde cholangiography. *Gastroenterology* 1996, 110: 589.
25. Bergman JJ, Rauws EA, Tijssen JG, Tytgat GN, Huibregtse K. Biliary endoprotheses in elderly patients with endoscopically irretrievable common bile duct stones: report on 117 patients. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 195-201.
26. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996, 335: 909-18.
27. Neuhaus H, Feussner H, Ungeheuer A, Hoffmann W, Siwert JR, Classen M. Prospective evaluation of the use of endoscopic retrograde cholangiography prior to laparoscopic cholecystectomy. *Endoscopy* 1992, 24: 745-9.
28. Keulemans YC, Rauws EA, Huibregtse K, Gouma DJ. Current management of the gallbladder after endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 1997, 46: 514-9.

Αλληλογραφία:

A.I. Χατζητόλιος
Α' Προπ. Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Σ. Κυριακίδη 1
54 636 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

A.I. Hadjitolios
Α' Prop. Medical Department
Aristotle University
AHEPA Hospital
1, S. Kyriakidi Str.
54 636 - Thessaloniki,
Greece

Η θέση της χειρουργικής εκτομής των ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο

Κωνσταντίνος Τσαλής

Δ' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Εξοχή, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η χειρουργική εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων από καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού αποτελεί σήμερα την πρώτη θεραπευτική επιλογή, μπορεί όμως να εφαρμοστεί σε επιλεγμένους ασθενείς. Υπολογίζεται ότι ένα ποσοστό 20-25% των ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε εκτομή των μεταστάσεων. Υποτροπή του όγκου μετά από χειρουργική εκτομή εμφανίζεται στο 60% περίπου των ασθενών. Παράγοντες που σχετίζονται με κακή πρόγνωση είναι η μεγάλη κατάληψη του ήπατος, η ύπαρξη εξωηπατικής νόσου, οι σύγχρονες μεταστάσεις και το μικρότερο του 1 cm υγιές όριο εκτομής της μεταστατικής εστίας. Παράγοντες

με αμφίβολη προγνωστική αξία είναι οι πολλαπλές μεταστάσεις (περισσότερες από τρεις), η ύπαρξη μεταστάσεων και στους δύο λοβούς του ήπατος, τα υψηλά επίπεδα καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου προεγχειρητικά και οι μεταγγίσεις αίματος κατά την εκτομή των μεταστάσεων. Η χρήση του διεγχειρητικού υπερηχοτομογραφήματος είναι ουσιαστική για τη διαπίστωση μικρών μεταστάσεων, τον καθορισμό της ανατομικής του ήπατος και των ορίων χειρουργικής εκτομής. Ο χειρουργός πρέπει να είναι εξοικειωμένος με τις σφηνοειδείς εκτομές, τις τμηματεκτομές και τις ημιηπατεκτομές ή τις λοβεκτομές. *Ελλην Ιατρ 2001, 67: 31 - 41.*

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ορθοκολικός καρκίνος είναι ένας από τους πιο συχνούς συμπαγείς όγκους στον άνθρωπο και ευθύνεται για το 10% περίπου των θανάτων από καρκίνο. Η πιο συνηθισμένη θέση μετάστασης από ορθοκολικό καρκίνο είναι το ήπαρ. Παρά το γεγονός ότι ο όγκος αυτός μεθίσταται αρχικά στους περιφερικούς λεμφαδένες, περίπου 25% των ασθενών έχουν σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις κατά την επέμβαση εκτομής του πρωτοπαθούς όγκου¹ και ένα άλλο 20-30% αναπτύσσουν μετάχρονες μεταστάσεις κατά την παρακολούθησή τους^{2,3}.

Η εμφάνιση των ηπατικών μεταστάσεων σημαίνει φτωχή πρόγνωση και οι περισσότεροι ασθενείς πεθαίνουν από προοδευτική κατάληψη του ήπατος. Ο χρόνος επιβίωσης αυτών των αρρώστων εξαρτάται από το βαθμό κατάληψης του ήπατος από τον όγκο.⁴ Ωστόσο, ο ορθοκολικός καρκίνος είναι ο μοναδικός μεταξύ των συμπαγών όγκων, του οποίου η

εκτομή απομακρυσμένων μεταστάσεων (ήπατος, πνευμόνων) μπορεί να δώσει μακροχρόνια επιβίωση και ίαση σε επιλεγμένους ασθενείς⁵⁻⁷.

Στις μέρες μας η χειρουργική εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο είναι η θεραπεία εκλογής. Όταν οι μεταστάσεις περιορίζονται στο ήπαρ, η πενταετής επιβίωση μετά από εκτομή κυμαίνεται από 20% ως 40%^{2,8-10}. Οι πρόοδοι που σημειώθηκαν στις απεικονιστικές, αλλά και στις χειρουργικές τεχνικές επιτρέπουν σήμερα την προωιότερη διάγνωση των μεταστάσεων, την καλύτερη μετεγχειρητική πορεία και επιβίωση ακόμη και σε περιπτώσεις ασθενών με πολλαπλές ή μεγάλες βλάβες και ενίοτε σε άτομα με εξωηπατική νόσο.

2. ΕΞΑΙΡΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

Ο αριθμός των μεταστάσεων δεν θεωρείται πλέον αντένδειξη για εκτομή. Πλήρης εκτομή όλης της

μεταστατικής νόσου με υγιή τα όρια εκτομής θεωρείται ο στρατηγικός στόχος και μάλιστα ορισμένοι πιστεύουν ότι η επιβίωση των ασθενών με μέχρι και οκτώ μεταστατικές εστίες στο ήπαρ δεν διαφέρει, μετά από εκτομή, από την επιβίωση των ασθενών με μονήρη μετάσταση¹¹. Αν δεν μπορεί να γίνει πλήρης εκτομή της μεταστατικής νόσου, τότε η μερική εκτομή δεν έχει επίδραση στη φυσική εξέλιξη της νόσου και είναι σχεδόν πάντα άσκοπη. Επιθυμητή είναι η εκτομή της ή των μεταστάσεων με συναφαίρεση περιβάλλοντος υγιούς ηπατικού παρεγχύματος, πάχους τουλάχιστον 1 cm. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις δεν μπορεί να επιτευχθεί εκτομή με 1 cm υγιές όριο για τεχνικούς λόγους⁵. Στις περιπτώσεις αυτές, αν τα όρια εκτομής είναι μικροσκοπικά υγιή, επιτυγχάνεται μακροχρόνια επιβίωση και ίαση ακόμη και με όρια μικρότερα του 1 cm¹¹. Η ύπαρξη εξωηπατικής νόσου, περιλαμβανομένης και της μετάστασης στους πυλαίους λεμφαδένες, πρέπει να θεωρείται αντένδειξη για εκτομή με δύο σημαντικές εξαιρέσεις: α) την τοπική διήθηση που μπορεί να εκταμεί en bloc με τη μεταστατική νόσο του ήπατος (π.χ. διήθηση του διαφράγματος που είναι η πιο συχνή) και β) την εξαιρεσίμη μεταστατική νόσο των πνευμόνων^{5,12}. Προς το παρόν δεν υπάρχουν αρκετές πληροφορίες για το αν υπάρχει ένα ανώτερο αριθμητικό όριο πνευμονικών μεταστάσεων που πρέπει να θεωρούνται εξαιρεσίμες.

3. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ

Η πρόοδος στις χειρουργικές τεχνικές αλλά και στη διεγχειρητική και μετεγχειρητική υποστήριξη των αρρώστων είχε ως συνέπεια την επέκταση των ορίων εξαιρεσιμότητας των όγκων του ήπατος τα τελευταία 30 χρόνια. Έτσι, η καλή γνώση της χειρουργικής ανατομικής του ήπατος οδήγησε στην ανάπτυξη των **τμηματικών εκτομών (segment-based resection)**. Η τεχνική αυτή είχε ιδιαίτερη επίδραση στη χειρουργική των μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο, γιατί επιτρέπει την εκτομή πολλαπλών μεταστάσεων κατανεμημένων και στους δυο λοβούς του ήπατος, που παλαιότερα θεωρούνταν μη εξαιρεσίμες¹³. Η **εκτομή σε περιοσώτερους χρόνους (staged resection)** είναι μια εναλλακτική λύση στις περιπτώσεις που είναι αναγκαίο να εκταμεί μεγάλη ποσότητα ηπατικού παρεγχύματος και υπάρχει κίνδυνος ηπατικής ανεπάρκειας. Η τεχνική αυτή είναι χρήσιμη για την εκτομή μεγάλων μεταστάσεων που εντοπίζονται και στους δυο λοβούς του ήπατος.

Οι **τεχνικές αποκλεισμού των αγγείων**, ιδίως ο χειρισμός Pringle, ελάττωσαν σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ηπατεκτομών. Ο **ολικός αγγειακός αποκλεισμός** του ήπατος έγινε ευρέως αποδεκτός ως μέθοδος περιορισμού της απώλειας του αίματος όταν πρέπει να αντιμετωπισθούν όγκοι σε δύσκολη θέση μέσα στο ηπατικό παρεγχύμα. Παρόλο που λίγοι χειρουργοί εφαρμόζουν τον ολικό αγγειακό αποκλεισμό του ήπατος συστηματικά, αυτή είναι μια τεχνική που διευκολύνει την εκτομή μεταστάσεων που διηθούν την κάτω κοίλη φλέβα ή μεταστάσεων που βρίσκονται πολύ κοντά στην εκβολή των ηπατικών φλεβών^{14,15}. Η εκτομή και αποκατάσταση τμημάτων των προσαγωγών και απαγωγών αγγείων του ήπατος (ηπατική αρτηρία, πυλαία, ηπατικές φλέβες) έχει ως αποτέλεσμα να εκτέμνονται σήμερα ορισμένες μεταστατικές εστίες που στο παρελθόν θεωρούνταν μη εξαιρεσίμες. Πολλές από τις τεχνικές που χρησιμοποιούνται είχαν αρχικά εφαρμοσθεί στην ορθοτοπική μεταμόσχευση του ήπατος^{16,17}.

Η χρήση του **φλεβο-φλεβικού by-pass σε συνδυασμό με υποθερμία** (in situ hypothermic perfusion) επιτρέπει τη διενέργεια της εκτομής σε αναίμακτο πεδίο¹⁸.

Η **εκτομή του ήπατος και αυτομεταμόσχευση** μετά από εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων (**ex situ - ex vivo**) είναι τεχνική που χρησιμοποιείται σπάνια για όγκους που εντοπίζονται κεντρικά¹⁹. Είναι δύσκολη τεχνική γιατί απαιτείται παρασκευή, διατομή και αποκατάσταση των στοιχείων του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου και έχει αυξημένη νοσηρότητα. Ως εναλλακτική λύση έχει προταθεί η **πλήρης κινητοποίηση του ήπατος** με διατομή της κάτω κοίλης φλέβας, χωρίς όμως διατομή των στοιχείων του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου (**ex situ - in vivo**). Στην τεχνική αυτή υπάρχουν οι ίδιες δυνατότητες εκτομής των μεταστατικών εστιών όπως και στην προηγούμενη^{20,21}. Είναι φανερό ότι οι εξεζητημένες αυτές τεχνικές είναι χρήσιμες σε περιορισμένο αριθμό ασθενών. Ωστόσο ο συνδυασμός των διαφόρων τεχνικών αυξάνει σημαντικά τον αριθμό των ασθενών που μπορούν να ιαθούν μετά από χειρουργική εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων.

4. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΩΝ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

Ο απεικονιστικός έλεγχος του ήπατος χρησιμοποιείται ως ρουτίνα προεγχειρητικά αλλά και για την

παρακολούθηση ασθενών που χειρουργήθηκαν για ορθοκολικό καρκίνο, για την εκτίμηση της απάντησης στα διάφορα θεραπευτικά σχήματα²²⁻²⁴.

Η **αξονική τομογραφία (CT)** είναι η εξέταση που προτιμάται γιατί επιτρέπει καλύτερα την εκτίμηση της ύπαρξης εξωηπατικής νόσου, όπως στο έντερο, και στο μεσεντέριο²⁵. Επιπλέον οι εικόνες της CT είναι εύκολα κατανοητές από τους χειρουργούς. Πρόσφατα η χρήση της αξονικής πυλαιογραφίας αύξησε την ευαισθησία της εξέτασης στο 90% με δυνατότητα ανακάλυψης εστιών μικρότερων των 2 cm. Περιοχές μικρότερης ευαισθησίας της CT είναι αυτές που βρίσκονται κοντά στην επιφάνεια και στα χείλη του ήπατος καθώς και κοντά στο δρεπανοειδή σύνδεσμο και στην καρδιά. Πολύ μικρές βλάβες (<1 cm) είναι δύσκολο να διαγνωστούν. Η δυναμική CT μπορεί να τονίσει τη διαφορά μεταξύ φυσιολογικού ήπατος και μεταστατικής εστίας.

Η **μαγνητική τομογραφία (MRI)** έχει περίπου την ίδια ευαισθησία με αυτή της αξονικής τομογραφίας²². Η ερμηνεία της όμως, από τους χειρουργούς είναι πιο δύσκολη και ως εξέταση είναι πιο ακριβή. Σε περιπτώσεις αμφιβολιών μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον καθορισμό της θέσης των βλαβών και της σχέσης τους με τα αγγεία²⁵.

Ο έλεγχος του ήπατος με **υπερήχους** είναι φθηνός, εύκολος, γρήγορος και δεν απαιτεί ειδική προετοιμασία του αρρώστου. Έχει όμως το μειονέκτημα ότι δεν αποκαλύπτονται βλάβες μικρότερες του 1,5 εκ. και είναι δύσκολο να εκτιμηθούν περιοχές κοντά στο διάφραγμα και στα χείλη του ήπατος. Υπολογίζεται ότι ανάλογα με τον εξοπλισμό και τη δεξιότητα του εξετάζοντος ιατρού, 5-50% των εξετάσεων είναι ανεπαρκείς, εξαιτίας της αεροπλήθειας του εντέρου, της κίνησης κατά την εξέταση και του σωματικού τύπου του αρρώστου^{25,26}.

Η εισαγωγή του **διεγχειρητικού υπερηχοτομογραφήματος** συνέβαλε ουσιαστικά στην πρόσφατη πρόοδο στον τομέα των ηπατεκτομών. Το ήπαρ είναι όργανο που εκτιμάται ιδιαίτερα δύσκολα από τον χειρουργό, εξαιτίας του μεγέθους του και του ότι τα ενδοηπατικά αγγεία δεν έχουν εξωτερικά οδηγία σημεία και έχουν ασταθή πορεία. Επιπλέον, μικροί όγκοι είναι δυνατό να είναι απηλάφητοι ή να μην εντοπίζονται ακριβώς, επειδή βρίσκονται βαθιά μέσα στο ηπατικό παρέγχυμα. Η ευαισθησία του διεγχειρητικού υπερηχοτομογραφήματος στη διαπίστωση μεταστατικής νόσου φτάνει το 91% και επιτρέπει την αναγνώριση του 25-30% των όγκων που είναι μικρότεροι του 1 cm και δε διαπιστώνο-

νται με τις προεγχειρητικές εξετάσεις και με την ψηλάφηση του ήπατος^{25,27}. Με τη βοήθεια του διεγχειρητικού υπερηχοτομογραφήματος καθορίζονται σαφώς τα ανατομικά όρια και οι σχέσεις του όγκου και είναι έτσι πολύ χρήσιμο για την ανάπτυξη στρατηγικών χειρουργικής εκτομής.

5. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ

Οι εξελίξεις στις απεικονιστικές και στις χειρουργικές τεχνικές είχαν ως αποτέλεσμα στις μέρες μας να γίνεται η διαπίστωση των μεταστάσεων σε πιο πρώιμο στάδιο, η περιεγχειρητική θνητότητα για μείζονες ηπατεκτομές να είναι μικρότερη του 5% και η 5ετής επιβίωση μετά από μεταστασεκτομή να είναι 30% ως 40%^{2,5,9,11}. Εξάλλου, οι πρόσφατες μελέτες που αναλύουν τα αποτελέσματα των ηπατεκτομών σ' αυτούς τους ασθενείς έκαναν δυνατή την αναγνώριση και την ανάλυση παραγόντων που μπορούν να προβλέψουν την έκβαση και την επιβίωση των αρρώστων που υποβάλλονται σε ηπατεκτομή για μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο^{10,28-31}. Με βάση τους παράγοντες αυτούς έχουν προταθεί διάφορα συστήματα προγνωστικών κριτηρίων^{9,10,30}.

5.1. Ηλικία και φύλο

Από πολλές μελέτες φαίνεται ότι η ηλικία δεν επηρεάζει την επιβίωση των ασθενών μετά από ηπατεκτομή^{8,9,30}. Ωστόσο φαίνεται ότι σε ηλικίες μεγαλύτερες των 60 ή των 70 ετών η επιβίωση ελαττώνεται^{8,10}. Το φύλο του ασθενούς φαίνεται ότι δεν επηρεάζει την πρόγνωση. Μόνο σε μια μελέτη βρέθηκε ότι οι γυναίκες έχουν καλύτερη πρόγνωση από τους άνδρες³².

5.2. Αρχική νόσος

Η θέση του πρωτοπαθούς ορθοκολικού καρκίνου φαίνεται ότι δεν έχει προγνωστική αξία. Το στάδιο του πρωτοπαθούς όγκου κατά Dukes' βρέθηκε ότι επηρεάζει την πρόγνωση. Έτσι οι Hughes και συν.⁸ διαπίστωσαν 5ετή επιβίωση 47% για τους ασθενείς σταδίου B κατά Dukes' έναντι 23% που ήταν η 5ετής επιβίωση των ασθενών σταδίου C. Αλλά και από άλλες μελέτες προκύπτει μια διαφορά στην 5ετή επιβίωση της τάξεως του 10 έως 20% μεταξύ των δύο σταδίων^{10,11,30}. Αντίθετα, άλλοι ερευνητές^{9,33} δεν διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ του σταδίου του πρωτοπαθούς όγκου και της επιβίωσης με-

τά από την εκτομή των μεταστάσεων, ιδίως όταν επρόκειτο για μαζικές μεταστάσεις³⁴. Γενικά υπάρχουν ενδείξεις, ότι οι θετικοί λεμφαδένες στον πρωτοπαθή όγκο ελαττώνουν την επιβίωση, αλλά όχι σε τέτοιο βαθμό ώστε να αντενδείκνυται η εκτομή των μεταστάσεων.

Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν, ότι οι ασθενείς με καλά διαφοροποιημένους πρωτοπαθείς όγκους έχουν καλύτερη επιβίωση μετά από την εκτομή των μεταστάσεων, σε σύγκριση με ασθενείς με όγκους χαμηλής διαφοροποίησης^{11,32}. Αντίθετα, άλλοι ερευνητές δεν βρήκαν σημαντική διαφορά^{30,35}. Γενικά ο βαθμός διαφοροποίησης του πρωτοπαθούς όγκου δεν θεωρείται χρήσιμος προγνωστικός δείκτης μετά από ηπατεκτομή για μετάσταση.

5.3. Σύγχρονες ή μετάχρονες μεταστάσεις

Οι ασθενείς που εμφανίζουν ηπατικές μεταστάσεις μετά από ένα χρονικό διάστημα από την κολεκτομή, πιθανόν να ανήκουν σε μια ομάδα ευνοημένων απόμων γιατί έχουν βραδέως εξελισσόμενους όγκους. Ωστόσο, σύμφωνα με μια ανασκόπηση από τους Ballantyne και Quin⁶ η πενταετής επιβίωση μετά από εκτομή των μεταστάσεων ήταν 27% για τους 433 ασθενείς που είχαν σύγχρονες μεταστάσεις. Αυτή ήταν λίγο χειρότερη από την πενταετή επιβίωση 31% που είχαν 555 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκτομή μετάχρονων μεταστάσεων.

Σύμφωνα με την Επιτροπή Ηπατικών Μεταστάσεων (Registry of Hepatic Metastases), οι ασθενείς που εμφάνισαν ηπατικές μεταστάσεις μετά από ένα μεσοδιάστημα μεγαλύτερου του έτους από την εκτομή του ορθοκολικού καρκίνου παρουσίαζαν, μετά από εκτομή, πενταετή επιβίωση 40% ενώ οι ασθενείς που εμφάνισαν μετάχρονες μεταστάσεις σε μικρότερο χρονικό διάστημα ή είχαν σύγχρονες μεταστάσεις, παρουσίαζαν πενταετή επιβίωση 28% και 24% αντίστοιχα. Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,05$)². Από μια μεγάλη ιταλική πολυκεντρική μελέτη βρέθηκε ωστόσο, ότι η εκτομή μετάχρονων μεταστάσεων ακολουθούνταν από καλύτερη τριετή επιβίωση απ' ό,τι η εκτομή σύγχρονων μεταστάσεων (44% έναντι 31%). Το πλεονέκτημα αυτό όμως, δεν υπήρχε στα 5 χρόνια μετά από την εκτομή των μεταστάσεων³⁶. Τέλος, πολλοί ερευνητές συμφωνούν ότι ένα σχετικά μεγάλο μεσοδιάστημα ελεύθερο νόσου (>24 μήνες) αποτελεί πολύ καλό προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωση των ασθενών μετά από εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων^{9,10,30,37}.

5.4. Αριθμός και μέγεθος των μεταστάσεων

Από την αρχή επικράτησε η γνώμη ότι οι ασθενείς με μονήρεις μεταστάσεις θα έχουν καλύτερη πρόγνωση από τους ασθενείς που έχουν δύο ή περισσότερες μεταστάσεις. Από τις μελέτες που ακολούθησαν διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με τρεις ή περισσότερες μεταστάσεις έχουν χειρότερη πρόγνωση από τους ασθενείς που έχουν μια ή δύο μεταστάσεις^{2,9,10,30}. Οι Cobourn και συν.³⁸ τόνισαν με έμφαση ότι είναι πολύ σημαντικό να γίνεται διάκριση μεταξύ των αληθώς πολλαπλών μεταστάσεων και των μονήρων βλαβών με δορυφόρα οζίδια. Οι ανωτέρω συγγραφείς διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με μονήρεις μεταστάσεις και δορυφόρα οζίδια είχαν 33% πενταετή επιβίωση μετά από εκτομή των μεταστάσεων, ενώ οι ασθενείς με πολλαπλές μεταστάσεις είχαν 0% τριετή επιβίωση. Ενδιαφέρουσα είναι η αναφορά των Fegiz και συν.³⁶, οι οποίοι σημειώνουν ότι η εκτομή μονήρων μεταστάσεων είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά καλύτερη επιβίωση απ' ό,τι η εκτομή πολλαπλών μεταστάσεων (33,8% έναντι 17%). Η πενταετής επιβίωση όμως, ήταν περίπου ίδια και στις δύο ομάδες (20% έναντι 17%). Παρά το γεγονός ότι ορισμένοι συγγραφείς³⁹ δεν βρήκαν διαφορά στην επιβίωση των αρρώστων με μονήρεις ή πολλαπλές μεταστάσεις, φαίνεται ότι ο αριθμός των μεταστάσεων έχει τελικά προγνωστική σημασία και ότι ο κριτικός αριθμός είναι οι τρεις μεταστάσεις. Σχετικά με την εντόπιση των μεταστάσεων είναι γενικά παραδεκτό ότι δεν έχει σημασία αν οι βλάβες εντοπίζονται στον έναν ή και στους δύο λοβούς του ήπατος εφόσον είναι δυνατή η χειρουργική εκτομή τους^{2,8,9}.

Το μέγεθος των μεταστάσεων δεν έχει προγνωστική αξία κατά ορισμένους ερευνητές². Άλλοι όμως συγγραφείς θεωρούν ότι το μέγεθος της μεγαλύτερης μετάστασης έχει προγνωστική αξία.^{10,30}

5.5. Επίπεδα του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA)

Τα επίπεδα του CEA είναι πολλές φορές χρήσιμα ως δείκτης υποτροπής της νόσου⁴⁰ παρά το γεγονός ότι χαμηλά επίπεδα CEA δεν αποκλείουν την υποτροπή.⁴¹ Η προγνωστική αξία των αυξημένων επιπέδων CEA είναι αμφισβητήσιμη. Έτσι, ενώ ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν ότι επίπεδα CEA μεγαλύτερα από 30ng/ml¹⁰ ή μεγαλύτερα από 200 ng/ml⁹ είναι πολύ σημαντικός δείκτης κακής πρόγνωσης, άλλοι συγγραφείς^{30,39} θεωρούν ότι τα επίπεδα του CEA προεγχειρητικά δεν έχουν προγνωστική αξία.

5.6. Τύπος και έκταση της ηπατεκτομής

Ο τύπος της ηπατεκτομής, σφηνοειδής εκτομή της μεταστατικής εστίας, τμηματεκτομή, ή λοβεκτομή, φαίνεται ότι δεν επηρεάζει την επιβίωση των αρρώστων²⁸⁻³⁰. Ο τύπος και η έκταση της εκτομής καθορίζονται βέβαια από την ευκολία εκτομής αφού εξασφαλιστούν τα επιθυμητά υγιή όρια. Έτσι για παράδειγμα, μια λοβεκτομή μπορεί να εκτελείται πιο εύκολα απ' ότι μια σφηνοειδής εκτομή όγκου που εντοπίζεται πλησίον μιας διαχωριστικής γραμμής μεταξύ τμημάτων ή κοντά στην κάτω κοίλη ή βαθιά μέσα στο ηπατικό παρέγχυμα. Γενικά οι ελάχιστονες εκτομές, οι σφηνοειδείς εκτομές ή οι τμηματεκτομές ακολουθούνται από μακροχρονιότερη επιβίωση^{6,28,30}. Αυτό προφανώς, οφείλεται στο ότι μεγάλες εκτομές εκτελούνται σε ασθενείς που έχουν πιο εκτεταμένη νόσο για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνται πιο ριζικές εκτομές. Έτσι οι Fegiz και συν.³⁶ διαπίστωσαν σημαντική ελάττωση στην τριετή και πενταετή επιβίωση των αρρώστων όταν ο όγκος καταλαμβάνει περισσότερο από το 25% του ηπατικού παρεγχύματος. Ομοίως, οι Cady και συν.⁹ βρήκαν ισχυρή σχέση μεταξύ του μεγέθους της εκτομής και της επιβίωσης καθώς και ότι όλοι οι ασθενείς τους που υποβλήθηκαν σε εκτομή ηπατικής μάζας μεγαλύτερης από 1000gr, πέθαναν σε διάστημα μικρότερο από 48 μήνες μετά από την επέμβαση. Επομένως, αν είναι δυνατή η εκτομή της βλάβης με μικρότερες εκτομές, είναι φρόνιμο να επιλέγονται σφηνοειδείς εκτομές ή τμηματεκτομές.

5.7. Όρια εκτομής

Ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας είναι η επίτευξη ικανοποιητικού ορίου εκτομής του όγκου. Από τους ασθενείς που είχαν διηθημένα τα όρια εκτομής όλοι είχαν υποτροπή σε 20 μήνες από την επέμβαση και τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης ήταν πολύ χαμηλά (0 έως 18%)^{2,8,9}. Η πενταετής επιβίωση των ασθενών με υγιή όρια εκτομής αλλά μικρότερα του ενός εκατοστομέτρου ήταν 18% έως 26% και ήταν σαφώς μικρότερη από την πενταετή επιβίωση 44-50%, που είχαν ασθενείς με υγιή όρια εκτομής μεγαλύτερα του ενός εκατοστομέτρου^{2,8,9}. Γενικά, σκοπός του χειρουργού πρέπει να είναι η εκτομή της μετάστασης με περίξ υγιές όριο εκτομής τουλάχιστον ενός εκατοστομέτρου. Δεδομένου ότι το όριο εκτομής είναι ο μόνος προγνωστικός παράγοντας που εξαρτάται από τον χειρουργό, θα πρέπει να επιτυγχάνεται πάντα για να βελτιωθεί η πρόγνωση των αρρώστων^{9-11,30,42,43}.

5.8. Μετάγγιση αίματος περιεγχειρητικά

Αρχικά υποτέθηκε ότι οι μεταγγίσεις αίματος περιεγχειρητικά, πιθανόν να έχουν αρνητική επίδραση στην επιβίωση των ασθενών, που υποβάλλονται σε κολεκτομή για ορθοκολικό καρκίνο ή σε ηπατεκτομή για μετάσταση, εξαιτίας της ανοσοκατασταλτικής δράσης τους⁴⁴. Σε μια μελέτη από το Memorial Sloan Kettering Cancer Center μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι οι μεταγγίσεις αίματος περιεγχειρητικά σχετίζονται με σημαντική αύξηση των υποτροπών της νόσου μετά από ηπατεκτομή για μετάσταση. Όταν όμως έγινε πολυπαραγοντική ανάλυση διαπιστώθηκε ότι αυτός ο παράγοντας δεν ήταν σημαντικός⁴⁵. Ομοίως σε μελέτη των Cady και συν.⁹ διαπιστώθηκε ότι ο αριθμός των μεταγγιζομένων φιαλών αίματος περιεγχειρητικά δεν σχετίζεται με την πρόγνωση των ασθενών. Το ότι οι μεταγγίσεις επηρεάζουν αρνητικά την πρόγνωση^{44,46} είναι πιθανό να οφείλεται στο ότι οι ασθενείς με πιο εκτεταμένη νόσο απαιτούν πιο συχνά μεταγγίσεις αίματος επειδή υποβάλλονται σε μεγάλες ηπατεκτομές.

5.9. Εξωηπατική νόσος και μετάσταση στους λεμφαδένες

Η ύπαρξη εξωηπατικής νόσου σημαίνει συνήθως μη ιάσιμη κατάσταση. Εξαίρεση αποτελούν περιπτώσεις επέκτασης κατά συνέχεια ιστού και εξαιρέσιμες πνευμονικές μεταστάσεις^{35,39}. Η επιβίωση είναι βέβαια σαφώς μικρότερη σ' αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο οι Hughes και συν.² ανέφεραν πενταετή επιβίωση 20% σε 37 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη εκτομή ηπατικών και εξωηπατικών μεταστάσεων. Όμως από αυτούς τους ασθενείς, μόνο το 4% ήταν ελεύθεροι νόσου στο τέλος της πενταετίας. Οι Fortner και συν.³⁹ έκαναν εκτομές en bloc σε 14 ασθενείς με διήθηση ή σύμφυση του όγκου στο διάφραγμα, το επίπλου ή το παχύ έντερο. Από αυτούς 10 ήταν ελεύθεροι νόσου 4 έως 55 μήνες μετά από την εγχείρηση. Έτσι, μια επιθετική χειρουργική τακτική σε συνδυασμό με ένα χημειοθεραπευτικό πρωτόκολλο σε ασθενείς με εξωηπατική νόσο, που είναι σε καλή γενική κατάσταση, είναι δικαιολογημένη παρά το ότι δε φαίνεται να επιτυγχάνεται μακρόχρονη επιβίωση.

Η ύπαρξη διηθημένων λεμφαδένων κατά μήκος της κοιλιακής αρτηρίας ή της πυλαίας θεωρείται γενικά αντένδειξη για εκτομή. Τα αποτελέσματα εκτομών σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες ήταν φτωχά^{5,29,35,46}. Ωστόσο, υπάρχουν αναφορές

λίγων ασθενών με καλά ποσοστά επιβίωσης μετά από εκτεταμένο λεμφαδενικό καθαρισμό κατά την ηπατεκτομή σε συνδυασμό με μετεγχειρητική χημειοθεραπεία.³³ Κατά πόσο οι εκτεταμένοι λεμφαδενικοί καθαρισμοί σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συμβάλλουν στην καλύτερη επιβίωση των αρρώστων δεν είναι ακόμη ξεκαθαρισμένο.

6. ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΠΑΝΕΓΧΕΙΡΗΣΗΣ

Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της εκτομής των ηπατικών μεταστάσεων, περίπου 60-70% των αρρώστων πεθαίνουν από υποτροπή της νόσου σε πέντε χρόνια.^{47,48} Οι υποτροπές μπορεί να είναι τοπικές ή συστηματικές καταλαμβάνοντας πολλά όργανα. Οι περισσότερες υποτροπές παρατηρούνται τους πρώτους 12 μήνες μετά από την εκτομή των μεταστάσεων.⁴⁹

Η πιο συνηθισμένη θέση υποτροπής της νόσου είναι οι πνεύμονες.^{39,49} Υποτροπή της νόσου μόνο στο ήπαρ εμφανίζουν το 15 έως 40% των ασθενών. Από αυτούς μόνο το ένα τρίτο είναι κατάλληλοι για επανεπέμβαση εκτομής των μεταστάσεων.^{28,39,49,50}

Η δεύτερη εκτομή δεν φαίνεται να συνοδεύεται από υψηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα απ' ό,τι η πρώτη ηπατεκτομή^{29,30}. Η μέση επιβίωση των ασθενών μετά από δεύτερη εκτομή ηπατικών μεταστάσεων κυμαίνεται από 20 έως 31 μήνες, ενώ χωρίς εκτομή η μέση επιβίωση είναι περίπου 4 μήνες^{33,50}. Η πενταετής επιβίωση είναι περιορισμένη σε ποσοστό μικρότερο του 20%.

Τα αυξημένα επίπεδα CEA πριν από την κολεκτομή είναι ένας χρήσιμος δείκτης για την παρακολούθηση των ασθενών μετεγχειρητικά. Η ακριβής συχνότητα μέτρησης των επιπέδων του CEA μετά από την εκτομή του όγκου δεν είναι καθορισμένη. Από τους περισσότερους ερευνητές προτείνεται μέτρηση των επιπέδων του CEA ανά τρίμηνο για τα πρώτα τρία χρόνια και αραιότερα μετά^{29,30}. Οι λειτουργικές δοκιμασίες του ήπατος έχουν αμφίβολη αξία για τη διάγνωση των ηπατικών μεταστάσεων^{29,46}.

7. ΚΡΥΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΆΛΛΟΙ ΤΡΟΠΟΙ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗΣ ΤΩΝ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

Η κρυοχειρουργική, παρά το γεγονός ότι δεν έχει καθιερωθεί ως ριζική θεραπεία για τις μεταστάσεις του ήπατος από ορθοκολικό καρκίνο, μπορεί

να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ηπατεκτομή για την αντιμετώπιση υπολειμματικών βλαβών που είναι μη εξαιρεσιμες⁵¹⁻⁵³. Όμως, σε μια μελέτη των Adam και συν.⁵² στην οποία περιλήφθησαν 25 ασθενείς με μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο που αντιμετωπίστηκαν με κρυοχειρουργική, υποτροπή του όγκου εμφανίστηκε στους 11 ασθενείς μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης 16 μηνών. Οι περισσότερες υποτροπές ήταν τοπικές, παρά το γεγονός ότι η σφαίρα πάγου που σχηματιζόταν κατά την κρυοθεραπεία ελέγχονταν υπερηχοτομογραφικά. Το γεγονός αυτό σημαίνει ότι ορισμένα κακοήγη κύτταρα παραμένουν ζωντανά.

Η εμπειρία από την καταστροφή ηπατικών μεταστάσεων με **υπερθερμία** περιορίζεται κυρίως σε ασθενείς με μη εξαιρεσιμες μεταστάσεις. Σε πολυλούς από αυτούς η καταστροφή του όγκου έγινε με διαδερμική προσπέλαση ή λαπαροσκοπικά. Φαίνεται, ότι η θεραπεία αυτή έχει ως αποτέλεσμα έλεγχο της νόσου για μεγάλο χρονικό διάστημα⁵³⁻⁵⁸.

Η έγχυση **αλκοόλης** εντός της μεταστατικής εστίας είναι λιγότερο αποτελεσματική, εξαιτίας του ότι ο όγκος είναι πιο στερρός απ' ό,τι το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και εμποδίζεται η διάχυση του οινοπνεύματος εντός της μεταστατικής εστίας^{54,59}.

Οποιαδήποτε από τις μεθόδους τοπικής καταστροφής του όγκου μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματική της μη πλήρους χειρουργικής εκτομής και έτσι να επεκταθούν τα όρια εξαιρεσιμότητας των μεταστάσεων⁶⁰. Ωστόσο, ο κίνδυνος εμφύτευσης του όγκου κατά μήκος του πόρου της βελόνης ή του ηλεκτροδίου που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παραμένει ένα πρόβλημα.

8. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μετά από εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων 60-70% των αρρώστων θα εμφανίσουν υποτροπή της νόσου, συνήθως στο ήπαρ. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη μια αποτελεσματική συμπληρωματική χημειοθεραπεία. Ωστόσο, το ιδανικό χημειοθεραπευτικό φάρμακο, καθώς και η οδός και ο τρόπος χορήγησής του απαιτούν διευκρίνιση κατά περίπτωση.

Η **συστηματική** χημειοθεραπεία, μετά από εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων, βρέθηκε ότι δεν βελτιώνει την επιβίωση των αρρώστων⁶¹⁻⁶³. Η χορήγηση χημειοθεραπείας δια της **ηπατικής αρτηρίας**, μετά από εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων, έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί. Λίγες όμως, συγκριτικές μελέτες έχουν γίνει, οι οποίες να συγκρίνουν τα αποτελέσματα της ενδαρτηριακής με

αυτά της συστηματικής χημειοθεραπείας. Από τις μελέτες αυτές, δεν υπάρχει σαφής απόδειξη βελτίωσης της επιβίωσης με την ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία σε σύγκριση με τη συστηματική⁶³⁻⁶⁹.

Σε μια συγκριτική μελέτη των Wagnan και συν.⁶⁷ η ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία μετά από εκτομή μονήρων μεταστάσεων, αύξησε το μέσο χρόνο ελεύθερης νόσου επιβίωσης από 8,7 σε 31,8 μήνες, αλλά ο αριθμός των ασθενών που μελετήθηκαν ήταν μικρός και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Άλλοι όμως ερευνητές, διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση των ασθενών^{68,69}. Το πιο μεγάλο μειονέκτημα αυτής της προσπέλασης είναι η ανάπτυξη εξωηπατικών μεταστάσεων, οι οποίες παρατηρούνται στο 40-70% των αργώτων. Έτσι, φαίνεται λογικό ότι θα ήταν χρήσιμος ο συνδυασμός της ενδαρτηριακής με συστηματική χημειοθεραπεία. Αλλά σε μια μελέτη των Lorenz και συν.⁷⁰ ο συνδυασμός συστηματικής και ενδαρτηριακής χημειοθεραπείας με 5-FUDR (5-fluoro-2-deoxyuridine) δεν είχε επίδραση στο χρόνο εκδήλωσης της εξωηπατικής νόσου.

Η χημειοθεραπεία δια της **πυλαίας φλέβας** αποτελεί εναλλακτική οδό περιοχικής χημειοθεραπείας στο ήπαρ. Η εφαρμογή της όμως, μετά από εκτομή των μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο, δεν βρέθηκε ότι βελτιώνει την επιβίωση των αργώτων.^{70,71} Εξάλλου, σε μια συγκριτική μελέτη των Takano και συν.⁷², στην οποία μετά από την εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες και υποβλήθηκαν αντίστοιχα σε συστηματική, ενδαρτηριακή και δια της πυλαίας χημειοθεραπεία, δεν διαπιστώθηκε διαφορά στα ποσοστά υποτροπής του όγκου. Σχεδόν παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μιας άλλης ιαπωνικής μελέτης, στην οποία μετά από την εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο, χορηγήθηκαν δια της πυλαίας 5-FU (5-fluorouracil) και Lipiodol-aclarubicin.⁷³ Η επιβίωση των ασθενών στον 1 χρόνο βελτιώθηκε, αλλά δεν επηρεάστηκε η επιβίωση στα 2 και στα 3 χρόνια μετά από την εκτομή των μεταστάσεων. Το περιορισμένο όφελος από τη χημειοθεραπεία σ' αυτή τη μελέτη αποδόθηκε μάλλον στις συστηματικές δράσεις της 5-FU παρά σε κάποιο πλεονέκτημα της χορήγησης του φαρμάκου δια της πυλαίας.

Οι περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονται σήμερα σε ηπατεκτομή, έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία με 5-FU σε συνδυασμό με λευκοβορίνη ή λεβαμιζόλη. Έτσι, η αντίσταση του όγκου στην επανειλημμένη χρήση του ίδιου χη-

μειοθεραπευτικού φαρμάκου είναι ένας παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την επιλογή της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας μετά από την εκτομή των μεταστάσεων, καθώς το ποσοστό απάντησης μπορεί να είναι σημαντικά ελαττωμένο στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε χημειοθεραπεία. Στις περιπτώσεις αυτές υπάρχουν διάφορες εναλλακτικές επιλογές. Έτσι για παράδειγμα, η υψηλή δόση 5-FU σε υποτροπή όγκου παχέος εντέρου ακολουθείται από υψηλό ποσοστό απάντησης σε άτομα που η συνήθης δόση 5-FU έχει αποτύχει⁷⁴. Ακόμη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η βραδεία απελευθέρωση των διαφόρων χημειοθεραπευτικών με τη βοήθεια εμφυτεύσιμων αντλιών, μετά από την εκτομή των μεταστάσεων^{75,76}.

9. ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΑΣ

Κατά την τελευταία τετραετία (1997-2000) υποβλήθηκαν σε εκτομή ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο 7 ασθενείς της κλινικής μας, 3 άνδρες και 4 γυναίκες, ηλικίας 56 ως 70 ετών (μέση ηλικία 60.85 έτη)⁷⁷. Ο πρωτοπαθής όγκος εντοπιζόταν στο δεξιό κόλον σε 2 ασθενείς, στο αριστερό κόλον σε 4 ασθενείς και στο ορθό σε 1 ασθενή. Ένας ασθενής είχε όγκο σταδίου B κατά Dukes' και εμφάνισε μετάσταση 1 χρόνο μετά από την εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου. Ένας είχε όγκο C κατά Dukes' και εμφάνισε μετάσταση 4 μήνες μετά από την εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου. Πέντε ασθενείς είχαν σύγχρονες μεταστάσεις (Dukes' D). Μετάσταση στους μεσεντέριους λεμφαδένες υπήρχε κατά την εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου σε 5 ασθενείς. Τέσσερις ασθενείς είχαν μονήρεις μεταστάσεις, δύο ασθενείς είχαν δύο μεταστάσεις και ένας ασθενής είχε τρεις μεταστάσεις.

Κατά την εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων, ένας ασθενής είχε μεταστάσεις στους παραορτικούς λεμφαδένες. Σε 3 από τους 5 ασθενείς με τις σύγχρονες μεταστάσεις έγινε εκτομή των μεταστάσεων ταυτόχρονα με την κολεκτομή. Στους υπόλοιπους 2 η εκτομή των μεταστάσεων έγινε 40 και 52 μέρες αντίστοιχα μετά από την εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου. Μείζονες ηπατεκτομές έγιναν σε 4 ασθενείς, σε 3 δεξιά ηπατεκτομή και σε 1 αριστερά λοβεκομή. Στους υπόλοιπους 3 έγιναν σφηνοειδείς εκτομές. Δεν είχαμε άμεσους μετεγχειρητικούς θανάτους ή μείζονες επιπλοκές.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν συμπληρωματικά σε συστηματική χημειοθεραπεία με 5-FU και λευκοβορίνη, εκτός από μια ασθενή που είχε μετά-

σταση στους παραορτικούς λεμφαδένες και διέκοψε την προταθείσα θεραπεία.

Ένας ασθενής που είχε 3 σύγχρονες μεταστάσεις και υποβλήθηκε σε δεξιά ηπατεκτομή, κατέληξε από υποτροπή της νόσου 29 μήνες μετά από την ηπατεκτομή. Ένας ασθενής με μονήρη μετάσταση 4 μήνες μετά από την εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου υποβλήθηκε σε δεξιά ηπατεκτομή και έχει γενικευμένη νόσο, 14 μήνες μετά από την ηπατεκτομή. Η ασθενής με τους διηθημένους παραορτικούς λεμφαδένες είναι σε τελικό στάδιο 38 μήνες μετά από την εκτομή των μεταστάσεων.

Τέσσερις ασθενείς είναι ελεύθεροι νόσου 22-50 μήνες (μέσος όρος 33 μήνες) μετά από την εκτομή των μεταστατικών εστιών. Από τους ασθενείς αυτούς 3 είχαν σύγχρονες μονήρεις μικρές μεταστάσεις που αφαιρέθηκαν με σφηνοειδή εκτομή. Τη μακρότερη επιβίωση (50 μήνες) έχει μια ασθενής που υποβλήθηκε σε δεξιά ηπατεκτομή για μονήρη μετάσταση που εμφανίστηκε 1 χρόνο μετά από εκτομή όγκου B κατά Dukes'.

10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χειρουργική εκτομή είναι η μόνη θεραπευτική αντιμετώπιση που μπορεί να προσφέρει ίαση στους ασθενείς με μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο. Για το λόγο αυτό πρέπει να γίνεται τακτική παρακολούθηση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκτομή καρκίνου του παχέος εντέρου και ορθού, με τη χρήση απεικονιστικών μεθόδων (US, CT) και καρκινικών δεικτών, σε μια προσπάθεια διάγνωσης των ηπατικών μεταστάσεων σε πρώιμο στάδιο ώστε να είναι δυνατή η εκτομή των. Η προεγχειρητική εκτίμηση του αριθμού και της θέσης των μεταστάσεων μπορεί να ολοκληρωθεί με τη διενέργεια λαπαροσκοπικής και λαπαροσκοπικού υπερηχοτομογραφήματος⁷⁸ πριν αποφασιστεί μια ανοικτή εγχείρηση.

Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε πρώτη εκτομή ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο επιτυγχάνεται πενταετής επιβίωση γύρω στο 40%. Σε ορισμένες ομάδες ασθενών που παλαιότερα θεωρούνταν ότι έχουν μη εξαιρεσιμες μεταστάσεις μπορεί να επιτευχθεί καλή επιβίωση με την τοπική καταστροφή των μεταστάσεων ή με συνδυασμό χειρουργικής εκτομής ορισμένων από αυτές και τοπικής καταστροφής των υπολοίπων.

Τα κριτήρια εξαιρεσιμότητας των μεταστάσεων έχουν αλλάξει σήμερα, έτσι ώστε κάθε ασθενής με ηπατικές μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο, ακόμη και αν φαίνεται ότι έχει μη εξαιρεσιμη

νόσο, πρέπει να εκτιμάται από έναν χειρουργό ήπατος. Οι ασθενείς που αρχικά έχουν μη εξαιρεσιμη νόσο και υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται από χειρουργό ώστε η πιθανότητα χειρουργικής εκτομής να εκτιμάται συνεχώς.

ABSTRACT

Tsalis K. The role of surgical resection of liver metastases in colorectal carcinoma. *Hell Jatr*, 2001, 67: 31-41.

Resection of liver metastases from primary colorectal carcinoma is still the best hope for cure that is applicable in selected patients. Unfortunately recurrent tumor develops in 60 per cent of patients. Poor prognostic factors for survival include heavy tumor burden, the presence of extrahepatic disease, synchronous metastases, and the inability to perform resection with at least 1cm margin. Questionable poor prognostic factors include multiple metastases (more than three), bilobar disease, high preoperative CEA levels, and need to transfuse patients during resection. Intraoperative ultrasonography of the liver is important in order to detect occult metastases and to delineate the anatomy of the liver. The surgeon should be experienced in wedge, segmental, and lobar resection.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Bengmark S, Halstrom L.* The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. *Cancer* 1969, 23: 198-202.
2. *Hughes K, Scheele J, Sugarbacker P.* Surgery for colorectal cancer metastatic to the liver. *Surg Clin North Am* 1989, 69: 339-59.
3. *Niederhuber J, Ensminger W.* Surgical considerations in the management of hepatic neoplasia. *Semin Oncol* 1983, 10: 135-47.
4. *Wood C, Gillis C, Blumgart L.* A retrospective study of the natural history of patients with liver metastasis from colorectal cancer. *Clin Oncol* 1976, 2: 285-8.
5. *Hughes K, Simon R, Sanghorabodi S et al.* Resection of the liver for colorectal carcinoma metastasis: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986, 100: 278-84.
6. *Ballantyne G, Quin J.* Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Cancer* 1993, 71: 4252-66.
7. *Woodington G, Waugh J.* Results of resection of metastatic tumors of the liver. *Am J Surg* 1963, 105: 24-8.
8. *Hughes K, Simon R, Sanghorabodi S et al.* Resection of the liver for colorectal carcinoma metastasis: a multi-institutional study of indications for resection. *Surgery*

- 1988, 103: 278-88.
9. *Cady B, Stone M, McDermott W, et al.* Technical and biological factors in disease-free survival after hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Arch Surg* 1992, 127: 561-9.
 10. *Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant J, et al.* Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 1996, 77: 1254-62.
 11. *Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M.* Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995, 19: 59-71.
 12. *Geoghegan J and Scheele J.* Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1999, 86: 158-69.
 13. *Bismuth H.* Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg* 1982, 6: 3-9.
 14. *Belghiti J, Noun R, Zante E et al.* Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. A controlled study. *Ann Surg* 1996, 224: 155-61.
 15. *Huguet C and Gavelli A.* Experience with total vascular isolation of the liver. *Semin in Liver Dis* 1994, 14: 115-9.
 16. *Nakamura S, Sakaguchi S, Kitazawa T, et al.* Hepatic vein reconstruction for preserving remnant liver function. *Arch Surg* 1990, 125: 1455-9.
 17. *Huguet C, Ferri M, Gavelli A.* Resection of the suprarenal inferior vena cava. The role of prosthetic replacement. *Arch Surg* 1995, 130: 793-7.
 18. *Fortner J, Shiu M, Kinne D, et al.* Major hepatic resection using vascular isolation and hypothermic perfusion. *Ann Surg* 1974, 180: 644-52.
 19. *Pichlmayr R, Grosse H, Hauss J, et al.* Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and surgery on the in situ perfused liver. *Br J Surg* 1990, 77: 21-6.
 20. *Hannoun T, Borie D, Balladur P, et al.* Ex situ in vivo hepatic resection. Technique and initial results. *Chirurgie* 1992, 118: 292-6.
 21. *Hannoun L and Delva E.* Les resections hepatiques pour metastases: Techniques chirurgicales et resultats. In *Bismuth H, Farges O, Le Treut YP, et al.* Tumeurs du foie et des voies biliaires. AFC 93 Congress Francais de Chirurgie. Paris. Octobre 1991: 37-56.
 22. *Zwiebel W.* Hepatic ultrasonography. In *Wilson M, Ruzika R, eds.* Modern imaging of the liver. New York: Marcel Dekker, 1989: 325-463.
 23. *Gunven P, Makuuchi M, Takayasu K, et al.* Preoperative imaging of liver metastases. Comparison of angiography, CT scan and ultrasonography. *Ann Surg* 1985, 202: 573-9.
 24. *Smith T, Kemeny M, Sugarbaker P, et al.* A prospective study of hepatic imaging in the detection of metastatic disease. *Ann Surg* 1986, 195: 486-91.
 25. *Kruskal J, Kane R.* Correlative imaging of malignant liver tumors. *Seminars in U/S, CT and MRI* 1992, 13: 336-54.
 26. *Sigel B.* New and developing uses for operative ultrasonography. Philadelphia: Lea & Febiger, 1982: 165-87.
 27. *Emre S, Schwartz M, Katz E, Miller C.* Liver resection under total vascular isolation: variation on a theme. *Ann Surg* 1993, 217: 15-9.
 28. *Sheiner P and Brower S.* Treatment of metastatic cancer to the liver. *Semin in Liver Dis* 1994, 14: 169-77.
 29. *Millikan K, Staren E, Doolas A.* Invasive therapy of metastatic colorectal cancer to the liver. *Surg Clin North Am* 1997, 77: 27-48.
 30. *Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga J, et al.* Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: A proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg* 1999, 189: 291-9.
 31. *Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, et al.* Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2000, 231: 59-66.
 32. *Holm A, Bradley E, Aldrete J.* Hepatic resection of metastases from colorectal carcinoma: morbidity, mortality and pattern of recurrence. *Ann Surg* 1989, 209: 428-34.
 33. *Nakamura S, Yokoi Y, Suzuki S, et al.* Results of extensive surgery for liver metastases in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1992, 79: 35-8.
 34. *Wagner J, Adson M, Van Heerden J, et al.* The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1984, 199: 502-7.
 35. *Adson MA, Van Heerden J, Adson MH, et al.* Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1984, 119: 647-51.
 36. *Fegiz G, Ramacciato G, Gennari L, et al.* Hepatic resections for colorectal metastases: the Italian multicenter experience. *J Surg Oncol* 1991, 2 (Suppl): 144-54.
 37. *Gazzaniga G, Cogolo L, Ciferri E, Pestarino C.* Liver surgery for metastases. Clinical results. *J Surg Oncol* 1991, 2 (Suppl): 59-62.
 38. *Cobourn C, Makowka L, Langer B, et al.* Examination of patient selection and outcome for hepatic resection for metastatic disease. *Surg Gynecol Obstet* 1987, 165: 239-46.
 39. *Fortner G, Silva J, Golbey R, et al.* Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1984, 199: 306-15.
 40. *Martin E, Minton J, Carey L.* CEA directed second-look surgery in asymptomatic patients after primary resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1985, 202: 310-7.
 41. *Verdi C, Ahman F, Schifman R, et al.* Comparative evaluation of serum CA 19-5 and carcinoembryonic antigen in metastatic carcinoma. *Cancer* 1993, 71: 3625-32.
 42. *Cady B, Jenkins R, Steele G, et al.* Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis. A critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg* 1998, 227: 566-71.
 43. *Elias D, Cavalcanti A, Sabourin J, et al.* Resection of liver metastases from colorectal cancer: the real impact of the surgical margin. *Eur J Surg Oncol* 1998, 24: 174-9.
 44. *Stephenson K, Steinberg S, Hughes K, et al.* Perioperative blood transfusions are associated with decreased time to recurrence and decreased survival after resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1988, 208: 679-87.

45. *Younes R, Rogatko A, Brennan M.* The influence of intraoperative hypotension and perioperative blood transfusion on disease free survival in patients with complete resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1991, 214: 107-13.
46. *Rosen C, Nagorney D, Taswell H, et al.* Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1992, 216: 493-505.
47. *Hughes K, Sugarbaker P.* Resection of the liver for metastatic solid tumors. In Rosenberg S, ed. *Surgical treatment of metastatic cancer.* Philadelphia: JB. Lippincott, 1987.
48. *Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Gall F.* Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 1991, 110: 13-29.
49. *Steele G, Ravikumar T.* Resection of hepatic metastases from colorectal cancer: biological perspectives. *Ann Surg* 1989, 210: 127-38.
50. *Nordlinger B, Vaillant J, Guiguet M, et al.* Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143 cases. *J Clin Oncol* 1994, 12: 1491-6.
51. *Ravikumar TS, Kane R, Cady B, et al.* A 5-year study of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Arch Surg* 1991, 126: 1520-4.
52. *Adam R, Akpinar E, Johann M, et al.* Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg* 1997, 225: 39-50.
53. *Pearson AS, Izzo F, Fleming RYD, et al.* Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg* 1999, 178: 592-9.
54. *Schroder T, Castren-Persons M, Lehtinen A, Taavitsainen M.* Percutaneous interstitial laser hyperthermia in clinical use. *Ann Chir Gynaecol* 1994, 83: 286-90.
55. *Roberts HR, Paley M, Hall-Craggs MA, et al.* Dynamic magnetic resonance control of interstitial laser photocoagulation therapy of colorectal hepatic metastases. *Lancet* 1994, 343: 1221 (Letter).
56. *Vogl TJ, Muller PK, Hammerstingl R, et al.* Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy technique and prospective results. *Radiology* 1995, 196: 257-65.
57. *Berber E, Flesher LN, Siperstein EA.* Initial clinical evaluation of the RITA 5-centimeter radiofrequency thermal ablation catheter in the treatment of liver tumors. *Cancer J* 2000, 6 (suppl 4): S319-29.
58. *Machi J, Oishi JA, Morioka KW, et al.* Radiofrequency thermal ablation of synchronous metastatic liver tumors can be performed safely in conjunction with colorectal cancer resection. *Cancer J* 2000, 6 (suppl 4): S344-50.
59. *Bismuth H, Adam R, Levi F, et al.* Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996, 224: 509-22.
60. *Preketes AP, Caplehorn JR, King J, et al.* Effect of hepatic artery chemotherapy on survival of patients with hepatic metastases from colorectal carcinoma treated with cryotherapy. *World J Surg* 1995, 19: 768-71.
61. *Fortner JG, Silva JS, Golbey RB, et al.* Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer; I. Treatment by hepatic resection. *Ann Surg* 1984, 199: 306-16.
62. *August DA, Sugarbaker PH, Ottow RT, et al.* Hepatic resection of colorectal metastases: influence of clinical factors and adjuvant intraperitoneal 5-fluorouracil via Tenckhoff catheter on survival. *Ann Surg* 1985, 201: 210-8.
63. *Donato N, Dario C, Giovanni S, et al.* Retrospective study of adjuvant chemotherapy after surgical resection of colorectal cancer metastatic to the liver. *Eur J Surg Oncol* 1994, 20: 454-60.
64. *Patt YZ, McBride CM, Ames FC, et al.* Adjuvant perioperative hepatic arterial mitomycin C and floxuridine combined with surgical resection of metastatic colorectal cancer in the liver. *Cancer* 1987, 59: 867-73.
65. *Moriya Y, Sugihara K, Hojo, Makuuchi M.* Adjuvant hepatic intra-arterial chemotherapy after potentially curative hepatectomy for liver metastases from colorectal cancer: a pilot study. *Eur J Surg Oncol* 1991, 17: 519-25.
66. *Curley SA, Roh MS, Chase JL, Hohn DC.* Adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases. *Am J Surg* 1993, 166: 743-8.
67. *Wagnan LD, Kemeny MM, Leong L, et al.* A prospective, randomized evaluation of the treatment of colorectal cancer metastatic to the liver. *J Clin Oncol* 1990, 8: 1885-93.
68. *Tsuji Y, Nishimura A, Katsuki Y, Yasuda T.* Preventive chemotherapy for residual liver after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryobo* 1995, 22: 1493-6.
69. *Lygidakis NJ, Ziras N, Parisis J.* Resection versus resection combined with adjuvant pre- and post-operative chemotherapy-immunotherapy for metastatic colorectal liver cancer. A new look at an old problem. *Hepato-gastroenterology* 1995, 42: 155-61.
70. *Elias D, Lasser P, Rougier P, et al.* Early adjuvant intra-portal chemotherapy after curative hepatectomy for colorectal liver metastases- a pilot study. *Eur J Surg Oncol* 1987, 13: 247-50.
71. *Seitz JF, Aubert C, Giovanni M, et al.* Early adjuvant intra-portal chemotherapy with 5-fluorouracil after hepatic resection of colorectal metastasis: a preliminary clinical and pharmacokinetic study. *Bull Cancer* 1989, 76: 1127-32.
72. *Takano S, Moriguchi M, Seki N, et al.* The significance of portal infusion chemotherapy for prevention of recurrence in residual liver after hepatectomy for metastases from colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryobo* 1994, 21: 2176-8.
73. *Ambiru S, Miyaraki M, Ito H, et al.* Intra-portal infusion of 5-FU and Lipiodol-aclarubicin after hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1995, 96: 145-52.
74. *Joger E, Klein O, Wochter B, et al.* Second-line treatment with high-dose 5-fluorouracil and folinic acid in ad-

- vanced colorectal cancer refractory to standard-dose 5-fluorouracil treatment. *Oncology* 1995, 52: 470-3.
75. *Schneider-Gadicke E, Riethmuller G.* Prevention of manifest metastasis with monoclonal antibodies: a novel approach to immunotherapy of solid tumours. *Eur J Cancer* 1995, 31A: 1326-30.
76. *Rothenburg ML, Eckardt JR, Kuhn JG, et al.* Phase II trial of irinotecan in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996, 14: 1128-35.
77. *Τσαλής Κ, Μπότσιος Δ, Ευαγγέλου Ι. κ.α.* Η Χειρουργική αντιμετώπιση των ηπατικών μεταστάσεων. 4ο Συνέδριο Χειρουργικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος, Ιωάννινα 1999, Τόμος περιλήψεων σελ. 199, ΕΑ 232.
78. *Rahusen F, Cuesta M, Borgstein P, et al.* Selection of patients for resection of colorectal metastases to the liver using diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasonography. *Ann Surg* 1999, 230: 31-7.

Αλληλογραφία:

Κ. Τσαλής
Κοτυώρων 19
55131 Καλαμαριά Θεσσαλονίκης

Corresponding author:

Κ. Tsalis
19 Kotioron Str.
55131 Thessaloniki,
Greece

Μοριακοί μηχανισμοί ελέγχου της κυτταρικής απόπτωσης

Δημήτριος Μηλιαράς, Ελπίδα-Νίκη Νικολούση-Εμμανουήλ

Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας, Ιατρικό Τμήμα ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η απόπτωση αποτελεί ουσιώδη διαδικασία ομοιοστασίας των ζώντων οργανισμών, διά της οποίας αυτοί απαλλάσσονται από άχρηστα και επικίνδυνα κύτταρα. Ελαττωμένος ρυθμός απόπτωσης μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη καρκίνου ή αυτοάνοσο νόσημα, ενώ αυξημένος ρυθμός απόπτωσης έχει ως αποτέλεσμα εκφυλιστικές παθήσεις. Στους μοριακούς μηχανισμούς ελέγχου της απόπτωσης περιλαμβάνονται η οικογένεια του γονιδίου bcl-2 και οι κασπάσες ή κυστεϊνικές πρωτεά-

σες, ορισμένες από τις οποίες είναι ρυθμιστικές. Στη ρύθμιση της απόπτωσης συμμετέχουν και επιφανειακοί κυτταρικοί υποδοχείς, όπως ο Fas και ο TNFR, οι οποίοι έχουν ιδιαίτερη σημασία για την ομαλή λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος. Η έρευνα για το φαινόμενο της απόπτωσης πιστεύεται πως θα συμβάλει στην αποτελεσματικότερη θεραπεία νεοπλασματικών, ανοσολογικών και εκφυλιστικών νοσημάτων.

Ελλην Ιατρ 2001, 67: 42 - 50.

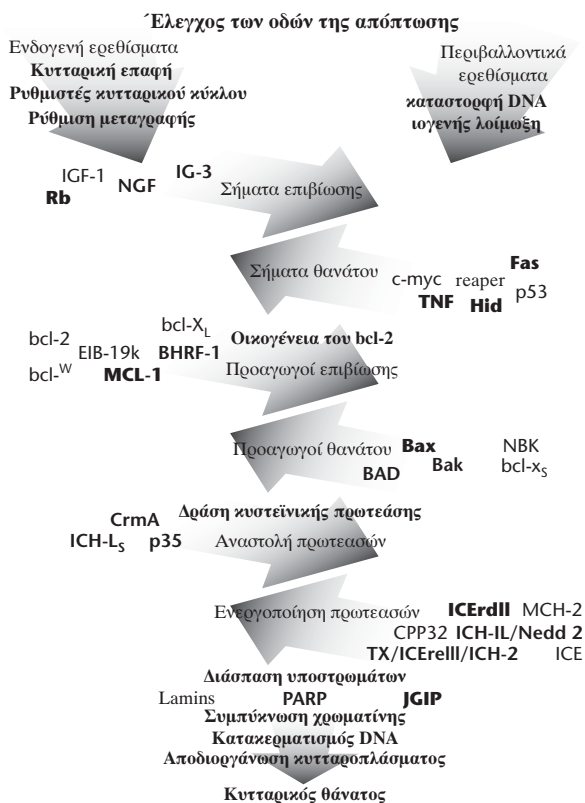
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κυτταρική απόπτωση παίζει ρυθμιστικό και προστατευτικό ρόλο στους ζώντες οργανισμούς, απαλλάσσοντάς τους από άχρηστα ή επικίνδυνα κύτταρα. Η απόπτωση ή όπως αλλιώς αποκαλείται “προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος”, είναι μία ενδογενής, φυσιολογική, κυτταρική διεργασία απαραίτητη για την διατήρηση της ομοιοστασίας. Κύτταρα που έχουν επιτελέσει την αποστολή τους (όπως π.χ. διάφορα κύτταρα κατά τη μορφογένεση στην εμβρυϊκή ζωή) ή κύτταρα που είναι επικίνδυνα για τον οργανισμό (όπως π.χ. αυτοαντιδραστικά Τ-λεμφοκύτταρα ή κύτταρα που έχουν συσσωρεύσει μεταλλάξεις στο DNA τους) απομακρύνονται με τον μηχανισμό της απόπτωσης. Κατά την απόπτωση το κύτταρο και ο πυρήνας του καθίστανται περισσότερο συμπυκνωμένοι και μικραίνουν. Ο πυρήνας γίνεται σκοτεινόχρωμος, πυκνωτικός και στη συνέχεια η χρωματίνη κατατεμαχίζεται από DNA-ενδονουκλεάσες. Στο κυτταρόπλασμα εμφανίζονται κυστίδια και τελικά προκύπτουν κυτταρικά θραύσματα που φαγοκυτταρώνονται από μακροφάγα, χωρίς έκλυση φλεγμονώδους αντίδρασης. Σε αντιδιαστολή, η νέκρωση είναι μία παθολογική διεργασία, κατά την οποία επέρχεται ο κυτταρικός θάνατος από διάφορους βλαπι-

κούς παράγοντες, όπως μικροοργανισμούς, χημικές ουσίες, ισχαιμία, κ.α. Στη νέκρωση τα κύτταρα διογκώνονται, τα οργανίδια τους αυξάνουν σε μέγεθος και τελικά το κύτταρο ρήγνυται και το περιεχόμενο του απελευθερώνεται στον εξωκυττάριο χώρο. Τα μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν τα υπολείμματα των νεκρωμένων κυττάρων και προσελκύουν άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, προκαλώντας φλεγμονώδη αντίδραση.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για την απόπτωση, και έχουν ανακαλυφθεί πολλές πτυχές και στάδια αυτού του βιολογικού φαινομένου (Εικ. 1), όπως ο ρόλος των ρυθμιστικών μορίων της απόπτωσης στην ανάπτυξη του οργανισμού και στην παθογένεση διάφορων νόσων. Έτσι, ενώ ελαττωμένη απόπτωση μπορεί να προκαλέσει καρκίνο και αυτοάνοσα νοσήματα, η αυξημένη απόπτωση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα εκφυλιστικές παθήσεις. Παράλληλα, η δυνατότητα φαρμακευτικής επέμβασης στο μηχανισμό της απόπτωσης είναι μια νέα ιδιαίτερα υποσχόμενη, πιθανή θεραπευτική μέθοδος για διάφορα νοσήματα.

Οι συντελεστές των ρυθμιστικών μηχανισμών της απόπτωσης περιλαμβάνουν τα μέλη της οικογένειας του γονιδίου bcl-2 και τις κασπάσες ή κυστεϊ-



Εικ. 1. Συνοπτική παρουσίαση των μηχανισμών και των μορίων που συμμετέχουν στη διαδικασία της απόπτωσης, σε διάφορα επίπεδα.

νικές πρωτεάσες που σχετίζονται με το μετατρεπτικό ένζυμο της ιντερλευκίνης-1β (Interleukin Converting Enzyme-ICE πρωτεάσες). Οι σχετιζόμενες με το bcl-2 πρωτεΐνες είτε καταστέλλουν, είτε ευνοούν την απόπτωση, αλληλεπιδρώντας και λειτουργικά ανταγωνιζόμενες η μία την άλλη. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις είτε εμποδίζουν την ενεργοποίηση κασπασών, στην περίπτωση της αναστολής της απόπτωσης ή προάγουν την ενεργοποίηση κασπασών, στην περίπτωση της πρόκλησης της απόπτωσης. Ένα άλλο ουσιαστικό βήμα στην κατανόηση του μηχανισμού της απόπτωσης ήταν η αποκάλυψη του τρόπου μεταβίβασης σημάτων μέσω των υποδοχέων Fas (FS-7 cell-associated cell surface antigen ή CD 95) και TNFR (Tumor Necrosis Factor Receptor: υποδοχέας του παράγοντα νέκρωσης των όγκων). Οι υποδοχείς αυτοί ελέγχουν άμεσα την ενεργοποίηση των κασπασών, κινητοποιώντας προσαρμοζόμενα μόρια και κασπάσες στο κυτταροπλασματικό τμήμα του υποδοχέα. Τέλος, έχει διαπιστωθεί λειτουργική ομοιότητα μεταξύ των ρυθμιστών της απόπτωσης στους νηματώδεις σκώληκες και των αναλόγων ουσιών τους στα θηλαστικά.

2. Η ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ bcl-2

Το bcl-2 αποτελεί το πρότυπο μίας οικογένειας πρωτεϊνών με περισσότερα από δώδεκα μέλη, που κωδικοποιούνται σε διάφορα είδη, από θηλαστικά έως έλμινθες και ιούς. Η έκφραση ορισμένων από αυτά τα γονίδια, όπως το bcl-2 και το bcl-x_L, καταστέλλει την απόπτωση, ενώ έκφραση άλλων όπως το bak και το bax, προάγει την απόπτωση¹. Αυτές οι προαποπτωτικές πρωτεΐνες αλληλεπιδρούν ανταγωνιστικά με αντιαποπτωτικές πρωτεΐνες, μέσω του τμήματος τους BH3, και ρυθμίζουν τον χρόνο επιβίωσης των κυττάρων². Αυτή η ρύθμιση καθορίζεται από το επίπεδο της έκφρασης κάθε μίας από αυτές τις πρωτεΐνες. Αν για παράδειγμα τα επίπεδα του bcl-2 είναι υψηλότερα από τα επίπεδα του bax, τότε επικρατεί η επιβίωση, ενώ όταν συμβαίνει το αντίθετο επιταχύνεται ο κυτταρικός θάνατος. Η υπόθεση, ότι το bcl-2 γενικά ευνοεί την κυτταρική επιβίωση, προκύπτει από την ταυτοποίηση πρωτεϊνών που περιλαμβάνουν μόνο το τμήμα BH3, ενώ κατά τα λοιπά δεν προσομοιάζουν με την αλληλουχία αμινοξέων του bax, και οι οποίες έχουν την ιδιότητα να συνδέονται με παρόμοιες προς το bcl-2 πρωτεΐνες και να προκαλούν κυτταρικό θάνατο^{3,4}. Επιπρόσθετα, υπάρχουν ολιγοπεπτίδια που περιέχουν το τμήμα BH3 και λίγα ακόμη αμινοξέα, τα οποία είναι ικανά να αλληλεπιδράσουν με τις ανταγωνιστικές της απόπτωσης πρωτεΐνες και να προκαλέσουν κυτταρικό θάνατο⁵. Αυτή η τάξη πρωτεϊνών μπορεί να ρυθμίζει την απόπτωση με κυρίαρχη-αρνητική αναστολή. Ο αριθμός των μελών αυτής της οικογένειας των ανταγωνιστών της επιβίωσης που περιέχουν μόνο το τμήμα BH3, συνεχίζει να αυξάνει. Μένει να διαλευκανθεί εάν οι προσομοιάζοντες προς το bcl-2 προαγωγοί της απόπτωσης, προκαλούν από μόνοι τους κυτταρικό θάνατο ή απλά ανταγωνίζονται το bcl-2.

Υπερέκφραση του bcl-2 μπορεί να προκαλέσει καρκίνο και αυτό αποτελεί καθοριστικό παράγοντα στα Β-λεμφομάτα, θυλακιδώδους κέντρου¹. Το bcl-2 είναι απαραίτητο για την μετεμβρυϊκή ανάπτυξη, ενώ το bcl-x για την εμβρυϊκή⁶. Απώλεια του bax αποδιοργανώνει την ανάπτυξη⁷ και προκαλεί καρκίνο στα ποντίκια⁸ και πιθανώς και στους ανθρώπους⁹. Συμβατό επίσης με τον ρόλο των προαγωγών της απόπτωσης στον σχηματισμό όγκων, είναι το γεγονός ότι η υπερέκφραση του bax ή του Nbk/Bik καταστέλλει την εξαλλαγή των κυττάρων in vitro¹⁰. Το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53, που υφίσταται μεταλλάξεις στους μισούς περίπου όγκους του ανθρώπου, στην φυσιολογική του μορφή (wild type) μπορεί να ενεργοποιήσει την απόπτωση μέσω διέ-

γερσης της αντιγραφής του *bax*^{6,11}.

Φαίνεται ότι οι αναστολές της απόπτωσης της οικογένειας του *bcl-2*, εμποδίζουν την ενεργοποίηση των *κασπασών*¹²⁻¹⁴. Δεν είναι γνωστό πώς επιτυγχάνεται αυτό. Ο προσδιορισμός της δομής μίας πρωτεΐνης με άγνωστη βιοχημική δραστηριότητα, αλλά γνωστή βιολογική δράση, όπως συμβαίνει με το *bcl-2*, μπορεί να είναι διαφωτιστικός, όταν η δομή της προσομοιάζει με την δομή μίας πρωτεΐνης με γνωστή βιολογική λειτουργία. Η δομή του *bcl-x_L* έχει παρόμοια δομή με το τμήμα της διφθεριτικής τοξίνης που σχηματίζει ένα πόρο. Αυτό υποδηλώνει ότι το *bcl-x_L* και πιθανώς και το *bcl-2* μπορεί να λειτουργούν ως κανάλια ιόντων για να ρυθμίζουν την απόπτωση¹⁵. Πειράματα με κεκαθαρισμένο *bcl-x_L* σε τεχνητές διπλές λιπιδικές στιβάδες, υποδεικνύουν ότι το *bcl-x_L* πράγματι μπορεί να σχηματίζει ένα κανάλι¹⁶. Όπως θα ήταν αναμενόμενο από μία τέτοια βιοχημική δραστηριότητα, τα περισσότερα μέλη της οικογένειας του *bcl-2*, αποτελούν πρωτεΐνες που εντοπίζονται στις ενδοκυττάριας μεμβράνες¹⁷⁻¹⁹.

Από πολυάριθμες μελέτες με χρήση τεχνητών μεταλλάξεων, που αφορούν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των σχετιζόμενων με το *bcl-2* πρωτεϊνών, φαίνεται ότι το τμήμα BH3 μίας πρωτεΐνης αλληλεπιδρά με τις περιοχές BH1, BH2 και BH3 μίας άλλης από τις πρωτεΐνες της ίδιας οικογένειας. Δομικές αναλύσεις έχουν δείξει, ότι οι τρεις περιοχές BH του *bcl-x_L* σχηματίζουν μία υδρόφοβη θήκη, η οποία δρα ως δεσμευτική υποδοχή για το τμήμα BH3 του *bak*²⁰. Έτσι, τα μέλη της οικογένειας του *bcl-2* μπορούν να σχηματίζουν ομοδιμερή ή ετεροδιμερή αδραντοποιώντας το ένα το άλλο^{12,18}. Κάθε μία από αυτές τις πρωτεΐνες πάλι, μπορεί να αδραντοποιείται ή να διεγείρεται από μία άλλη ουσία που βρίσκεται πιο ψηλά στην αλυσίδα των αντιδράσεων που ελέγχουν τον κυτταρικό θάνατο. Για παράδειγμα, το BAD, μία προαποπτωτική πρωτεΐνη, μπορεί να αδραντοποιείται με φωσφορυλίωση από παράγοντες που ευνοούν την επιβίωση¹⁷. Το BAD μπορεί να αδραντοποιείται επάνω στο οργανίδιο-στόχο του, που είναι τα μιτοχόνδρια, από μία εξαρτώμενη από το c-AMP πρωτεϊνική κινάση (Protein Kinase A-PKA). Αυτή η κινάση είναι επίσης σταθερά συνδεδεμένη με τη μεμβράνη των μιτοχονδρίων.

3. Η ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΚΑΣΠΑΣΩΝ

Η πρωτεΐνη *ced-3* του *Caenorhabditis elegans* είναι ουσιώδης για τον κυτταρικό θάνατο στους νηματώδεις σκώληκες²¹. Από τότε που βρέθηκε ότι η *ced-3* έχει παρόμοια δομή με τις κυστεϊνικές πρωτεάσες ICE των θηλαστικών, οι πρωτεΐνες αυτές θεωρούνται σημαντικές για τη διεργασία της απόπτω-

σης²². Πολλές ουσίες ομόλογες των ICE πρωτεασών, που τώρα αποκαλούνται *κασπάσες*, έχουν ταυτοποιηθεί σε θηλαστικά και έλμινθες, αλλά και σε έντομα²³⁻²⁵. Οι *κασπάσες* ενεργοποιούνται ευρέως κατά την απόπτωση και η υπερέκφραση ενεργών *κασπασών* είναι επαρκής για να προκαλέσει απόπτωση. Υπάρχουν πολλά παραδείγματα, όπου η αναστολή των *κασπασών* αποδεικνύεται επαρκής να εμποδίσει τον κυτταρικό θάνατο²⁶⁻²⁹, αλλά υπάρχουν και περιπτώσεις που η αναστολή της δράσης τους είναι ανεπαρκής να αποτρέψει την απόπτωση³⁰. Έτσι, σε μερικές περιπτώσεις οι *κασπάσες* βρίσκονται μέσα σε μία γραμμική αλληλουχία αντιδράσεων που οδηγούν στον κυτταρικό θάνατο, ενώ σε άλλες περιπτώσεις φαίνεται ότι υπάρχουν και άλλοι, εναλλακτικοί μηχανισμοί κυτταρικού θανάτου.

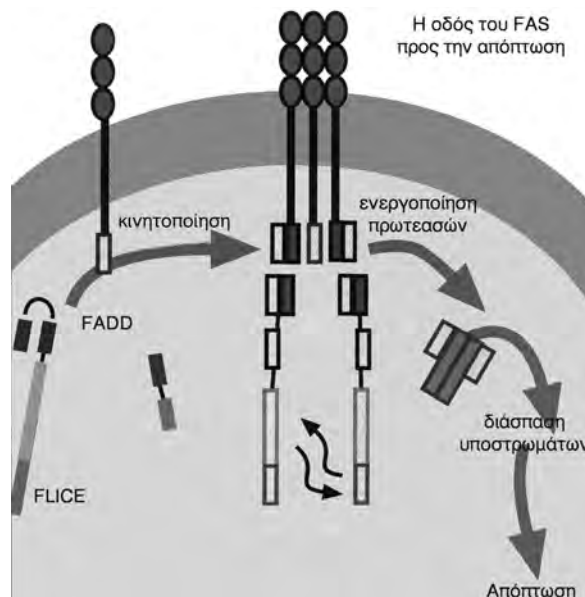
Δεν είναι ακόμη ακριβώς γνωστό πώς ρυθμίζεται η ενεργοποίηση των *κασπασών* και πώς κάθε μία από αυτές συμβάλλει στην ανάπτυξη του οργανισμού ή στην παθολογία διάφορων νοσημάτων. Αρχικά οι *κασπάσες* εκφράζονται ως ανενεργά προένζυμα, τα οποία ενεργοποιούνται με διάσπαση του αρχικού μορίου (συνήθως από μία άλλη *κασπάση*), που έχει ως αποτέλεσμα την απομάκρυνση ενός πρόδρομου τμήματος και τον σχηματισμό ενός ετεροδιμερούς από τις υπομονάδες p10 και p20³¹⁻³³. Οι *κασπάσες* με μεγάλα πρόδρομα τμήματα πιστεύεται πως είναι ρυθμιστικές, ενώ εκείνες που έχουν μικρότερα, φαίνεται πως είναι αυτές που εξασκούν την τελική δράση. Είναι πιθανό, η ενεργοποίηση *κασπασών* να είναι μία αλυσιδωτή αντίδραση, με αρχική ενεργοποίηση μίας ρυθμιστικής *κασπάσης*, η οποία στη συνέχεια ενεργοποιεί στη σειρά άλλες *κασπάσες* με πρωτεόλυση. Η έλλειψη *κασπασών* στα ποντίκια μερικές φορές οδηγεί σε διαταραχές της ανάπτυξης. Αυτό σημαίνει ότι σε ορισμένες περιπτώσεις η λειτουργία των *κασπασών* μπορεί να είναι πλεονάζουσα και να μην σχετίζεται με την απόπτωση³⁴⁻³⁷. Η άμεση πρωτεϊνική αναστολή της δράσης των *κασπασών* στους ιούς, αποτελεί ουσιώδη προασπιστικό μηχανισμό για τον κυτταρικό κύκλο πολλών ιών, έναντι της ανοσολογικής αντίδρασης του οργανισμού-ξενιστή³⁸⁻⁴⁰. Αυτές οι ιϊκές ανασταλτικές πρωτεάσες είναι χρήσιμα εργαλεία για την διαπίστωση του ρόλου των *κασπασών* σε διάφορα βιολογικά φαινόμενα.

4. ΟΔΟΙ ΜΕΤΑΒΙΒΑΣΗΣ ΤΟΥ ΣΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ ΑΠΟ ΤΑ FAS ΚΑΙ TNFR

Μία από τις οδούς που ρυθμίζουν την ενεργοποίηση των *κασπασών*, περιλαμβάνει το μηχανισμό πρόκλησης απόπτωσης από τους υποδοχείς Fas (ή CD95) και TNFR⁴¹. Πρόκειται για υποδοχείς της

κυτταρικής επιφάνειας, οι οποίοι όταν διεγείρονται από συγκεκριμένες ουσίες, το FasL (Fas Ligand, δηλ. διεγερτικό μόριο του Fas) και τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF) αντίστοιχα, προκαλούν απόπτωση^{42,43}. Αυτές οι οδοί παίζουν κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση του ανοσολογικού συστήματος⁴⁴⁻⁴⁷. Ορισμένα αυτοάνοσα νοσήματα σχετίζονται με διαταραχές στη λειτουργία της οδού που περιλαμβάνει το Fas. Ακόμη, αυξημένη έκφραση του FasL μπορεί να προκαλέσει διαφυγή των καρκινικών κυττάρων από την ανοσολογική επίβλεψη⁴⁸. Μία άλλη πολύ ενδιαφέρουσα λειτουργία του FasL είναι η έκφρασή του στις περιοχές με “ανοσολογικό προνόμο”. Σε ορισμένες περιοχές δηλαδή, όπως στον οφθαλμό για παράδειγμα, το FasL εξουδετερώνει τα φλεγμονώδη κύτταρα προκαλώντας απόπτωση και έτσι προστατεύει αυτούς τους ιστούς από καταστρεπτικές ανοσολογικές επιδράσεις^{49,50}. Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών και στη συνέχεια η ανάπτυξη μέσω χειρισμού τους σε διάφορες νοσηρές καταστάσεις, έχει προφανή κλινική σημασία. Πρόσφατα έχουν ταυτοποιηθεί και άλλοι υποδοχείς ανάλογοι του Fas και του TNFR1⁵¹ και θα έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον να διευκρινισθεί ο ρόλος τους στον έλεγχο της απόπτωσης κατά τη ανάπτυξη του οργανισμού, στη διατήρηση της ομοιοστασίας και σε διάφορες νόσους.

Τα αποπτωτικά σήματα του Fas και του TNFR1 απαιτούν ένα “τομέα θανάτου” (Death Domain-DD) στο κυτταροπλασματικό τμήμα κάθε υποδοχέα. Συγκεκριμένα, κατάλληλα προσαρμοζόμενα μόρια (όπως το FADD/MORT1 και το RAIDD) συνδέονται μέσα στο κυτταρόπλασμα με τους δικούς τους τομείς DD, στους τομείς DD αυτών των υποδοχέων^{52,53}. Παράλληλα, στο FADD/MORT1, χρειάζεται ένας δεύτερος τομέας (Death Effector Domain-DED) που να εξασκεί αυτή τη δράση, ώστε να μεταβιβασθεί το σήμα της απόπτωσης. Ο τομέας DED του FADD/MORT1, δεσμεύεται με την πρόδρομη μορφή της κασπάσης 8 (FLICE/MACH), συνδέοντας έτσι το σύμπλεγμα προαγωγής του σήματος της απόπτωσης των Fas και TNFR1 με τις ICE πρωτεάσες⁵⁴. Μετά από διέγερση του υποδοχέα δηλαδή, το FADD/MORT1 κινητοποιεί την προ-κασπάση 8 προς τον υποδοχέα, σχηματίζοντας ένα ενεργό σύμπλεγμα που ενεργοποιεί την κασπάση 8 και κατά συνέπεια τη διαδικασία της απόπτωσης (Εικ. 2). Ύστερα από το σύμπλεγμα αυτών των υποδοχέων και πριν από τις υπόλοιπες κασπάσες, φαίνεται πως δρα η πρόσφατα ανακαλυφθείσα DAP-κινάση (Death Associated Protein)⁵⁵. Η ρύθμιση της προαγωγής της απόπτωσης από τα



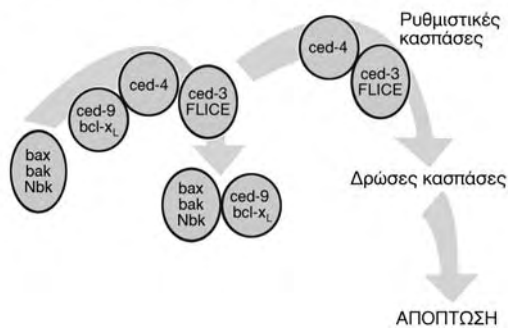
Εικ. 2. Διέγερση του Fas από το FasL, οδηγεί σε τριμερισμό του υποδοχέα, ενώ ταυτόχρονα στο κυτταροπλασματικό του τμήμα συνδέεται με το προσαρμοζόμενο μόριο FADD, το οποίο με τη σειρά του κινητοποιεί την κασπάση FLICE προς τον υποδοχέα και έτσι ενεργοποιεί την απόπτωση.

Fas και TNFR1 μπορεί να επιτευχθεί με τροποποίηση των διεγερτικών μορίων των υποδοχέων και με αναστολές των κασπασών^{38,40}. Η ενεργοποίηση του αντιγραφικού παράγοντα του DNA, NF-κB, επίσης αναστέλλει το αποπτωτικό σήμα του TNFR1, προφανώς με ενεργοποίηση της αντιγραφής γονιδίων που ευνοούν την επιβίωση⁵⁶. Από την άλλη μεριά, ο TNF-α προκαλεί ενεργοποίηση του NF-κB, γεγονός που υποδηλώνει ότι με την διέγερση του υποδοχέα, ταυτόχρονα προωθούνται σήματα θανάτου, όσο και επιβίωσης με ανταγωνιστικό τρόπο.

5. Η ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ BCL-2 ΚΑΙ ΟΙ ICE ΠΡΩΤΕΑΣΕΣ

Η απόπτωση είναι μία διαδικασία που έχει διατηρηθεί κατά την εξέλιξη των ειδών. Γενετικές μελέτες στον νηματώδη σκώληκα *C. elegans* έχουν ταυτοποιήσει τρία ρυθμιστικά μόρια που απαιτούνται για την ενεργοποίηση και την εκτέλεση της απόπτωσης (ced-3, ced-4, egl-1), και έναν αναστολέα (ced-9)^{57,58}. Το ced-3, μία κυστεϊνική πρωτεάση της οικογένειας των κασπασών, αποτελεί τον τελικό εκτελεστή που διασπά ζωτικά κυτταρικά υποστρώματα. Η πρόωρη ενεργοποίηση του ced-3 εμποδίζεται με τη σύνθεσή του ως ζυμογόνο, που απαιτεί μία προσαρμοζόμενη πρωτεΐνη για να

Ρύθμιση των κασπασών από τα μέλη της οικογένειας του bcl-2



Εικ. 3. Η ενεργοποίηση της κασπάσης *ced-3* (ή *FLICE* στον άνθρωπο) από το προσαρμοζόμενο μόριο *ced-4*, εμποδίζεται από τη σύνδεσή τους με τα αντιαποπτωτικά μέλη της οικογένειας του *bcl-2* (*ced-9*, *bcl-xL*), σχηματίζοντας ένα τριμερές σύμπλεγμα. Τα προαποπτωτικά μέλη της οικογένειας του *bcl-2* (*bax*, *bak*, *Nbk*) πυροδοτούν την απόπτωση, σχηματίζοντας διμερή που δεσμεύουν τις αντιαποπτωτικές πρωτεΐνες.

ενεργοποιηθεί, το *ced-4*⁵⁹ (Εικ. 3). Η δραστηριότητα του *ced-4* φυσιολογικά αναστέλλεται από το *ced-9*, αλλά και το *ced-9* με τη σειρά του μπορεί να αδρανοποιηθεί από το *egl-1*, που συνδέεται απευθείας με το *ced-9*⁵⁸.

Η αποπτωτική διαδικασία στα θηλαστικά είναι ανάλογη, αλλά αρκετά πιο περίπλοκη. Οι οκτώ κασπάσες που διαμεσολαβούν την απόπτωση στα θηλαστικά, διακρίνονται σε αυτές που εκκινούν αυτή την διαδικασία (ρυθμιστικές κασπάσες), όπως η προκασπάση-9, και άλλες που καταλύονται από τις αρχικές κασπάσες, όπως η προκασπάση-3, και διασπούν άλλα μόρια-στόχους. Η ενεργοποίηση της προκασπάσης-9 προκαλείται από το *Araf-1*, το μόνο καλά μελετημένο ομόλογο του *ced-4* στα θηλαστικά, με την ταυτόχρονη παρουσία του κυτοχρώματος *c* και του *dATP*⁶⁰⁻⁶². Τα συγγενικά προς το *ced-9* μόρια των θηλαστικών περιλαμβάνουν την ογκοπρωτεΐνη *bcl-2* και το *bcl-xL*, ενώ ανάλογα του *egl-1* είναι τα συγγενικά προς *bcl-2* μόρια, *bax* και *bim*.

Το κεντρικό και μέχρι στιγμής άλυτο ζήτημα στην έρευνα του κυτταρικού θανάτου, είναι πώς τα αντιαποπτωτικά μέλη της οικογένειας του *bcl-2* εμποδίζουν την ενεργοποίηση των κασπασών. Πειράματα σε κύτταρα ποντικών έχουν δείξει ότι τόσο το *Araf-1*⁶³, όσο και η κασπάση-9⁶⁴ είναι απαραίτητα στοιχεία της οδού που ελέγχεται από την οικογένεια του *bcl-2*. Έτσι, το κρίσιμο ερώτημα που προκύπτει είναι πώς τα μέλη αυτής της οικογένειας διατηρούν το *Araf-1* σε λανθάνουσα μορφή. Δύο είναι τα μοντέλα που συζητούνται. Το

έμμεσο μοντέλο υποστηρίζει ότι το *bcl-2*, που βρίσκεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο, την πυρηνική μεμβράνη και την εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων, διατηρεί τη λειτουργία και την ακεραιότητα αυτών των οργανιδίων⁶⁵. Για παράδειγμα, το *bcl-2* μπορεί να εμποδίζει τη διαφυγή του κυτοχρώματος *c*, συμπαράγοντα του *Araf-1*, από το εσωτερικό των μιτοχονδρίων^{61,66}. Άλλα στοιχεία όμως, υποδεικνύουν άμεση αλληλεπίδραση των αντιαποπτωτικών μορίων με την προσαρμοζόμενη πρωτεΐνη. Μελέτη των γονιδίων του *C. elegans* σε ετερόλογα συστήματα, έχουν δείξει ότι τα *ced-9*, *ced-4* και *ced-3* βρίσκονται σε ένα πολυπρωτεϊνικό σύμπλεγμα που έχει ονομασθεί αποπτώσωμα²¹. Σε αυτό, το *ced-9* αναστέλει την απόπτωση συνδεόμενο με το *ced-4*, εμποδίζοντας έτσι την ενεργοποίηση του *ced-3*⁶⁷. Με την πρόκληση της απόπτωσης, η σύνδεση του *egl-1* με το *ced-9*, επιτρέπει στο *ced-4* να ενεργοποιήσει το *ced-3*^{58,59}.

Πρόσφατα έχουν ανακοινωθεί στοιχεία για ανάλογα αποπτώσωμα στα θηλαστικά. Από πειράματα με συνανοσοκαθίζηση (coimmunoprecipitation) βγήκε το συμπέρασμα, ότι τόσο το *bcl-xL*^{68,69}, όσο και το *boo*¹⁸, πράγματι συνδέονται άμεσα με το *Araf-1*. Μία άλλη, *in vivo* μελέτη όμως που ακολούθησε, ήρθε να αμφισβητήσει αυτά τα ευρήματα⁷⁰. Έτσι, ενώ γίνεται γενικά παραδεκτό, ότι το *Araf-1* μπορεί να αλληλεπιδρά με την προκασπάση-9, η ακριβής συσχέτιση αυτών των δύο σημαντικών μορίων της απόπτωσης με τα μέλη της οικογένειας του *bcl-2*, παραμένει υπό συζήτηση.

6. Ο ΤΡΟΠΟΣ ΕΚΤΕΛΕΣΗΣ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ

Στη διαδικασία της απόπτωσης που διαμεσολαβείται από το *Fas*, η ενεργοποίηση της κασπάσης *FLICE*/*MACH*, συμβαίνει στο σύμπλεγμα του υποδοχέα *Fas* και αποτελεί σχετικά πρώιμη αντίδραση αυτής της διαδικασίας. Το τι ακολουθεί την ενεργοποίηση της κασπάσης *FLICE*/*MACH*, δεν είναι επακριβώς γνωστό. Έχουν ταυτοποιηθεί διάφορες ουσίες-υποστρώματα, συμπεριλαμβανομένων των κασπασών. Ο κατακερματισμός των λαμινών (πολυπεπτίδια του ινώδους πετάλου του πυρήνα) από τις κασπάσες διευκολύνει τα πυρηνικά γεγονότα που αφορούν την απόπτωση⁷¹, προφανώς σε συνδυασμό με πρωτεόλυση και άλλων πρωτεϊνικών υποστρωμάτων. Τέτοια υποστρώματα είναι το *PARP* (poly-ADP ribose-polymerase), ένα ένζυμο που σχετίζεται με την επιδιόρθωση του DNA και την ακεραιότητα του γενώματος και η πρωτεΐνη *Rb*, που είναι σημαντικός ρυθ-

μιστής του κυτταρικού κύκλου⁷². Η DAP-κινάση που προαναφέρθηκε σε σχέση με τους υποδοχείς Fas και TNFR και είναι εξαρτώμενη από το ασβέστιο και την καλμοδουλίνη, εντοπίζεται στον κυτταροσκελετό (δίκτυο μικροϊνιδίων ακτίνης) και έχει ιδιαίτερη σημασία για την αποπτωτική διαδικασία και συγκεκριμένα για τη διάσπαση των τονοϊνιδίων⁷³. Η απώλεια της ακεραιότητας των μιτοχονδρίων και η απελευθέρωση συστατικών τους στο κυτταρόπλασμα, όπως το κυτόχρωμα c, προάγουν την ενεργοποίηση κασπασών και την απόπτωση γενικότερα^{19,61,66}. Από τα μιτοχόνδρια εξάλλου, σε κατάσταση οξειδωτικού stress, παράγονται δραστικές ενώσεις οξυγόνου (π.χ. υπεροξειδία), ενώ παράλληλα απελευθερώνονται ιόντα ασβεστίου που διεγείρουν διάφορα ασβεστοεξαρτώμενα ένζυμα, όπως πρωτεάσες, νουκλεάσες και φωσφολιπάσες, πυροδοτώντας κατά συνέπεια την απόπτωση των κυττάρων^{19,74}. Ακόμα υπάρχουν στοιχεία, ότι κατά τη διάρκεια της απόπτωσης κινητοποιούνται και λυσοσωμικές πρωτεάσες, όπως η καθεψίνη D⁷³. Έτσι, η ενεργοποίηση των κασπασών δεν οδηγεί σε μία τυχαία αποσύνθεση του κυττάρου, αλλά αντίθετα συγκεκριμένες πρωτεΐνες καθίστανται υποστρώματα-στόχοι, ο συνδυασμός των οποίων αποτελεί τον αποπτωτικό φαινότυπο. Δεν είναι γνωστό, αν όλα αυτά τα δεδομένα είναι ειδικά για κάποιο συγκεκριμένο τύπο απόπτωσης ή αποτελούν διάφορες εναλλακτικές οδούς.

7. ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΤΗΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ

Όπως ήδη αναφέρθηκε, το bcl-2 ταυτοποιήθηκε αρχικά σε σχέση με τη χρωμοσωμική μετάθεση (14;18) στα Β-κυτταρικά λεμφώματα, θυλακιδώδους κέντρου⁷⁵. Από τότε το bcl-2, όπως και άλλα αποκαλούμενα “ογκογονίδια”, έχει βρεθεί να υπερεκφράζεται σε ποικιλία όγκων. Αυτό φυσικά είναι αναμενόμενο από τη βιολογική δράση του bcl-2, αφού αποτελεί αναστολέα της απόπτωσης. Έτσι, σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι έχει η απόπτωση και στην παθογένεια και την ανάπτυξη του καρκινώματος του μαστού⁷⁶. Στον φυσιολογικό μαζικό αδέννα άλλωστε, κάτω από διαφορετικές συνθήκες (κύηση, λοχεία, υποστροφή του οργάνου, κ.λ.π.) εκφράζονται διαφορετικά μέλη της οικογένειας του bcl-2⁷⁷. Παραδόξως, υψηλή έκφραση του bcl-2 στα καρκινώματα του μαστού έχει συσχετισθεί με καλή εξέλιξη και με ευνοϊκούς προγνωστικούς παράγοντες: θετικούς υποδοχείς στεροειδών ορμονών, χαμηλή ιστολογική κακοήθεια και απουσία ανοσοϊστοχημικής έκφρασης των p53 και c-erbB-

⁷⁸. Παρομοίως η έκφραση του bcl-2 σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση και στα αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου^{79,80}. Αν ληφθεί ακόμα υπόψη πως και τα λεμφώματα θυλακιδώδους κέντρου, όπου υπερεκφράζεται αυτή η πρωτεΐνη, θεωρούνται ως μορφή καρκίνου χαμηλής κακοήθειας, θα μπορούσε να υποτεθεί ότι το bcl-2 μπορεί μεν να προσδώσει κακοήθη χαρακτηριστικά στα κύτταρα, αλλά ενδεχομένως δεν είναι υπεύθυνο για άλλες επιθετικές ιδιότητες των όγκων (π.χ. μετάσταση), πιθανώς δε να υπερεκφράζεται στα σχετικά πρώιμα στάδια του καρκίνου.

Ο κυτταρικός θάνατος νευρώνων με απόπτωση αποτελεί ουσιαστικό στοιχείο της φυσιολογικής ανάπτυξης του νευρικού συστήματος, αλλά και των νευροεκφυλιστικών καταστάσεων του ενήλικα και του γηράσκοντος οργανισμού. Οι πρωτεΐνες της οικογένειας του bcl-2 εκφράζονται στο νευρικό σύστημα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, αλλά και στον ενήλικα οργανισμό, και παίζουν κεντρικό ρόλο στον έλεγχο της διαδικασίας της απόπτωσης, τόσο φυσιολογικά, όσο και σε παθολογικές περιπτώσεις⁸¹. Η παραγωγή δραστικών ενώσεων οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια, επίσης ενοχοποιείται για την ενεργοποίηση της απόπτωσης σε εκφυλιστικές παθήσεις του νευρικού ιστού και της καρδιάς^{82,83}. Σε μερικές κληρονομούμενες μορφές πλάγιας αμνοτροφικής σκλήρυνσης για παράδειγμα, έχει βρεθεί μετάλλαξη στο γονίδιο της δισμουτάσης του υπεροξειδίου του χαλκού-ψευδαργύρου⁸². Αυτό έχει ως αποτέλεσμα υπερφόρτωση με δραστικές ενώσεις οξυγόνου που επιταχύνουν την απόπτωση νευρώνων. Επίσης, μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA μπορεί να προκαλούν δυσλειτουργία αυτών των οργάνων, που έχουν αποτέλεσμα πρόκληση απόπτωσης, γεγονός με παθογενετική σημασία σε μυοπάθειες και καρδιομυοπάθειες⁸³.

Στο AIDS αντιστρόφως, ο HIV-1 ενεργοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα του DNA, NF-κB, ο οποίος αφενός υποβοηθά και επιταχύνει την αναπαραγωγή του ιού και αφετέρου προστατεύει τα από τον ιδίο μολυσμένα κύτταρα από τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο^{84,85}. Εξάλλου, ο υποδοχέας Fas που ρυθμίζει την απόπτωση στο ανοσοποιητικό σύστημα, φυσιολογικά αποτρέπει την υπερβολική ανάπτυξη λεμφοκυττάρων μετά από ιογενή λοίμωξη, αλλά και εξαφανίζει τα αυτοαντιδραστικά T-λεμφοκύτταρα, εξασφαλίζοντας έτσι ανοσοανοχή⁸⁶⁻⁹⁰. Το αυτοάνοσο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο, μία κληρονομική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από εκσεσημασμένη λεμφική υπερπλασία και αυτο-

άνοσες εκδηλώσεις, οφείλεται σε μεταλλάξεις στο κυτταροπλασματικό τμήμα του Fas^{87,89}. Ένα άλλο νόσημα, η πολλαπλή σκλήρυνση, φαίνεται ότι οφείλεται σε μία γενετικώς καθοριζόμενη ανεπάρκεια ενεργοποίησης της απόπτωσης των αυτοαντιδραστικών Τ-λεμφοκυττάρων έναντι του νευρικού συστήματος⁹¹. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα επίσης έχει βρεθεί ανώμαλη έκφραση του υποδοχέα Fas⁹². Όλα αυτά τα στοιχεία δείχνουν σαφώς, ότι η έρευνα για την απόπτωση θα οδηγήσει σε ανάπτυξη νέων, ενδεχομένως πιο αποτελεσματικών θεραπειών για αυτές τις παθήσεις^{93,94}.

ABSTRACT

Miliaras D, Nikolousi-Emmanouil EN. Molecular regulatory mechanisms of apoptosis. Hell Jatr 2001, 67: 42-50.

Apoptosis is an important homeostasis mechanism of all living organisms, that eliminates useless or dangerous cells. Decreased apoptosis may lead to cancer or autoimmune disease, while increased apoptosis results in degenerative diseases. Molecular pathways that control apoptosis include bcl-2 gene family, and caspases or cysteine proteases, some of which are regulatory, while others cleave various cellular substrates. Cellular surface receptors, such as Fas and TNFR, also participate in apoptosis regulation, and they are crucial for the proper function of the immune system. Apoptosis research will help to understand better this biological phenomenon, while it will allow to develop more effective therapies for neoplastic, immunologic, and degenerative diseases.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Korsmeyer SJ. Regulators of cell death. Trends Genet 1995, 11: 101-5.
2. Zha H, Aime-Sempe C, Sato T, Reed JC. Proapoptotic protein Bax heterodimerizes with bcl-2 and homodimerizes with Bax via a novel domain (BH3) distinct from BH1 and BH2. J Biol Chem 1996, 271: 7440-4.
3. Wang K, Yin X-M, Chao DT, Millman CM, Korsmeyer SJ. BID: a novel BH3 domain-only death agonist. Genes Dev 1996, 10: 2859-69.
4. Boyd NJ, Gallo JL, Elangovan B, et al. Bik-1, a novel death inducing protein shares a distinct sequence motif with bcl-2 family proteins and interacts with other viral and cellular survival promoting proteins. Oncogene 1995, 11: 1921-8.
5. Chittenden T, Flemmington C, Houghton AB, et al. A conserved domain in bak, distinct from BH1 and BH2, mediates cell death and protein binding functions. EMBO J 1995, 14: 5589-96.
6. White E. Life, death, and the pursuit of apoptosis. Genes Dev 1996, 10: 1-15.
7. Knudson CM, Tung K, Brown G, Korsmeyer SJ. Bax deficient mice demonstrate lymphoid hyperplasia but male germ cell death. Science 1995, 270: 96-9.
8. Yin C, Knudson CM, Korsmeyer SJ, Van Dyke T. Bax suppresses tumorigenesis and promotes apoptosis. Nature 1997, 385: 637-40.
9. Rampino N, Yamamoto H, Ionov Y, Li Y, Sawai H, Reed JC, Peruchio M. Somatic frameshift mutations in the bax gene in colon cancers of the microsatellite mutator type. Science 1997, 275: 967-9.
10. Han J, Sabbatini P, Perez D, Rao L, Mohda D, White E. The E1B 19K protein blocks apoptosis by interacting with and inhibiting the p53-inducible and death-promoting Bax protein. Gene Dev 1996, 10: 461-7.
11. Ko KJ, Prives C. p53: puzzle and paradigm. Genes Dev 1996, 10: 1054-72.
12. Ohta S, Ishibashi Y. Molecular mechanisms of apoptosis. No To Hattatsu 1999, 31: 122-8.
13. Allen RT, Cluck MW, Agrawal DK. Mechanisms controlling cellular suicide: role of bcl-2 and caspases. Cell Mol Life Sci 1998, 54: 427-45.
14. Shimizu S, Eguchi Y, Kamike W, Matsuda H, Tsujimoto Y. Bcl-2 expression prevents activation of the ICE protease cascade. Oncogene 1996, 12: 2251-7.
15. Muchmore SW, Sattler M, Liang H, et al. X-ray and NMR structure of human bcl-XL, an inhibitor of programmed cell death. Nature 1996, 381: 335-41.
16. Minn AJ, Kettlun CS, Liang H, et al. Bcl-xL regulates apoptosis by heterodimerization-dependent and -independent mechanisms. EMBO J 1999, 18: 632-43.
17. Harada H, Becknell B, Wilm M, et al. Phosphorylation and inactivation of BAD by mitochondria actor protein kinase A. Moll Cell 1999, 3: 413-22.
18. Song Q, Kuang Y, Dixit VM, Vincenz C. Boo, a novel regulator of cell death interacts with Apaf-1. EMBO J 1999, 18: 167-78.
19. Mignotte B, Vayssiere JL. Mitochondria and apoptosis. Eur J Biochem 1998, 252: 1-15.
20. Sattler M, Liang H, Nettlesheim D, et al. Structure of the Bcl-xL-Bak polypeptide complex: recognition between regulators of apoptosis. Science 1997, 275: 983-96.
21. Hengartner MO. Programmed cell death in the nematode C. elegans. Recent Prog Horm Res 1999, 54: 213-24.
22. Yuan J, Shaham S, Ledoux S, Ellis HM, Horvitz HR. The C elegans cell death gene ced-3 encodes a protein similar to mammalian interleukin-1 β -converting enzyme. Cell 1993, 75: 641-52.
23. Song Z, McCall K, Steller H. DCP-1, a drosophila cell death protease essential for development. Science 1997, 275: 536-40.
24. Aherni ES, Livingston DJ, Nicholson DW, et al. Human ICE/ CED-3 protease nomenclature. Cell 1996, 87: 171.
25. Fraser A, Evan G. Identification of a Drosophila melanogaster ICE/ CED-3-related protease, drICE. EMBO J 1997, 16: 2805-13.
26. Beidler DR, Tewari M, Friesen PD, Poirer G, Dixit VM. The baculovirus p35 protein inhibits Fas- and tumor necrosis factor-induced apoptosis. J Biol Chem 1995,

- 270: 16526-8.
27. *Enari M, Hug H, Nagata S.* Involvement of an ICE-like protease in Fas-mediated apoptosis. *Nature (London)* 1995, 375: 78-81.
 28. *Hay B, Wolff T, Rubin G.* Expression of baculovirus p35 prevents cell death on *Drosophila*. *Development* 1994, 120: 2121-9.
 29. *Los M, Van Den Craen M, Penning LC, et al.* Requirement of an ICE/CED-3 protease for FAS/APO-1-mediated apoptosis. *Nature (London)* 1995, 375: 81-3.
 30. *McCarthy NJ, Whyte MKB, Gilbert CS, Evan GI.* Inhibition of Ced-3/ICE-related proteases does not prevent cell death induced by oncogenes, DNA damage, or the bcl-2 homologue bak. *J Cell Biol* 1997, 136: 215-27.
 31. *Rotonda J, Nicholson DW, Fazil KM, et al.* The three-dimensional structure of apopain/ CPP32, a key mediator of apoptosis. *Nature Struct Biol* 1996, 3: 619-25.
 32. *Walker N, Talanian R, Brady K, et al.* Crystal structure of the cysteine protease interleukin-1 β -converting enzyme: a (p20/p10)₂ homodimer. *Cell* 1994, 78: 343-52.
 33. *Wilson KP, Black JF, Thomson JA, et al.* Structure and mechanism of the interleukin-1 β -converting enzyme. *Nature (London)* 1994, 370: 270-5.
 34. *Kuida K, Lippke JA, Ku J, et al.* Altered cytokine export and apoptosis in mice deficient in interleukin-1 β -converting enzyme. *Science* 1995, 267: 2000-3.
 35. *Kuida K, Zeng TS, Na S, et al.* Decreased apoptosis in the brain and premature lethality in CPP32-deficient mice. *Nature* 1996, 384: 368-72.
 36. *Li P, Hamish A, Banejee S, et al.* Mice deficient in IL-1 β -converting enzyme are defective in production of mature IL-1 β and resistant to endotoxic shock. *Cell* 1995, 80: 401-11.
 37. *Zheng H, Fletcher D, Kozak W, et al.* Resistance to fever induction and impaired acute phase response in interleukin-1 β deficient mice. *Immunity* 1995, 3: 9-19.
 38. *Bump NJ, Hackett M, Hugunin M, et al.* Inhibition of ICE family proteases by baculovirus anti-apoptotic protein p35. *Science* 1995, 269: 1885-8.
 39. *Clem RJ, Miller LK.* Control of programmed cell death by the baculovirus p35 protein and iap. *Mol Cell Biol* 1994, 14: 5212-22.
 40. *Komiyama T, Ray CA, Pickup DJ, Howard AD, Thornberry NA, Peterson EP, Salvesen G.* Inhibition of interleukin-1 β -converting enzyme by the cowpox virus serpin CrmA. *J Biol Chem* 1994, 269: 19331-7.
 41. *Baker SJ, Reddy EP.* Modulation of life and death by the TNF receptor superfamily. *Oncogene* 1998, 17: 3261-70.
 42. *Cleveland JL, Ihle JN.* Contenders in FasL/TNF death signaling. *Cell* 1995, 81: 479-482.
 43. *Nagata S, Golstein P.* The Fas death factor. *Science* 1995, 267: 1449-56.
 44. *Bellgrau D, Gold D, Selawry H, Moore J, Franzusoff A, Duke RC.* A role for CD95 ligand in preventing graft rejection. *Nature (London)* 1995, 377: 630-2.
 45. *Fisher GH, Rosenberg SA, Straus SE, et al.* Dominant interfering fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Cell* 1995, 81: 935-46.
 46. *Giordano C, Stassi G, De Maria R, et al.* Potential involvement of fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science* 1997, 275: 960-3.
 47. *Takahashi T, Tanaka M, Brannan CI, et al.* Generalized lymphoproliferative disease in mice, caused by a point mutation in Fas ligand. *Cell* 1994, 76: 969-76.
 48. *Hahne M, Rimoldi D, Schröter M, et al.* Melanoma cell expression of Fas(Apo-1/CD95) ligand: implications for tumor immune escape. *Science* 1996, 274: 1363-6.
 49. *Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM, Green DR, Ferguson TA.* Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. *Science* 1995, 270: 1189-92.
 50. *Brunner T, Yoo NJ, Griffith TS, Ferguson TA, Green DR.* Regulation of CD95 ligand expression: a key element in immune regulation? *Behring Inst Mitt* 1996, 97: 161-74.
 51. *Kitson J, Raven T, Jiang Y-P, et al.* A death-domain-containing receptor that mediates apoptosis. *Nature* 1996, 384: 372-5.
 52. *Chinnaiyan AM, Tepper CG, Seldin MF, et al.* FADD/MORT1 is a common mediator of CD95 (Fas/APO-1) and tumor necrosis factor receptor-induced apoptosis. *J Biol Chem* 1996, 271: 4961-5.
 53. *Duan H, Dixit VM.* RAIDD is a new «death» adapter molecule. *Nature* 1987, 385: 86-9.
 54. *Muzio M, Chinnaiyan AM, Kischkel FC, et al.* A novel FADD homologous ICE/CED-3-like protease, is recruited to the CD-95 (Fas/APO-1) death inducing signaling complex. *Cell* 1996, 85: 817-27.
 55. *Cohen O, Inbal B, Kissil JL, et al.* DAP-kinase participates in TNF-alpha- and Fas-induced apoptosis and its function requires a death domain. *J Cell Biol* 1999, 146: 141-8.
 56. *Beg AA, Baltimore D.* An essential role for NF- κ B in preventing TNF- α induced cell death. *Science* 1996, 274: 782-4.
 57. *Ellis, RE, Yuan J, Horvitz, HR.* Mechanisms and functions of cell death. *Annu Rev Cell Biol* 1991, 7: 663-98.
 58. *Conradt B, Horvitz HR.* The *C. elegans* protein EGL-1 is required for programmed cell death and interacts with the Bcl-2-like protein CED-9. *Cell* 1998, 93: 519-29.
 59. *Yang X, Chang HY, Baltimore D.* Essential role of CED-4 oligomerization in CED-3 activation and apoptosis. *Science* 1998, 281: 1355-7.
 60. *Zou H, Henzel WJ, Liu X, Lutschg A, Wang X.* Apaf-1, a human protein homologous to *C. elegans* CED-4, participates in cytochrome c-dependent activation of caspase-3. *Cell* 1997, 90: 405-13.
 61. *Liu X, Kim CN, Yang J, Jemmerson R, Wang X.* Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome c. *Cell* 1996, 86: 147-57.
 62. *Zou H, Li Y, Liu X, Wang X.* An APAF-1 cytochrome c multimeric complex is a functional apoptosome that activates procaspase-9. *J Biol Chem* 1999, 274: 11549-56.
 63. *Cecconi F, Alvarez-Bolado G, Meyer BI, Roth KA, Gruss P.* Apaf1 (CED-4 homolog) regulates programmed cell death in mammalian development. *Cell* 1998, 94: 727-37.

64. *Kuida K, Haydar TF, Kuan C-Y, et al.* Reduced apoptosis and cytochrome c-mediated caspase activation in mice lacking caspase 9. *Cell* 1998, 94: 325-37.
65. *Zamzami N, Brenner C, Marzo I, Susin SA, Kroemer G.* Subcellular and submitochondrial mode of action of Bcl-2-like oncoproteins. *Oncogene* 1998, 16: 2265-82.
66. *Kluck RM, Bossy-Wretzel E, Green DR, Newmeyer DD.* The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for bcl-2 regulation of apoptosis. *Science* 1997, 275: 1132-6.
67. *Seshagiri S, Miller LK.* *Caenorhabditis elegans* CED-4 stimulates CED-3 processing and CED-3-induced apoptosis. *Curr Biol* 1997, 7: 455-60.
68. *Pan GH, O'Rourke K, Dixit VM.* Caspase-9, Bcl-XL, and Apaf-1 form a ternary complex. *J Biol Chem* 1998, 273: 5841-5.
69. *Hu Y, Benedict MA, Wu D, Inohara N, Nipez G.* Bcl-XL interacts with Apaf-1 and inhibits Apaf-1-dependent caspase-9 activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95: 4386-91.
70. *Moriishi K, Huang DCS, Cory S, Adams JM.* Bcl-2 family members do not inhibit apoptosis by binding the caspase activator Apaf-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96: 9683-8.
71. *Rao L, Perez D, White E.* Lamin proteolysis facilitates nuclear events during apoptosis. *J Cell Biol* 1996, 135: 1441-55.
72. *Allen RT, Cluck MW, Agrawal DK.* Mechanisms controlling cellular suicide: role of Bcl-2 and caspases. *Cell Mol Life Sci* 1998, 54: 427-45.
73. *Levy-Strumpf N, Kimchi A.* Death associated proteins (DAPs): from gene identification to the analysis of their apoptotic and tumor suppressive functions. *Oncogene* 1998, 17: 3331-40.
74. *Chakraborti T, Das S, Mondal M, Roychoudhury S, Chakraborti S.* Oxidant, mitochondria and calcium: an overview. *Cell Signal* 1999, 11: 77-85.
75. *Bakhsi A, Jensen JP, Goldman P, et al.* Cloning the chromosomal breakpoint of the t(14;18) human lymphomas. Clustering around JH on chromosome 14 and near a transcriptional unit on 18. *Cell* 1985, 41: 889-906.
76. *Wu J.* Apoptosis and angiogenesis: two promising tumor markers in breast cancer. *Anticancer Res* 1996, 16: 2233-9.
77. *Schorr K, Li M, Krajewski S, Reed JC, Furth PA.* Bcl-2 gene family and related proteins in mammary gland involution and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1999, 4: 153-64.
78. *Zhang GJ, Kimijima I, Tsuchiya A, Abe R.* The role of bcl-2 expression in breast carcinomas. *Oncol Rep* 1998, 5: 1211-6.
79. *Manne U, Weiss HL, Grizzle WE.* Bcl-2 expression is associated with improved prognosis in patients with distal colorectal adenocarcinomas. *Int J Cancer* 2000, 89: 423-30.
80. *Manne U, Myers RB, Moron C, et al.* Prognostic significance of Bcl-2 expression and p53 nuclear accumulation in colorectal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 1997, 74: 346-58.
81. *Sadoul R.* Bcl-2 family members in the development and degenerative pathologies of the nervous system. *Cell Death Differ* 1998, 5: 805-15.
82. *Follezou JY, Emerit J, Bricaire F.* Neuro-degenerative diseases: role of reactive oxygen species and of apoptosis. *Presse Med* 1999, 28: 1661-6.
83. *Wallace DC.* Mitochondrial defects in cardiomyopathy and neuromuscular disease. *Am Heart J* 2000, 139: S70-85.
84. *DeLuca C, Kwon H, Lin R, Wainberg M, Hiscott J.* NF-KB activation and HIV-1 induced apoptosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 1999, 10: 235-53.
85. *DeLuca C, Kwon H, Pelletier N, Wainberg MA, Hiscott J.* NF-KB protects HIV-1-infected myeloid cells from apoptosis. *Virology* 1998, 244: 27-38.
86. *Famularo G, Nucera E, Marcellini S, De Simone C.* Fas/ Fas ligand on the road: an apoptotic pathway common to AIDS, autoimmunity, lymphoproliferation and transplantation. *Med Hypotheses* 1999, 53: 50-62.
87. *Lenardo M, Chan KM, Hornung F, et al.* Mature T lymphocyte apoptosis—immune regulation in a dynamic and unpredictable antigenic environment. *Annu Rev Immunol* 1999, 17: 221-53.
88. *Siegel RM, Fleisher TA.* The role of Fas and related death receptors in autoimmune and other disease states. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 103: 729-38.
89. *Martin DA, Combadiere B, Hornung F, et al.* Molecular genetic studies in lymphocyte apoptosis and human autoimmunity. *Novartis Found Symp* 1998, 215: 73-91.
90. *Pender MP.* Activation-induced apoptosis of autoreactive and alloreactive T lymphocytes in the target organ as a major mechanism of tolerance. *Immunol Cell Biol* 1999, 77: 216-23.
91. *Pender MP.* Genetically determined failure of activation-induced apoptosis of autoreactive T cells as a cause of multiple sclerosis. *Lancet* 1998, 351:978-81.
92. *Distler O, Muller-Ladner U, Scholmerich J, Gay RE, Gay S.* Rheumatoid arthritis: new molecular and cellular aspects. *Med Klin* 1999, 94: 673-80.
93. *Nishimura-Morita Y, Nose M, Inoue T, Yonehara S.* Amelioration of systemic autoimmune disease by the stimulation of apoptosis-promoting receptor Fas with anti-Fas mAb. *Int Immunol* 1997, 9: 1793-9.
94. *Yonehara S.* Effects of anti-Fas antibodies on lymphocytes and other organs: preparation of original and new monoclonal antibodies and amelioration of systemic autoimmune disease. *Int Rev Immunol* 1999, 18: 329-45.

Αλληλογραφία:

Δ. Μηλιαράς

Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας,

Ιατρικό Τμήμα, Α.Π.Θ.

54006 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

D. Miliaras

Laboratory of Histology & Embryology

School of Medicine, Aristotle University

54006 Thessaloniki,

Greece

Η σχέση του πολυμορφισμού του γονιδίου του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης I και του ισχαιμικού εγκεφαλικού εμφράκτου

Α. Καραγιάννης¹, Κ. Μπαλάσκα¹, Λ. Τοκαλάκη-Νικολαΐδου², Δ. Δημητριάδου², Α. Παπαγεωργίου¹, Μ. Σωτηρόπουλος¹, Τ. Βυζαντιάδης¹, Χ. Ζαμπούλης¹

¹ Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,

² Νευρολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

Περίληψη. Πολλοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεια του εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι κίνδυνοι που προέρχονται από την ύπαρξη διαφόρων γονιδίων δεν έχουν πλήρως διερευνηθεί. Το γονίδιο του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης I (ΜΕΑ) είναι ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής νόσου. Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε η συχνότητα του αλληλόμορφου D και του πολυμορφισμού DD του γονιδίου του ΜΕΑ σε 100 ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο σε σύγκριση με 100 υγιείς εθελοντές, με στόχο να διερευνηθεί αν ο παραπάνω πολυμορφισμός αποτελεί ένα δυνητικά ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση εγκεφαλικού επεισο-

δίου. Με τη χρήση της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης, οι ασθενείς χωρίστηκαν στους τρεις γονότυπους του ΜΕΑ (ένθεση, insertion, I ή απάλειψη, deletion, D) II, ID και DD. Η συχνότητα D/I στους ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (0.57/0.43) συγκρίθηκε με τους υγιείς εθελοντές (0.59/0.41). Η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, χ^2 test). Συμπερασματικά, από την παρούσα μελέτη φαίνεται ότι ο πολυμορφισμός του γονιδίου του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης I δεν αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ισχαιμικού εγκεφαλικού εμφράκτου.

Ελλην Ιατρ 2001, 67: 51 - 56.

Τα εγκεφαλικά επεισόδια παραμένουν μία από τις κύριες αιτίες θανάτου, παρά τη σημαντική ελάττωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας που παρατηρούνται τις τελευταίες δεκαετίες. Μελέτες σε διδύμους και οικογένειες δείχνουν ότι η κληρονομική προδιάθεση σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, το κάπνισμα και η ηλικία συμβάλλουν στην παθογένεια του εγκεφαλικού επεισοδίου. Ο καθορισμός του πολυμορφισμού διαφόρων γονιδίων που είναι δυνατό να συμμετέχουν στην παθογένεια αναμένεται να βελτιώσει την πρόγνωση, τη θεραπεία, αλλά και την πρόληψη¹.

Το σύστημα ρενίνης-αγγιοτενσίνης ενέχεται στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και σχετίζεται με βλάβες που αναπτύσσονται στην καρδιά, τον εγκέφαλο και τους νεφρούς^{2,3}. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιοτενσίνης I (ΜΕΑ) καταλύει την αντίδραση παραγωγής της αγγιοτενσίνης II από την αγγιοτενσίνη I και τον καταβολισμό της βραδυκινίνης σε αδρανή παράγωγα. Η αγγιοτενσίνη II είναι ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία, συμμετέχει όμως και στην ανάπτυξη της υπερτροφίας στο τοίχωμα των αγγείων⁴. Τα επίπεδα του ΜΕΑ στο πλάσμα φαίνεται ότι καθορίζονται γενετικά, διότι παραμένουν σταθερά κατά τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου, ποικίλλουν από άτομο σε άτομο και δεν

επηρεάζονται από περιβαλλοντικούς, μεταβολικούς και ορμονικούς παράγοντες. Το γονίδιο του ΜΕΑ χαρακτηρογραφήθηκε στο χρωμόσωμα 17q23⁵. Δύο διαφορετικά αλληλόμορφα είναι δυνατό να ανιχνευθούν ανάλογα με την ένθεση (insertion, I) ή την απάλειψη (deletion, D) αλληλουχίας 287 βάσεων στο ιντρόνιο 16, με αποτέλεσμα να προκύπτουν τρεις γονότυποι, οι II, ID και DD⁶. Ο γονότυπος DD σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα στο πλάσμα του ΜΕΑ.

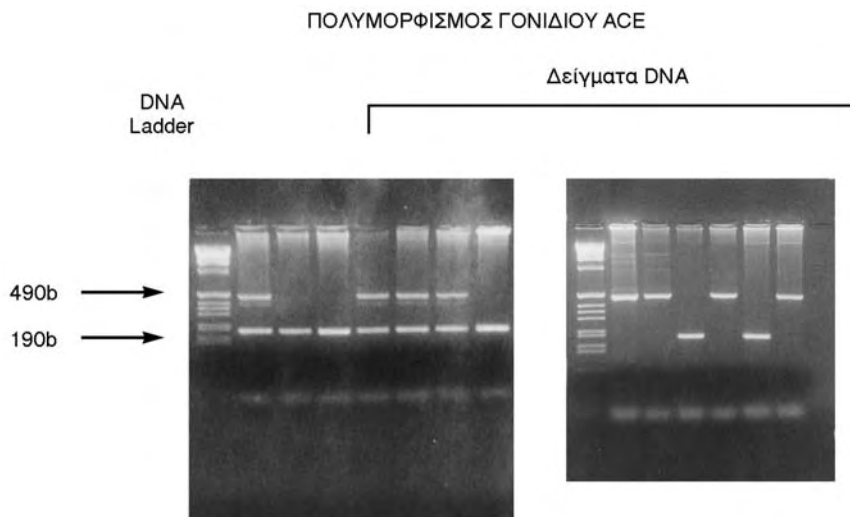
Μετά από την πρώτη αναφορά των Cambien και συν.⁷ που έδειξαν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ του γονότυπου DD και του εμφράγματος του μυοκαρδίου, πολλές μελέτες προσπάθησαν να αποδείξουν τη σχέση του πολυμορφισμού του ΜΕΑ και της αθηροσκλήρωσης και σε άλλα αγγειακά δίκτυα. Μελετήθηκε η σχέση του πολυμορφισμού του ΜΕΑ και του εγκεφαλικού επεισοδίου⁸⁻¹⁵ ή της πάχυνσης του τοιχώματος των καρωτίδων^{16,17}, τα αποτελέσματα όμως υπήρξαν διφορούμενα και η σχέση του πολυμορφισμού του γονιδίου του ΜΕΑ και των νοσημάτων του καρδιαγγειακού συστήματος δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί.

Το ισχαιμικό εγκεφαλικό έμφρακτο και το έμφραγμα του μυοκαρδίου έχουν παρόμοιους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και οφείλονται στην ανάπτυξη θρόμβου πάνω σε προϋπάρχουσες αθηροσκληρωτικές πλάκες. Μελετήθηκε η συχνότητα εμφάνισης των τριών γονοτύπων του ΜΕΑ σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο, στους οποίους η αξονική τομογραφία έδειξε την ύπαρξη ισχαιμικού εμφράκτου.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 100 ασθενείς (48 άνδρες, 52 γυναίκες) που προσήλθαν στο νοσοκομείο με κλινική εικόνα εγκεφαλικού επεισοδίου και 100 υγιείς εθελοντές αναλόγου ηλικίας και φύλου. Σε όλους έγινε προσεκτική λήψη ιατρικού ιστορικού και αιμοληψία για πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο. Από το ιστορικό αξιολογήθηκε ιδιαίτερα η ύπαρξη ιστορικού αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη, υπερχοληστελαιμίας, καπνίσματος, στεφανιαίας νόσου, διαλείπουσας χωλότητας και προηγούμενου εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι υγιείς εθελοντές ήταν όλοι νορμοτασικοί, ενώ από το ιστορικό και την κλινική εξέταση αποκλείστηκε η ύπαρξη αγγειακής νόσου. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου εντός 48-72 ωρών από την εισβολή των συμπτωμάτων.

Το γενωμικό DNA παραλαμβάνεται από δείγματα ολικού αίματος με τη χρήση μιας τροποποιημένης μεθόδου εξαλάτωσης. Συγκεκριμένα, από 10 ml πλάσματος λαμβάνεται η αδηρή στιβάδα των εμπύρηνων κυττάρων η οποία διαλυτοποιείται με 10 ml ρυθμιστικού διαλύματος λύσης κυττάρων I (lysis buffer I που περιέχει 0,3M σακχαρόζη, 10mM Tris-HCl, 5mM χλωριούχο μαγνήσιο, 1% Triton X-100, pH 7,5). Το ίζημα που λαμβάνεται μετά από φυγοκέντρηση διαλυτοποιείται με 4,5 ml ρυθμιστικού διαλύματος λύσης κυττάρων II (lysis buffer II που περιέχει 75 mM χλωριούχο νάτριο, 24 mM Na₂-EDTA, pH 8,0), 125 μL 10% δωδεκασουλ-σουλφονικό νάτριο (SDS) και 1,1 mL 5 M υπερχλωριικό νάτριο. Στη συνέχεια προστίθενται 2 ml κορεσμένου διαλύματος χλωριούχου νατρίου και γίνεται βίαιη ανακίνηση. Μετά από φυγοκέντρηση ακολουθεί κατακρήμνιση με ισοπροπανόλη. Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) αναπτύσσεται με τη χρήση εκκινητών που καλύπτουν την περιοχή του πολυμορφισμού I/D στο ιντρόνιο 16 του γονιδίου του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης I, όπως έχει ήδη περιγραφεί¹⁸. Η αλληλουχία των βάσεων είναι για τον εκκινητή 1: 5'CTG-GAG-ACC-ACT-CCC-ATC-CTT-TCT 3' και για τον εκκινητή 2:



Εικ. 1. Ηλεκτροφόρηση δειγμάτων DNA μετά από την εφαρμογή της μεθόδου PCR. Τα δείγματα που κατατάσσονται στο γονότυπο II εμφανίζουν ζώνη (band) στα 490 ζεύγη βάσεων (bp), αυτά που κατατάσσονται στο γονότυπο DD εμφανίζουν ζώνη στα 190 bp, ενώ για το γονότυπο ID εμφανίζονται και οι δύο ζώνες (490 και 190 bp).

5'GAT-GTG-GCC-ATC-ACA-TTC-GTC-AGA-T 3'. Το δι-μεθυλοσουλφοξείδιο DMSO που προστίθεται στο μίγμα της αντίδρασης είναι σε τελική συγκέντρωση 5%. Τα προϊόντα της PCR διαχωρίζονται με ηλεκτροφόρηση σε πηκτή αγαρόζης 1,8% και ο γονότυπος πιστοποιείται μετά από έκθεση της πηκτής σε τράπεζα υπεριώδους ακτινοβολίας (UV). Τα δείγματα που κατατάσσονται στο γονότυπο DD επανεξετάζονται για επιβεβαίωση με δεύτερη αντίδραση PCR στην οποία χρησιμοποιούνται αφετηρίες που βρίσκονται μέσα στην περιοχή της προσθήκης (5'TTT-GAG-ACG-GAG-TCT-CGC-TC 3' και 5'GAT-GTG-GCC-ATC-ACA-TTC-GTC-AGA-T 3'), (Εικ. 1)¹⁹.

Για τη στατιστική ανάλυση των γονοτύπων και της συχνότητας των αλληλόμορφων χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 . Ο σχετικός κίνδυνος εκτιμήθηκε με odds ratio, συγκρίνοντας τους ασθενείς με DD με τους ασθενείς με II+DD.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η κατανομή, ανάλογα με το γονότυπο II/ID/ DD, των ασθενών με ισχαιμικό εγκεφαλικό έμφρακτο ήταν 18/50/32 και των υγιών εθελοντών 17/48/35, αντίστοιχα. Η συχνότητα των αλληλόμορφων D/I υπολογίσθηκε σε 0,57/0,43 στους ασθενείς και 0,59/0,41 στους υγιείς (Πίν. 1). Τα αποτελέσματα δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p=0,903$, χ^2 test).

Πίνακας 1. Κατανομή του πολυμορφισμού του γονιδίου του MEA σε ασθενείς και υγιείς εθελοντές

Γονότυπος	Ασθενείς	Υγιείς εθελοντές
II	18	17
ID	50	48
DD	32	35
Σύνολο	100	100
D/I	0,57/0,43	0,59/0,41

Σχετικός κίνδυνος (odds ratio) μεταξύ των ασθενών με DD σε σύγκριση με ασθενείς με II+DD: 0,874 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,386-1,973).

Οι διαφορές της συχνότητας των αλληλόμορφων μεταξύ ασθενών και υγιών εθελοντών αναλύθηκαν με χ^2 test σε πίνακα 3x2 ($\chi^2=0,204$, $p=0,903$).

Πίνακας 3. Εργαστηριακά ευρήματα ασθενών και υγιών εθελοντών (M±SD)

	Ασθενείς	Υγιείς εθελοντές
Γλυκόζη (mg/dl)	148±66	97±16
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	1,21±0,9	1,01±0,7
Hct (%)	41,1±3,6	42,0±3,2
Αιμοπετάλια (/mm ³) . 10 ³	251±94	246±124
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5,44±1,58	4,92±1,38
Χοληστερόλη (mg/dl)	240,4±52,1	206,3±19,2
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	203,1±129,4	146,8±12,5
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	38,5±8,5	38,2±7,2

Πίνακας 2. Κλινικά χαρακτηριστικά 100 ασθενών με ισχαιμικό εγκεφαλικό έμφρακτο

Ηλικία	69,3±9,7
Φύλο (Α/Γ)	48/52
Καπνιστές	24 %
Πρώην καπνιστές	32 %
Αρτηριακή υπέρταση	75 %
Σακχαρώδης διαβήτης	49 %
Υπερλιπιδαιμία	67 %
Στεφανιαία νόσος	30 %
Προηγούμενο ΑΕΕ	42 %

Από τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, 75% είχαν αρτηριακή υπέρταση, 67% υπερλιπιδαιμία και 49% σακχαρώδη διαβήτη (Πίν. 2, 3). Στην υποομάδα των διαβητικών ασθενών 79% εμφάνιζε παράλληλα και αρτηριακή υπέρταση. Επίσης, σημαντικό ποσοστό ασθενών είχε ιστορικό αγγειακής νόσου και από άλλα συστήματα: 30% είχαν στεφανιαία νόσο, ενώ 42% ανέφεραν προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε για να διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού του γονιδίου του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης I και του ισχαιμικού εγκεφαλικού εμφράκτου. Τα ευρήματά μας δείχνουν ότι ούτε το αλληλόμορφο D ούτε ο γονότυπος DD είναι πιο συχνά στην ομάδα των ασθενών με εγκεφαλικό επεισόδιο σε σχέση με την ομάδα των υγιών εθελοντών. Το 1992, αναφέρθηκε για πρώτη φορά ότι ο γονότυπος DD του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης I μπορεί να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ανθρώπους⁷. Ο γονότυπος αυτός συνυπάρχει με αυξημένα επίπεδα του MEA στο πλάσμα και στα κύτταρα. Η πιθανή κλινική σημασία των παραπάνω ευρημάτων βασίζεται στα ευρήματα μεγάλων κλινικών μελετών που έδειξαν ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού

ενζύμου της αγγειοτενσίνης I ελαττώνουν τη συχνότητα του υποτροπιάζοντος εμφράγματος του μυοκαρδίου²⁰⁻²². Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με την υπόθεση ότι η αναστολή του ΜΕΑ μπορεί να αλλάξει τη φυσική ιστορία της στεφανιαίας νόσου στον άνθρωπο.

Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης I (ΜΕΑ) υπάρχει ως κυκλοφορούν ένζυμο και ως εκτοένζυμο που συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη. Τα επίπεδα του ενζύμου στο πλάσμα αντιπροσωπεύουν ένα μικρό κλάσμα του ολικού ΜΕΑ του σώματος, το οποίο βρίσκεται κυρίως στα ενδοθηλιακά και παρεγχυματικά κύτταρα διαφόρων ιστών. Πολλές μελέτες επιβεβαιώνουν την έκφραση του ΜΕΑ σε αθηροσκληρωτικές βλάβες και στα μακροφάγα. Η έκφραση του αγγειακού ΜΕΑ σε αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις έχει επιβεβαιωθεί τόσο σε υπερχοληστερολαιμικούς κονίκλους^{23,24} όσο και σε ανθρώπους²⁵. Στους κονίκλους, η αύξηση στην έκφραση του ΜΕΑ προηγείται της ανάπτυξης της βλάβης, γεγονός που υποστηρίζει την υπόθεση ότι το ΜΕΑ μπορεί να διαδραματίζει ένα ρόλο στην έναρξη της βλάβης. Επιπλέον, σε ασθενείς, το ΜΕΑ έχει ανιχνευθεί με ανοσοϊστοχημική ανάλυση σε λεία μυϊκά κύτταρα, σε μακροφάγα και σε ινοβλάστες²⁵. Η πρόσληψη της LDL-χοληστερόλης από το αγγειακό τοίχωμα, με αποτέλεσμα την οξειδωση και την πρόσληψη από τα μακροφάγα, αποτελεί σημαντικό στάδιο για την ανάπτυξη των αθηροσκληρωτικών βλαβών. Η έγχυση αγγειοτενσίνης II σε επίμυες και κονίκλους αυξάνει την πρόσληψη της LDL από τα αγγεία^{26,27}.

Είναι γνωστό ότι το ΜΕΑ οδηγεί σε αποδόμηση της βραδυκίνης σε αδρανή παράγωγα. Η βραδυκίνη προάγει την απελευθέρωση του μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide, NO) που έχει εκτός από αγγειοδιασταλτικές και αντιαθηρογενετικές ιδιότητες^{28,29}. Επομένως, το ΜΕΑ είναι δυνατό να συμμετέχει στην έναρξη και την εξέλιξη της αθηροσκληρώσεως με δύο μηχανισμούς, με την αύξηση παραγωγής της αγγειοτενσίνης II, αλλά και με την αναστολή παραγωγής του μονοξειδίου του αζώτου.

Η δομή και η λειτουργία του φυσιολογικού αγγειακού τοιχώματος εξαρτώνται από την ισορροπία διαφόρων παραγόντων που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, όπως είναι αγγειοσυσταλτικές και αγγειοδιασταλτικές ουσίες ή παράγοντες που προάγουν ή αναστέλλουν την υπερτροφία και την απόπτωση. Σε διάφορες παθοφυσιολογικές καταστάσεις η ισορροπία αυτή διαταράσσεται, με αποτέλεσμα την υπερτροφία και την ανάπτυξη αγγειακών

βλαβών.

Η αθηροσκληρώση είναι μία σύνθετη νόσος, στην ανάπτυξη της οποίας συμβάλλουν γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Στις αθηροσκληρωτικές βλάβες έχουν εντοπισθεί αρκετοί τύποι κυττάρων, μεταξύ των οποίων λεία μυϊκά κύτταρα, μακροφάγα, T λεμφοκύτταρα και ινοβλάστες. Ο ρόλος των κυτταροκινών, των αυξητικών παραγόντων και διαφόρων αγγειοδραστικών ουσιών στην παθοφυσιολογία των αθηροσκληρωτικών βλαβών των αγγείων έχει ερευνηθεί αρκετά τα τελευταία χρόνια. Από τα αγγειοδραστικά μόρια, η αγγειοτενσίνη II (AngII) έχει αποδειχθεί ότι είναι ισχυρός παράγοντας προαγωγής της υπερτροφίας παράλληλα με τη γνωστή αγγειοσυσπαστική της δράση^{30,31}.

Η αγγειοτενσίνη II ενεργοποιεί ταχύτατα αρκετές οδούς παραγωγής κινάσων που συνδέονται με την ανάπτυξη της υπερτροφίας. Η AngII προάγει εντός λεπτών την έκφραση των πρωτο-ογκογονιδίων c-fos, c-jun, and c-myc· επίσης, εντός ωρών προάγει την έκφραση αρκετών αυτοκρινικών αυξητικών παραγόντων, μεταξύ των οποίων του αυξητικού παράγοντα από αιμοπετάλια (platelet-derived growth factor, PDGF), του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα (fibroblast growth factor, FGF), του μετασχηματίζοντος αυξητικού παράγοντα (transforming growth factor, TGF) και του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα (insuline-like growth factor)³²⁻³⁵. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι αλληλεπιδράσεις των παραπάνω αυτοκρινικών αυξητικών παραγόντων μεσολαμβάνουν στη γένεση της υπερπλασίας και της υπερτροφίας.

Σε Watanabe κονίκλους με κληρονομούμενη υπερλιπιδαιμία παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση του μεγέθους των αθηροσκληρωτικών βλαβών της αορτής μετά από θεραπεία με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου, την καπτοπρίλη³⁶. Η δράση αυτή ήταν ανεξάρτητη από την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, δεδομένου ότι άλλα αντιπερτασικά φάρμακα δεν επηρέασαν τα χαρακτηριστικά των αγγειακών βλαβών σε αυτό το πειραματικό μοντέλο. Επιπλέον, φαίνεται ότι και άλλοι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου εμφανίζουν παρόμοια δράση σε δόσεις που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη.

Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα του ΜΕΑ και ο γονότυπος DD αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την αύξηση του πάχους του τοιχώματος των καρωτίδων³⁷ και για την ανεπάρκεια της αριστεράς κοιλίας της καρδιάς ανεξάρτητα από τη συνύπαρξη αρτηριακής υπέρτα-

σης³⁸. Παρόμοια ευρήματα δεν βρέθηκαν σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο^{8-15,39-41}. Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με τις παραπάνω μελέτες. Ωστόσο, μεγαλύτερες μελέτες και σε διαφορετικές εθνότητες απαιτούνται για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με την πιθανή συσχέτιση του πολυμορφισμού του γονιδίου του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης I και του ισχαιμικού εγκεφαλικού εμφράκτου.

ABSTRACT

Karagiannis A, Balaska K, Tokalaki-Nikolaidou L, Dimitriadou D, Papayoryiou A, Sotiropoulos M, Vizantiadis T, Zamboulis Ch. The relation between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and cerebral infarction. Hell Iatr 2001, 67: 51-56.

Numerous factors have been reported to influence the pathogenesis of stroke. The risks arising from variations in genes between individuals have not been explored. The angiotensin I converting enzyme gene is a candidate gene for atherosclerotic related disease. In the present work, we studied the frequency of the deletion allele D and the polymorphism DD within the gene encoding angiotensin I converting enzyme in 100 patients with cerebral infarction compared with 100 normal subjects to determine if this deletion polymorphism is a potential risk factor for stroke. Using polymerase chain reaction techniques, patients were divided into the three angiotensin I converting enzyme genotypes (Deletion D and Insertion I) II, ID and DD. The D/I frequency in stroke patients (0.57/0.43) was compared with controls (0.59/0.41). This was not statistically different ($p=0.903$, χ^2 test). In conclusion, it does not appear that the gene encoding angiotensin I converting enzyme is a major risk factor for cerebral infarction.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sharma P. Genes for ischaemic stroke: strategies for their detection. *J Hypertens* 1996, 14: 277-85.
2. Brunner HR, Laragh JH, Baer L, et al. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med* 1972, 286: 441-9.
3. Laragh JH, Sealey JE. The renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive disorders: a key to two forms of arteriolar vasoconstriction and a possible clue to risk of vascular injury (heart attack and stroke) and prognosis. In: *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Laragh JH, Brenner BM, eds. New York: Raven Press, 1990: 1329-48.
4. Kato H, Suzuki H, Tajima S, et al. Angiotensin 2 stimulates collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 1991, 9: 17-22.
5. Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, et al. Two putative active centers in human angiotensin 1-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Natl Sci USA* 1988, 85: 9386-90.
6. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half of the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990, 86: 1343-6.
7. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992, 359: 641-4.
8. Sharma P, Carter ND, Barley J, Lunt R, Seymour CA, Brown MM. Polymorphisms in the gene encoding angiotensin I-converting enzyme and relationship to its post-translational product in cerebral infarction. *J Hum Hypertens* 1994, 8: 633-4.
9. Sharma P, Carter ND, Barley J, Brown MM. Molecular approach to assessing the genetic risk of cerebral infarction: deletion polymorphism in the gene encoding angiotensin 1-converting enzyme. *J Hum Hypertens* 1994, 8: 645-8.
10. Ueda S, Weir CJ, Inglis GC, Muray GD, Muir KW, Lees KR. Lack of association between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and stroke. *J Hypertens* 1995, 13: 1597-601.
11. Markus HS, Barley J, Lunt R, et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism: a new risk factor for lacunar stroke but not carotid atheroma. *Stroke* 1995, 26: 1329-33.
12. Kario K, Kanai N, Saito K, Nago N, Matsuo T, Shimada K. Ischemic stroke and the gene for angiotensin-converting enzyme in Japanese hypertensives. *Circulation* 1996, 93: 1630-3.
13. Catto A, Carter AM, Barrett JH, et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and cerebrovascular disease. *Stroke* 1996, 27: 435-40.
14. Margaglione M, Celentano E, Grandone E, et al. Deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene in patients with a history of ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996, 16: 304-9.
15. Doi Y, Yoshimari M, Yoshizumi H, Ibayashi S, Wakisaka M, Fufishima M. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene in patients with thrombotic brain infarction. *Atherosclerosis* 1997, 132: 145-50.
16. Dessi-Fugheri P, Catalini R, Sarzani R, et al. Angiotensin-converting enzyme gene and carotid atherosclerosis in a low-risk population. *J Hypertens* 1995, 13: 1593-6.
17. Watanabe Y, Ishigami T, Lawano Y, et al. Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism and carotid plaques in Japanese. *Hypertension* 1997, 30 [part 2]: 569-73.
18. Rigat B, Hubert C, Corvol P, et al. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin-converting enzyme gene (DPC 1). *Nucleic Acid Res* 1992, 20(6): 1433.

19. *Shanmugan V, Sell K, Saha B.* Mistyping ACE heterozygotes. *PCR Methods Appl* 1993, 3: 120-1.
20. *Pfeffer MA, Braunwald E, Moya LA, et al.* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Results of the survival and ventricular enlargement trial: The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992, 327: 669-77.
21. *The SOLVD Investigators.* Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991, 325: 293-302.
22. *The SOLVD Investigators.* Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992, 327: 685-91.
23. *Mitani H, Bandoh T, Kimura M, Totsuka T, Hayashi A.* Increased activity of vascular ACE related to atherosclerotic lesions in hypercholesterolemic rabbits. *Am J Physiol* 1996, 271: H1065-H71.
24. *Hoshida S, Nishida M, Yamashita N, et al.* Vascular angiotensin-converting enzyme activity in cholesterol-fed rabbits: effects of enalapril. *Atherosclerosis* 1997, 130: 53-9.
25. *Haberbosch W, Bohle RM, Franke FE, et al.* The expression of angiotensin-I converting enzyme in human atherosclerotic plaques is not related to the deletion/insertion polymorphism but to the risk of restenosis after coronary interventions. *Atherosclerosis* 1997, 130: 203-13.
26. *Nielsen LB, Stender S, Kjeldsen K, Nordestgaard BG.* Effect of angiotensin II and enalapril on transfer of low-density lipoprotein into aortic intima in rabbits. *Circ Res* 1994, 75: 63-9.
27. *Cardona-Sanclemente LE, Born GV.* Increase by adrenaline or angiotensin II of the accumulation of low-density lipoprotein and fibrinogen by aortic walls in unrestrained conscious rats. *Br J Pharmacol* 1996, 117: 1089-94.
28. *Candipan RC, Wang BY, Buitrago R, Tsao PS, Cooke JP.* Regression or progression: dependency on vascular nitric oxide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996, 16: 44-50.
29. *Wang BY, Candipan RC, Arjomandi M, Hsiun PT, Tsao PS, Cooke JP.* Arginine restores nitric oxide activity and inhibits monocyte accumulation after vascular injury in hypercholesterolemic rabbits. *J Am Coll Cardiol* 1996, 28: 1573-9.
30. *Geisterfer AA, Peach MJ, Owens GK.* Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res* 1988, 62: 749-56.
31. *Itoh H, Mucoyama M, Pratt RE, Gibbons GH, Djau VJ.* Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1993, 91: 2268-74.
32. *Naftilan AJ, Pratt RE, Eldridge CS, Lin HL, Djau VJ.* Angiotensin II induces c-fos expression in smooth muscle via transcriptional control. *Hypertension* 1989, 13: 706-11.
33. *Naftilan AJ, Pratt RE, Djau VJ.* Induction of platelet-derived growth factor A-chain and c-myc gene expressions by angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989, 83: 1419-24.
34. *Du J, Delafontaine P.* Inhibition of vascular smooth muscle cell growth through antisense transcription of a rat insulin-like growth factor I receptor cDNA. *Circ Res* 1995, 76: 963-72.
35. *Chobanian AV.* The effects of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs on cardiovascular risk factors and atherogenesis. *Clin Cardiol* 1990, 13: VII43-VII8.
36. *Chobanian AV, Haudenschild CC, Nickerson C, Drago R.* Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Hypertension* 1990, 15: 327-31.
37. *Bonithon-Kopp C, Ducimetiere P, Touboul PJ, et al.* Plasma angiotensin-converting enzyme activity and carotid wall thickening. *Circulation* 1994, 89: 952-4.
38. *Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, et al.* Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994, 330: 1634-8.
39. *Maeda Y, Ikeda U, Ebata H, et al.* Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in hypertensive individuals with parental history of stroke. *Stroke* 1996, 27 (9): 1521-3.
40. *Sharma P.* Meta-analysis of the ACE gene in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, 64(2): 227-30.
41. *Zee RYL, Ridker PM, Stampfer MJ, Hennekens CH, Lindpainter K.* Prospective evaluation of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the risk of stroke. *Circulation* 1999, 99: 340-3.

Αλληλογραφία:

Α. Καραγιάννης
Τσιμισκή 44,
546 23 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Α. Karagiannis
44, Tsimiski Str
54623 Thessaloniki,
Greece

Η επίδραση της ρύπανσης της ατμόσφαιρας στο αναπνευστικό σύστημα των λιγνιτωρύχων*

Διαχρονική μελέτη

Λ. Σικλετίδης, Ε. Δασκαλοπούλου, Ι. Τσιότσιος, Δ. Χλώρος,
Χ. Ζερεφός, Ι. Ζιώμας, Κ. Μιχαηλίδης, Θ. Κωνσταντινίδης,
Π. Παλλάδας, Ο. Μαυρίδης, Λ. Σακκάς

Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων από το Περιβάλλον, Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Εξοχή Θεσσαλονίκης

Περίληψη. Διερευνήθηκε η διαχρονική επίπτωση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στο αναπνευστικό σύστημα λιγνιτωρύχων στα ορυχεία της Εορδαίας. Η κοιλάδα της Εορδαίας θεωρείται μία από τις πλέον επιβαρυνμένες περιοχές της Ελλάδας από άποψη ατμοσφαιρικής ρύπανσης, λόγω των λιγνιτωρυχείων και των ατμοηλεκτρικών σταθμών της ΔΕΗ που λειτουργούν στην περιοχή. Η έρευνα έγινε κατά το χρονικό διάστημα 1995-1998. Στη μελέτη πήραν μέρος στην πρώτη φάση 766 άνδρες ενώ μετά 3 χρόνια επανελέγχθησαν 458. Τα άτομα διαίρεθηκαν σε 4 ομάδες: η Α ομάδα περιλάμβανε εργάτες ορυχείων λιγνίτη που ζούσαν στο λεκανοπέδιο της Εορδαίας, η Β ομάδα λιγνιτωρύχους που έμεναν εκτός της κοιλάδας της Εορδαίας, ενώ η Γ ομάδα περιλάμβανε υπαλλήλους γραφείων που διέμεναν στην πόλη της Πτολεμαΐδας.

Ως ομάδα ελέγχου μελετήθηκαν 145 άτομα, κάτοικοι της περιοχής των Γρεβενών από τους οποίους για επανέλεγχο προσήλθαν οι 56. Παράλληλα έγινε μια διαχρονική μετεωρολογική και γεωλογική μελέτη που αφορούσε τους παράγοντες που ενοχοποιούνται για τη ρύπανση. Η μελέτη περιελάμβανε: 1) τη συμπλήρωση ερωτηματολογίου (MRC 1986), 2) σπιρομέτρηση με σπιρόμετρο Jaeger, 3) ρινομανομέτρηση, 4) οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακα και κόλπων του προσώπου. Ο κύριος ρύπος του λεκανοπεδίου είναι η ιπτάμενη τέφρα. Με τη μελέτη αυτή αποκαλύφθηκε γενικά και σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων, πολύ υψηλή επίπτωση σοβαρών "ρινιτίδων" με παθολογικές ακτινολογικές εικόνες κόλπων του προσώπου και υψηλή συχνότητα χρόνιας βρογχίτιδας. *Ελλην Ιατρ 2001, 67: 57 - 65.*

Το λεκανοπέδιο της Εορδαίας έχει έκταση 450.000 στρέμματα, πληθυσμό 80.000 και είναι γνωστό για τα λιγνιτωρυχεία του, τα σημαντικότερα της Ελλάδας. Στα λιγνιτωρυχεία αυτά, στα οποία εργάζονται με μόνιμη σχέση εργασίας 10.000 εργάτες, εξορυσσεται καθημερινά λιγνίτη που τροφοδοτεί 15 ατμοηλεκτρικούς σταθμούς (ΑΗΣ) της Δημόσιας Επιχείρησης Ηλεκτρισμού. Όλοι οι σταθμοί βρίσκονται εντός του λεκανοπεδίου και κοντά στην πόλη της Πτολεμαΐδας.

Το λεκανοπέδιο της Εορδαίας αποτελεί μέρος μιας ευρύτερης τεκτονικής τάφρου που αρχί-

ζει από το Μοναστήρι, προς Βορρά και φθάνει μέχρι την Κοζάνη και τα Σέρβια, προς το Νότο. Βρίσκεται σε ύψος που κυμαίνεται από 550 έως 700 περίπου μέτρα πάνω από την επιφάνεια της θάλασσας και περικλείεται από σχετικά πολύπλοκη ορεινή τοπογραφία, της οποίας η ισούψης των 1.000 μέτρων βρίσκεται σε απόσταση 2-4 περίπου χιλιομέτρων από τον άξονα της κοιλάδας. Ο άξονας της κοιλάδας της Εορδαίας εκτείνεται σε μήκος 30 περίπου χιλιομέτρων και με διεύθυνση από ΒΔ προς ΝΑ. Η γεωγραφική θέση, το ύψος και η τοπογραφία της κοιλάδας αποτελούν φυσικούς

* Η εργασία αυτή χρηματοδοτήθηκε από το 5ο πρόγραμμα Ιατρικών Ερευνών της Ευρωπαϊκής Κοινότητας Άνθρακα και Χάλυβα. Βραβεύθηκε στο 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Αθήνα 1999.

φραγμούς που εμποδίζουν την ανανέωση του αέρα με αποτέλεσμα να λιμνάζουν εκεί οι ατμοσφαιρικοί ρύποι.

Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν η διαχρονική μελέτη της επίδρασης της ρύπανσης του ευρύτερου αλλά και εργασιακού χώρου στο ανώτερο και απώτερο αναπνευστικό σύστημα των λιγνιτωρύχων της περιοχής.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Άτομα

Η έρευνα έγινε στην περιοχή της Εορδαίας κατά το χρονικό διάστημα 1995-1998. Στη μελέτη, που έγινε σε 2 φάσεις με μεσοδιάστημα 3 χρόνων, πήραν μέρος 766 άνδρες οι οποίοι διαιρέθηκαν σε 4 ομάδες.

Η Α ομάδα περιλάμβανε 306 άτομα που εργάζονταν στα ορυχεία λιγνίτη και ζούσαν στο λεκανοπέδιο της Εορδαίας. Η μέση ηλικία των ατόμων ήταν $38,7 \pm 7,2$ και ο χρόνος εργασίας τους στα ορυχεία $12,5 \pm 6,7$ έτη. Από τα άτομα αυτά επανήλθαν για εξέταση μετά 3 χρόνια 193.

Η Β ομάδα περιλάμβανε 214 άτομα που εργάζονταν στα ορυχεία λιγνίτη και ζούσαν εκτός της κοιλάδας της Εορδαίας. Η μέση ηλικία των ατόμων αυτών ήταν $37,2 \pm 6,4$ και ο μέσος χρόνος εργασίας στο ορυχείο ήταν $10,7 \pm 5,9$ έτη. Από τα άτομα αυτά επανήλθαν για εξέταση μετά 3 χρόνια, οι 151.

Η Γ ομάδα περιλάμβανε 101 άτομα, υπαλλήλους γραφείων, μέσης ηλικίας $42,1 \pm 8,7$. Τα άτομα αυτά διέμεναν μέσα στην πόλη της Πτολεμαΐδας. Για επανεξέταση προσήλθαν 58.

Η ομάδα ελέγχου Δ περιλάμβανε 145 άνδρες, μέσης ηλικίας $52,3 \pm 17,9$, που ζούσαν στην περιοχή των Γρεβενών και ασχολούνταν με την κτηνοτροφία. Για επανεξέταση προσήλθαν οι 56.

2. Μέθοδοι έρευνας

Α. Ιστορικό, κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος

- Συμπλήρωση ερωτηματολογίου της Επιτροπής για την Περιβαλλοντική και Επαγγελματική Υγιεινή του Βρετανικού Συμβουλίου Ιατρικών Ερευνών (Medical Research Council-MRC 1986)¹ το οποίο θεωρείται κατάλληλο για επιδημιολογικές έρευνες όσον αφορά τον έλεγχο του αναπνευστικού συστήματος.
- Μέτρηση των ροών, των όγκων και της διαχυτικής ικανότητας του πνεύμονα με σπιρόμετρο Jaeger.
- Ρινομανομέτρηση με ρινομανόμετρο Rhinotest mP 500 για τον προσδιορισμό των ρινικών αντιστάσεων και ροών.
- Οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακα και κόλπων του προσώπου.
- ΩΡΑ εξέταση
- Βιοψία ρινικού βλεννογόνου στα άτομα με επισκοπική διάγνωση ατροφικής ρινίτιδας.

Β. Έλεγχος περιβάλλοντος

1. Μελέτη της ατμοσφαιρικής ρύπανσης

Η παρακολούθηση της εξέλιξης της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στο λεκανοπέδιο της Εορδαίας έγινε στο Εργαστήριο Φυσικής της Ατμόσφαιρας του ΑΠΘ. Τα δεδομένα για την

ποιότητα του αέρα κατά την περίοδο της μελέτης, διατέθηκαν από τη ΔΕΗ.

2. Χημική και κοκκομετρική ανάλυση των αιωρούμενων σωματιδίων

Η διαχρονική παρακολούθηση της χημικής και κοκκομετρικής ανάλυσης του λιγνιτικού πεδίου της Εορδαίας έγινε από το Εργαστήριο Κοιτασματολογίας του ΑΠΘ και περιελάμβανε:

- Κοκκομετρική διαβάθμιση των αιωρούμενων σωματιδίων με ειδική σειρά από κόσκινα και με χρήση ειδικής φυγοκεντρικής διάταξης
- Μελέτη της χημικής τους σύστασης με φασματοφωτόμετρο ατομικής απορρόφησης ή με τη μέθοδο ενόργανης ανάλυσης με ενεργοποιημένα νετρόνια
- Μελέτη της μορφολογίας των μεριδίων τους με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σαρώσεως (Scanning Electron Microscope).

Γ. Στατιστική ανάλυση:

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων των ποσοτικών μεταβλητών, εφόσον η κατανομή των δεδομένων ήταν κανονική, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Student (Student t-test), ενώ για τη σύγκριση των ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν η δοκιμασία χ^2 . Σε περίπτωση συγκρίσεων μεταξύ περισσότερων από δύο υποομάδων ποσοτικών δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης (ANOVA). Για τον έλεγχο γραμμικών τάσεων εφαρμόστηκε η δοκιμασία χ^2 με τροποποίηση κατά Mantel-Haenszel².

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Α. Μελέτη του περιβάλλοντος

1. Κλιματο-ανεμολογικές παρατηρήσεις

Από την ανεμολογική μελέτη διαφαίνεται ότι οι επικρατούντες άνεμοι στην περιοχή τόσο κατά τη χειμερινή περίοδο όσο και κατά τη θερινή περίοδο είναι βόρειοι-βορειοδυτικοί, κατά το τοπογραφικό ανάγλυφο του λεκανοπεδίου. Ωστόσο εμφανίζονται και νότιοι-νοτιοανατολικοί κατά τους θερινούς ειδικότερα μήνες. Ξεχωριστό ενδιαφέρον παρουσιάζει το υψηλό ποσοστό ημερών άπνοιας (>10% κατά τους χειμερινούς μήνες). Το φαινόμενο των χαμηλών αναστροφών, που είναι σύνηθες στην περιοχή, μπορεί να οδηγήσει κατά τις πρώτες πρωινές ώρες στη δημιουργία του φαινομένου θυμιάσματος, δηλαδή την προς τα άνω μετακίνηση ρύπων συσσωρευμένων στο έδαφος.

2. Αέρια ρύπανση

Ο κύριος ρύπος του λεκανοπεδίου της Εορδαίας είναι τα αιωρούμενα σωματίδια (ιπτάμενη τέφρα). Αυτά προέρχονται κυρίως από την επιφανειακή εξόρυξη του λιγνίτη και την καύση στους ατμοηλεκτρικούς σταθμούς της ΔΕΗ. Οι συγκεντρώσεις των ολικών αιωρούμενων σωματιδίων (Total Sus-

pended Particulate - TSP) εντός της κοιλάδας της Εορδαίας είναι γενικά υψηλές. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις TSP παρατηρούνται στη γειτονία της πόλης της Πτολεμαΐδας (από $230 \mu\text{g}/\text{m}^3$) και μειώνονται με την απομάκρυνση από αυτήν την περιοχή. Υπερβάσεις των ορίων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ)³ για τα αιωρούμενα σωματίδια ($120 \mu\text{g}/\text{m}^3$) παρατηρούνται σε όλους του σταθμούς. Υπερβάσεις των $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$ που αποτελούν το θεσμοθετημένο όριο επαγρύπνησης για την Αθήνα και τη Θεσσαλονίκη⁴ παρατηρούνται σε πολλούς σταθμούς αρκετές μέρες του έτους. Το SO_2 (διοξείδιο του θείου) δεν αποτελεί σημαντικό παράγοντα αέριας ρύπανσης αφού οι ετήσιες συγκεντρώσεις είναι χαμηλότερες από τις οριακές τιμές.

3. Ανάλυση των αιωρούμενων σωματιδίων

α) Κοκκομετρική διαβάθμιση

Η εκατοστιαία συμμετοχή των διαφόρων κοκκομετρικών κλασμάτων των σωματιδίων φαίνεται στον πίνακα 1.

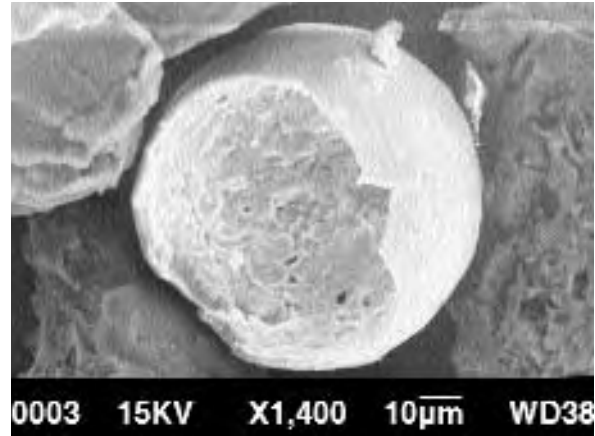
Από τις κοκκομετρικές αναλύσεις όλων των δειγμάτων φαίνεται ότι το εισπνεόμενο κλάσμα ($<5 \mu\text{m}$) της αιωρούμενης τέφρας είναι πάντοτε χαμηλό (9% κ.β.) κατά μέση τιμή.

β) Χημική ανάλυση των σωματιδίων

Στο εισπνεόμενο κλάσμα ($<5 \mu\text{m}$), δεν βρέθηκε ιχνοστοιχείο σε συγκέντρωση μεγαλύτερη από τη μέση σύσταση του φλοιού της γης⁵. Βρέθηκε όμως υψηλή συγκέντρωση σε Cu, Cr, Ni, Pb στο μη εισπνεόμενο κλάσμα ($>5 \mu\text{m}$) της αιωρούμενης τέφρας. Όσο αφορά το χαλαζία (διοξείδιο του πυριτίου) ο οποίος, όπως είναι γνωστό, εισπνεόμενος προκαλεί πυριτίαση, η ανάλυση έδειξε πολύ χαμηλά ποσοστά στο εισπνεόμενο κοκκομετρικό κλάσμα (2,3-3,25 κ.β. %).

γ) Μελέτη με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης

Από τη μελέτη αυτή προέκυψε ότι τα αιωρούμενα σωματίδια γενικά έχουν διάφορα μεγέθη και σχήματα. Χαρακτηριστική είναι η παρουσία σφαιρικών σχηματισμών με πόρους ή με μορφή κενόσφαιρας, λόγω διαφυγής αερίου (Εικ. 1), πράγμα



Εικ. 1. Εικόνα από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σαρώσεως αιωρούμενων σωματιδίων από το ληγνιτικό πεδίο της Εορδαίας.

που επιβεβαιώνει την προέλευση των αιωρούμενων σωματιδίων από την καύση των ληγνιτών.

B. Ανώτερο αναπνευστικό σύστημα

1. Ρινομανομέτρηση

Με τη μέθοδο της πρόσθιας ρινομανομέτρησης⁶ προσδιορίστηκαν οι ρινικές ροές και έμμεσα οι ρινικές αντιστάσεις. Οι μετρήσεις γίνονταν σε 150 Pa και οι ροές μετρούνταν σε ml/sec. Φυσιολογικές θεωρούνται οι ροές $>850 \pm 35$ ενώ στη σοβαρή απόφραξη οι ροές κυμαίνονται από $0-500 \pm 35$ ml/sec. Το άθροισμα των εισπνευστικών ροών και από τους δύο ρώθωνες (Flow Sum σε ml/sec, $m \pm SD$) από τη ρινομανομέτρηση και η συχνότητα της βαριάς ρινικής απόφραξης (Flow Sum $< 500 \pm 35$ ml/sec) κατά την αρχική εξέταση φαίνονται στον πίνακα 2.

Από τον πίνακα 2 είναι σαφές ότι τα άτομα που εργάζονται στα ορυχεία της Εορδαίας ή μένουν εντός του λεκανοπεδίου (πόλη της Πτολεμαΐδας) παρουσιάζουν σε σημαντικό ποσοστό προβλήματα από τη μύτη. Ο εκτιμώμενος σχετικός κίνδυνος (odds-ratio) για την εμφάνιση βαριάς ρινίτιδας ήταν με βάση 1 για την ομάδα Α, 0,64 για

Πίνακας 1. Κατανομή μεγέθους κόκκων (κ.β.%) δειγμάτων αιωρούμενης τέφρας

Κοκκομετρικό κλάσμα (μm)	Διακύμανση 3 δειγμάτων	Μέση τιμή
250-126	15-20	17,3
125-64	35-44	43
63-5	29-33	30,7
<5	7-12	9

Πίνακας 2. Άθροισμα εισπνευστικών ροών και συχνότητας βαριάς ρινίτιδας βάσει των μετρήσεων του 1995

Ομάδες	Εξετασθέντες	Flow sum	Βαριά ρινίτιδα %
A	306	406 ± 273	73
B	214	418 ± 249	71,2
Γ	101	472 ± 293	55,7
Δ	145	853 ± 399	19,3

Πίνακας 3. Άθροισμα ροών (Flow Sum). Συγκριτικά στην πρώτη και δεύτερη εξέταση (1995-1998)

Ομάδες	Εξετασθέντες	Εξετάσεις	Flow sum	
Α	193	1η	458±306	N.S
		2η	444±230	
Β	151	1η	456±242	N.S
		2η	425±222	
Γ	58	1η	593±324	N.S
		2η	526±260	
Δ	56	1η	722±224	N.S
		2η	732±232	

την ομάδα Β, 0,59 για την ομάδα Γ και 0,28 για την ομάδα Δ. Με τη μέθοδο X^2 , με τροποποίηση κατά Mantel-Haenszel, βρέθηκε να παρουσιάζει στατιστικά σημαντική πτωτική πορεία ($p < 0,001$).

Στον πίνακα 3 φαίνεται το άθροισμα των εισπνευστικών ροών μόνο των ατόμων που εξετάστηκαν την πρώτη και τη δεύτερη φορά.

Διαπιστώθηκε (Πίν. 3) ότι τα άτομα (Α, Β και Γ) στο διάστημα των 3 ετών που επανεξετάστηκαν είχαν μία μικρή πτωτική τάση των ροών από τη μύτη που ήταν και αναμενόμενη. Αυτό δεν παρατηρήθηκε με τους μάρτυρες (ομάδα Δ). Διαπιστώθηκε επίσης ότι το 40% των ατόμων, που βάσει της ρινομέτρησης είχαν βαριά απόφραξη, δεν αντιλαμβάνονταν το πρόβλημά τους.

Στον πίνακα 4 φαίνεται η σχέση ρινίτιδας και μεσοεκπνευστικής ροής (Forced Expiratory Flow 25-75%-FEF 25-75%) στο σύνολο των ατόμων που εξετάστηκαν τη δεύτερη φορά. Διαπιστώθηκε ότι τα άτομα με βαριά ρινίτιδα παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά μικρότερη μεσοεκπνευστική ροή ($p < 0,01$) απ' ό,τι τα άτομα με μέτριας βαρύτητας ρινίτιδα ή φυσιολογική λειτουργία της μύτης.

Πίνακας 4. Σχέση βαριάς ρινίτιδας και μικρών αεροφόρων οδών

N	Ρινική ροή	Flow sum	FEF 25-75%
225	FLOW SUM < 500 (βαριά ρινίτιδα)	335,5±236,4	87±23,2
233	FLOW SUM > 500 (καθόλου ή μέτρια ρινίτιδα)	754,9±187,6	93,4±24,8

2. Μελέτη των ακτινογραφιών των κόλπων του προσώπου

Η ακτινολογική μελέτη περιλάμβανε την εκτίμηση απλών ακτινογραφημάτων των κόλπων του προσώπου που έγινε από δύο ειδικούς ερευνητές. Η υπερτροφία

των ρινικών κογχών του διαφράγματος και η πολυποδίαση, ευρήματα που μπορούν να αποδοθούν σε σωματιδιακή ρύπανση⁷, αποκαλύφθηκαν σε σημαντικό ποσοστό του μελετηθέντος πληθυσμού. Συγκεκριμένα στην ομάδα Α 53,9%, Β 48,1%, Γ 46,5% ενώ στους μάρτυρες 20,3% ($p < 0,001$). Από τα αποτελέσματα της σύγκρισης των ακτινολογικών εικόνων των ιδίων ατόμων που ελήφθησαν τα έτη 1995 και 1998, διακρίνεται μια αύξηση των παθολογικών ακτινολογικών ευρημάτων χωρίς στατιστική σημαντικότητα.

3. Ωτορινολαρυγγολογική εξέταση

Από την κλινική εξέταση βρέθηκαν πολύ υψηλά ποσοστά υπερτροφίας των ρινικών κογχών και η επίπτωση της ατροφικής ρινίτιδας στα άτομα με βαριά ρινίτιδα ήταν 14%. Σε 11 άτομα η κλινική διάγνωση της ατροφικής ρινίτιδας επιβεβαιώθηκε με τα ιστοπαθολογικά ευρήματα στις βιοψίες του ρινικού βλεννογόνου.

Γ. Απώτερο αναπνευστικό σύστημα

1. Ανάλυση του ερωτηματολογίου

Σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο της MRC η χρόνια βρογχίτιδα διακρίνεται σε απλή όταν εκδηλώνεται μόνο με επίμονο βήχα και απόχρεμψη για τρεις συνεχείς μήνες το χρόνο τα δύο τελευταία χρόνια, σε *λοιμώδη* όταν στα προηγούμενα συμπτώματα προστίθεται και ο παράγοντας της λοίμωξης που προκαλεί έξαρση των συμπτωμάτων διάρκειας 3 τουλάχιστον εβδομάδων ή δύο τουλάχιστον νοσησεις με εντονότερη απόχρεμψη διάρκειας μεγαλύτερης της μιας εβδομάδας και σε *αποφρακτική* όταν συνοδεύεται από δύσπνοια στην κόπωση (βρογχική στένωση).

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Βρετανικής Εταιρείας Θώρακος (British Thoracic Society-BTS)⁸ η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ΧΑΠ: ορίζεται από $FEV_1 < 80\%$ της προβλεπόμενης και $FEV_1/FVC < 70\%$ της ευρεθείσας.

Στον πίνακα 5 φαίνεται η συχνότητα της χρόνιας βρογχίτιδας καθώς και της Χ.Α.Π. σε όλα τα άτομα που εξετάστηκαν κατά την πρώτη φάση της μελέτης.

Διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα της χρόνιας βρογχίτιδας στους εργαζόμενους στα ορυχεία (ομάδες Α και Β) και στους κατοίκους της Πτολεμαΐδας (ομάδα Γ) διακυμάνθηκε από 22-27,1%, στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0,001$).

Ο επιπολασμός της ΧΑΠ διακυμάνθηκε από

τεσσάρων ομάδων που πήραν μέρος και στις δύο φάσεις της μελέτης δηλ. με μεσοδιάστημα 3 ετών. Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων, αλλά ούτε και μεταξύ των ιδίων ατόμων στην πορεία του χρόνου.

Πέραν των ατόμων που παρουσίαζαν ΧΑΠ και που αναφέρθηκαν στο σχολιασμό του πίνακα 5, διαπιστώθηκε ότι μόνιμα ελαττωμένη διάχυση (<80% της προβλεπόμενης τιμής) παρουσίαζαν 5 άτομα της ομάδας Α, 4 άτομα της ομάδας Β και 2 της Γ. Τα σπироμετρικά ευρήματα των ατόμων αυτών ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια.

3. Ευρήματα από την ακτινογραφία θώρακα

Σ' όλα τα άτομα έγιναν οπισθοπρόσθιες ακτινογραφίες θώρακα τόσο κατά την 1η όσο και κατά τη 2η μετά από 3 έτη φάση της μελέτης.

Γενικά οι ακτινογραφίες θώρακα της πλειονότητας των ατόμων ήταν φυσιολογικές. Δεν παρατηρήθηκαν εικόνες συμβατές με πνευμονοκονίαση, καρκίνο του πνεύμονα ή άλλα χρόνια νοσήματα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αιωρούμενα σωματίδια αποτελούν σημαντικούς ρύπους, γιατί προσροφούν και μεταφέρουν χημικές ουσίες (NO_x , SO_x) και ιχνοστοιχεία⁹. Τα αιωρούμενα σωματίδια, εισπνεόμενα σε υψηλή συγκέντρωση και αναλόγως των περιεχόμενων χημικών ουσιών, προκαλούν βρογχικό ερεθισμό και, μακροπρόθεσμα, χρόνια βρογχίτιδα¹⁰. Από την ανάλυση των αιωρούμενων και κατακαθήμενων σωματιδίων στην περιοχή της Εορδαίας διαπιστώθηκε ότι τα σωματίδια αυτά είναι κυρίως τέφρα του καιόμενου λιγνίτη, πλούσια σε χημικά ιχνοστοιχεία, όπως το χρώμιο και το νικέλιο. Η μεταφορά της τέφρας γίνεται από τους ΑΗΣ με τους βόρειους ανέμους, που επικρατούν στην περιοχή. Η κοκκομετρική διαβάθμιση της τέφρας έδειξε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των σωματιδίων έχει μεγάλη αεροδυναμική διάμετρο και κατακρατείται στον ηθμό της μύτης¹¹.

Από τη χημική ανάλυση των σωματιδίων βρέθηκε, σε όλα τα δείγματα, χρώμιο, νικέλιο και κάδμιο σε συγκεντρώσεις υψηλότερες από τη μέση σύσταση του φλοιού της γης. Έχει αποδειχθεί ότι τα στοιχεία αυτά προκαλούν φλεγμονή (ρινίτιδα) και τελικά νεκρώσεις του ρινικού βλεννογόνου^{12,13}.

Από την ορυκτολογική μελέτη διαπιστώθηκε ότι στο εισπνεόμενο κλάσμα της τέφρας οι υπάρχουσες ποσότητες χαλαζία (SiO_2) είναι πολύ μικρές. Στο γεγονός αυτό και σε συνδυασμό με την

επιφανειακή εξόρυξη του λιγνίτη, οφείλεται η απουσία ακτινολογικών βλαβών ενδεικτικών πυριτίασης στους εξετασθέντες εργάτες των λιγνιτωρυχείων. Γενικά η αναπνευστική λειτουργία των εργατών και των κατοίκων της Ποτομαϊδας ήταν πολύ ικανοποιητική. Από την ανάλυση του ερωτηματολογίου της MRC προέκυψε ότι χρόνια βρογχίτιδα παρουσίαζε το 27,1% των λιγνιτωρύχων της ομάδας Α, το 24,2% της Β, το 22% των ατόμων της ομάδας Γ (δημόσιοι υπάλληλοι) και το 9,6% των κατοίκων της περιοχής Γρεβενών. Ανάλογα ευρήματα αναφέρονται από διάφορους συγγραφείς που διαπίστωσαν μια αύξηση της συχνότητας των αναπνευστικών συμπτωμάτων σε άτομα που ζουν σε πόλεις με υψηλά μέσα ετήσια επίπεδα ρύπων^{14,15}. Μικρότερος από το αναμενόμενο ήταν ο επιπολασμός της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) που βρέθηκε σε ποσοστό 2,3% στους κατοίκους της περιοχής Α, 2,8% της περιοχής Β, 3% της περιοχής Γ και 4,4% στους μάρτυρες. Η ανεύρεση της αυξημένης συχνότητας της ΧΑΠ στους μάρτυρες μπορεί ως ένα σημείο να αποδοθεί στη στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη ηλικία τους ($p < 0,001$).

Πολλοί παράγοντες ενοχοποιούνται στην παθογένεια της χρόνιας βρογχίτιδας. Από αυτούς σημαντικότεροι είναι: το κάπνισμα, η ρύπανση της ατμόσφαιρας, το επάγγελμα, ο τόπος διαμονής, το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και οι αναπνευστικές λοιμώξεις κατά την παιδική ηλικία¹⁶. Η ατοπία και η παρουσία μη ειδικής υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της ΧΑΠ όταν συντρέχει ένας ή περισσότεροι από τους παραπάνω παράγοντες. Η αλληλεπίδραση των αιτιολογικών αυτών παραγόντων προκαλεί τις διαφορές της επίπτωσης της χρόνιας βρογχίτιδας στις διάφορες περιοχές.

Από την παρούσα μελέτη επιβεβαιώνεται η στενή σχέση καπνίσματος και χρόνιας βρογχίτιδας. Διαπιστώθηκε ότι η επίπτωση της χρόνιας βρογχίτιδας στους μη καπνιστές ήταν 4,6%, στους πρώην 18,6% και τους καπνιστές 33,1%.

Από τα αποτελέσματα της μέτρησης των όγκων, των ροών και της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων που μελετήθηκαν. Επίσης δεν διαπιστώθηκαν διαφορές και στη διαχρονική εξέλιξη της αναπνευστικής λειτουργίας όπως αυτή καταγράφηκε κατά τη δεύτερη, μετά τρία χρόνια, εξέταση. Είναι πιθανό το μεσοδιάστημα των τριών χρόνων να μην είναι αρκετό ώστε να εκδηλωθούν

κλινικά και να καταγραφούν εργαστηριακά οι μεταβολές της αναπνευστικής λειτουργίας. Ωστόσο το γεγονός ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στις αρχικές μετρήσεις μεταξύ των διαφόρων ομάδων, μολονότι ο μέσος χρόνος επαγγελματικής έκθεσης στην πλέον εκτεθειμένη ομάδα Α ήταν $12,6 \pm 6,7$ έτη, είναι ενδεικτικό ότι η αέρια ρύπανση του εργασιακού χώρου ελάχιστα επηρεάζει την αναπνευστική λειτουργία.

Η επίδραση διαφόρων αδρανών κόνεων στη λειτουργικότητα του κατώτερου αναπνευστικού εξαρτάται από τη σύστασή τους και είναι ανεξάρτητη συνήθως των ακτινολογικών ευρημάτων. Για παράδειγμα από μελέτες φαίνεται ότι εργάτες με ακτινολογικά τεκμηριωμένη απλή πνευμονοκονίαση, δεν παρουσίαζαν μεταβολές στην αναπνευστική λειτουργία¹⁷, σε αντίθεση με άλλους που παρουσίαζαν ελάττωση του FEV_1 μετά από επαγγελματική έκθεση στο πυρίτιο και τον άνθρακα και είχαν φυσιολογική ακτινογραφία¹⁸.

Το όργανο που διαπιστώθηκε κυρίως ότι προσβάλλεται από την αέρια ρύπανση στους εργάτες αλλά και γενικότερα στους κατοίκους της Εορδαίας, είναι η μύτη. Από τα ευρήματα της πρόσθιας ρινομανομέτρησης, και βάσει των δεδομένων φυσιολογικών τιμών, προέκυψε ότι το 73% των ατόμων της ομάδας Α, το 71,2% της Β, το 55,7% της Γ και μόνο το 19,3% των μαρτύρων παρουσίαζε βαριά ρινική απόφραξη. Τα ευρήματα από τη ρινομανομέτρηση ήταν πολύ παθολογικά με μέση τιμή 502 ± 290 στις υπό εξέταση ομάδες, ιδιαίτερα στους λιγνιτωρύχους, σε σχέση με τους μάρτυρες των οποίων η μέση τιμή της ρινικής ροής ήταν 722 ± 223 .

Διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των ρινικών ροών και της μεσοεκπνευστικής ροής, γεγονός που υποδηλώνει ότι η βλάβη των ανώτερων αναπνευστικών οδών που εκδηλώνεται ως ρινική δυσλειτουργία, επιδρά στη λειτουργία του απώτερου αναπνευστικού συστήματος. Η ελάττωση της μεσοεκπνευστικής ροής μπορεί να οφείλεται σε ενεργοποίηση μηχανισμών που αντανακλούν στη μύτη τους βρόγχους. Διαπιστώθηκε στο παρελθόν ότι η εισπνοή κόνεως πυριτίου προκαλεί αύξηση των αντιστάσεων των αεραγωγών σε φυσιολογικά άτομα¹⁹.

Η διατύπωση ενός ακριβούς ορισμού για τη ρινίτιδα, κατά το σχεδιασμό επιδημιολογικών ερευνών για τη διερεύνηση του επιπολασμού της, είναι ένα πρόβλημα που δεν έχει ακόμα απαντηθεί με θέσεις ομοφωνίας. Κατά κάποιον τρόπο ο καθένας έχει ρινίτιδα αφού ο ρινικός βλεννογόνος προ-

καλείται συνεχώς από ποικιλία περιβαλλοντικών ρύπων, ιών και μικροβίων και στην πραγματικότητα “φυσιολογικός” ρινικός βλεννογόμος δεν υπάρχει²⁰. Για το λόγο αυτό βασίζεται σχεδόν αποκλειστικά στη συμπτωματολογία, ενώ ενισχύεται από την κλινική εξέταση για το αποκλεισμό άλλων παθολογικών καταστάσεων καθώς και τις δερματικές και άλλες εργαστηριακές δοκιμασίες για τον έλεγχο πιθανού αλλεργικού υποστρώματος. Η αντικειμενική εκτίμηση της βαρύτητας της απόφραξης έγινε με την πρόσθια ρινομανομέτρηση, μέθοδο εκλογής για την ποσοτική μέτρηση των ρινικών ροών και αντιστάσεων, τόσο στην κλινική πράξη όσο και για ερευνητικούς σκοπούς²¹.

Η ατροφική ρινίτιδα παρατηρείται σε ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ρινική συμφόρηση, ελάττωση της όσφρησης ή και ρινική δυσοσμιά²². Αυτή η επιμένουσα κατάσταση χαρακτηρίζεται από προοδευτική ατροφία του ρινικού βλεννογόνου καθώς και των υποκειμένων ρινικών οστών.

Ο υψηλός επιπολασμός (14%) της ατροφικής ρινίτιδας στα άτομα που μελετήθηκαν στο λεκανοπέδιο της Εορδαίας των οποίων η μέση ηλικία ήταν 39 ± 7 αποδίδεται στη μεγάλη συγκέντρωση στον εισπνεόμενο αέρα σωματιδίων με μεγάλη αεροδυναμική διάμετρο που κατακρατείται στον ηθμό της μύτης και στην υψηλή περιεκτικότητά τους σε χρώμιο, νικέλιο και κάδμιο. Τα αποτελέσματα της χρόνιας εισπνοής κόνεως, ανάλογα με τη χημική της σύσταση και την περιεκτικότητά της σε μικρόβια, είναι σε ελαφρές περιπτώσεις ερεθισμός και χρόνιος ρινικός κατάρρους, ενώ σε σοβαρές καταστάσεις χρόνια ρινίτιδα με υπερπλασία των ρινικών κογχών, σχηματισμό πολυπόδων ή ατροφία του ρινικού βλεννογόνου²³.

Ο Torjussen αναφέρει υπερτροφία ρινικών κογχών, πάχυνση του βλεννογόνου του ρινικού διαφράγματος και πολυποδίαση στο 5% εργατών νικελίου²⁴.

Τα συχνότερα ευρήματα από την ακτινογραφία των κόλπων του προσώπου των εξετασθέντων ατόμων, ήταν η υπερτροφία των ρινικών κογχών, η πάχυνση του βλεννογόνου του ρινικού διαφράγματος και η πολυποδίαση. Στις περισσότερες των περιπτώσεων τα παραπάνω ευρήματα συνυπήρχαν.

Κατά τη δεύτερη φάση της μελέτης, διαπιστώθηκε μικρή, μη στατιστικά σημαντική ελάττωση των ρινικών ροών, ενώ αντίθετα στους μάρτυρες παρατηρήθηκε αύξηση.

Από την ανάλυση του ερωτηματολογίου της MRC διαπιστώθηκε ότι το 40% των ατόμων με βα-

ριά ρινίτιδα αγνοούσαν ή υποτιμούσαν το πρόβλημα.

Δεδομένου ότι η μύτη είναι πολύτιμο όργανο για την ύγρανση, τη θέρμανση και την κάθαρση του εισπνεόμενου αέρα, θα πρέπει τα άτομα που εργάζονται σε ορυχεία με μεγάλη σωματιδιακή ρύπανση να υποβάλλονται σε ρινομανομέτρηση καθώς και κλινικό και ακτινολογικό έλεγχο για την πρόληψη και θεραπεία των ρινιτίδων που φαίνεται ότι αποτελούν ένα πολύ συχνό πρόβλημα.

Στη μελέτη αυτή δεν διαπιστώθηκε σημαντική επίπτωση της σωματιδιακής ρύπανσης, υπό τις συνθήκες που επικρατούν στο λεκανοπέδιο της Εορδαίας, στο απώτερο αναπνευστικό σύστημα. Η επανεξέταση των ατόμων μετά από εύλογο χρονικό διάστημα θα μπορούσε να δώσει πιθανόν σημαντικότερες απαντήσεις για τις απώτερες συνέπειες της προσβολής της μύτης και τη συμπεριφορά του αναπνευστικού συστήματος στη χρόνια έκθεση στη σωματιδιακή ρύπανση.

ABSTRACT

Sichletidis L, Daskalopoulou E, Tsiotsios I, Chloros D, Zerefos Ch, Ziomas I, Michailidis K, Constantinidis Th, Palladas P, Mavridis O, Saccas L. Environmental pollution impact on the respiratory system of lignite miners. A longitudinal study. *Hell Jatr* 2001, 67: 57-65.

The aim of the study was the research of the diachronic impact of environmental pollution on respiratory system of lignite miners at Ptolemaida's mines. Cases of 193 workers (Group A) living permanently in Eordea valley, 214 (Group B) living outside the Eordea valley were studied during Phase I and then re-examined after three years (Phase II). These cases were compared to those of 58 white-collars living in Ptolemaida (Group C) and of 56 living in the region of Grevena (Group D). The study included complete spirometry, rhinomanometry as well as chest and paranasal cavities X-rays. The spirometry findings presented no considerable differences neither in the 4 groups nor between the phase I and II of the study. This is due to the short interval of re-examination since the impact of smoking on the function of the lungs was not detectable. Very high incidence of severe rhinitis and atrophic rhinitis was detected both among workers and subjects living in Ptolemaida who participated as controls. From the X-rays, hypertrophy of nasal turbinates-cartilage and polyposis was observed as follows: Group A 53,9%, Group B 48,1%, Group C 46,5% and Group D 20,3%. The findings related to the upper re-

spiratory system are due to the excessive air suspended particles pollution in the region and particularly to chromium, nickel and cadmium found at high concentrations in the air suspended dust. Considerable association between the total air-flow in the nose and the mid-expiratory flow ($p < 0,01$) was detected. In conclusion, the subjects working in mines with excessive air suspended particles pollution, apart from the other examinations, should be submitted to rhinomanometry and to X-ray imaging of the paranasal cavities.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Medical Research Council's Committee on Environmental and Occupational Health*. Questionnaire on respiratory symptoms, London 1986.
2. *Dawson-Saunders B, Trapp RG*. Basic and clinical biostatistics. London: Prentice-Hall International (UK) Ltd, 1990.
3. *Air Quality Guidelines for Europe*, Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe 1987, WHO regional publication, European series. N23 p. 357.
4. *Πράξη 99 του Υπουργικού Συμβουλίου*, 10-7-87, "Ορισμός και τιμές οδηγοί ποιότητας της ατμόσφαιρας σε διοξειδίο του θείου και αιωρούμενα σωματίδια" ΦΕΚ 135/28-7-87.
5. *Kronberg BI, Murray FH, Fyfe WS, Wider CG, Brown JR, Powell M*. Geochemistry and petrography of the Matagami formation lignites (Northern Ontario). In: *Volborth A*, ed. *Coal Science and Chemistry*, Amsterdam: Elsevier, 1987: 245-63.
6. *Clement PAR*. Committee report on standardization of rhinomanometry. *Rhinology* 1984, 22: 151-5.
7. *Som Mp, Bergeron TR*. Head and neck imaging, 2nd ed. St Louis: Mosby yearbook, Inc, 1991: 114-67.
8. *The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the British Thoracic Society*: BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997, 52 (Suppl 5): 1-28.
9. *Natusch DFS*. Toxic trace elements: Preferential concentration in respirable particulates. *Science* 1974, 183: 20-4.
10. *Stuart-Harris CH*. The pathogenesis of chronic bronchitis and emphysema. *Scot Med J* 1965, 10: 93.
11. *Task Force Group of Lung Dynamics Committee II IRCP*. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. *Health Phys* 1966, 12: 173.
12. *Mastromatteo E*. Nickel. *Am Ind Hyg Assoc J* 1986, 47: 589-601.
13. *Lindberg E, Hedenstierna G*. Chrome plating. Symptoms findings in the upper airways and effects on lung function. *Arch Environ Health* 1983, 38: 367-74.
14. *Docrery DW, Pope CA III*. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Ann Rev Public Health* 1994, 15: 107-32.
15. *Braum-Fahrlander C, Vuill JC, Sennhauser FH, et al*. Re-

- spiratory health and long-term exposure to air pollutants in Swiss schoolchildren. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155: 1042-9.
16. *Sherrill DL, Lebowitz MD, Burrows B.* Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990, 11: 375-87.
17. *Irwig LM, Rocks P.* Lung function and respiratory symptoms in silicotic and nonsilicotic gold miners. *Am Rev Respir Dis* 1978, 117: 429-35.
18. *Cowie RL, Mabena SK.* Silicosis, chronic airflow limitation and chronic bronchitis in South African gold miners. *Am Rev Respir Dis* 1991, 143: 80-4.
19. *Kaufman J, Wright GW.* The effect of nasal and nasopharyngeal irritation on airway resistance in man. *Am Rev Respir Dis* 1969, 100: 626-30.
20. *Van Cauwenberge P.* Diagnosis of rhinitis coexisting with asthma. *Eur Respir Rev* 1997, 7: 288-91.
21. *Sibbald B, Rink E.* Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: Clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991, 46: 895-201.
22. *Zohor Y, Talmi YP, Strauss M, Finkelstein Y.* Shvilli ozaena revisited. *Otolaryngol* 1990, 19: 345-9.
23. *Μανωλίδης Α.* Επίτομη Ωτορινολαρυγγολογία, 10η έκδοση. Θεσσαλονίκη University Studio Press, 1986.
24. *Torjussen W.* Rhinoscopic findings in nickel workers, with special emphasis on the influence of nickel exposure and smoking habits. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1979, 88: 279.

Αλληλογραφία:

Α. Σιγλετίδης
Κ. Ντηλ 3
546 23 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

L. Sihletidis
3, Carls Diehl str.
546 23 Thessaloniki
Greece

Αιτιολογία υπεζωκοτικής συλλογής

Αναδρομική μελέτη 324 περιπτώσεων

Α. Ρούσσοσ, Δ. Πατσόπουλος, Κ. Πούγκο,
Ε. Λαγογιάννη, Ε. Μπαλής, Ν. Φιλίππου

9η Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών
“Η ΣΩΤΗΡΙΑ”, Αθήνα

Περίληψη. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή των αιτίων υπεζωκοτικής συλλογής σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται σε πνευμονολογική κλινική ενός νοσοκομείου νοσημάτων θώρακος. Στο υλικό της μελέτης το οποίο αντλήθηκε από τα αρχεία της κλινικής συμπεριλαμβάνονται όλοι οι ασθενείς οι οποίοι εισήχθησαν για διερεύνηση υπεζωκοτικής συλλογής την τετραετία 1996-1999 και εκείνοι στους οποίους διαγνώσθηκε υπεζωκοτική συλλογή κατά τη νοσηλεία τους για άλλη αιτία την ίδια χρονική περίοδο. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν 324 ασθενείς (194 άντρες και 130 γυναίκες) ηλικίας 16-94 ετών (μέση ηλικία: 59,9 έτη). Σε όλες τις περιπτώσεις καταγράφηκαν η εντόπιση της υπεζωκοτικής συλλογής, η φύση του υγρού και η υποκείμενη νόσος στην οποία αποδόθηκε η συλλογή. Σε 154 ασθενείς (ποσοστό 47,5%) διαπιστώθηκε υπεζωκοτική συλλογή δεξιά, σε 125 (38,5%) αριστερά και στους υπόλοιπους 45 (14 %) αμφοτερόπλευρη. Το συνηθέστερο αίτιο ήταν τα νεοπλάσματα (124 ασθενείς-38,3%) ενώ ακολουθούσαν οι λοιμώξεις του αναπνευστικού (παραπνευμονική υπεζωκοτι-

κή συλλογή σε 62 ασθενείς-19,2%), η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (46 ασθενείς-14,2%), η φυματίωση (26 ασθενείς-8%) και άλλα αίτια (35 ασθενείς-10,8%). Σε 31 ασθενείς (9,5%) το αίτιο παρέμεινε αδιευκρίνιστο και η συλλογή χαρακτηρίσθηκε ως ιδιοπαθής. Σε περιπτώσεις κακοήθους πλευριτίδας η συχνότερη εντόπιση του πρωτοπαθούς νεοπλάσματος ήταν ο πνεύμονας (66 ασθενείς-53,2%), ο μαστός (21 ασθενείς-19,6%), οι ωθήκες (10 ασθενείς-8%) και ο στόμαχος (6 ασθενείς-4,9%). Σε 9 ασθενείς (6,5%) η πρωτοπαθής εστία παρέμεινε άγνωστη. Συμπεραίνεται ότι το συχνότερο αίτιο υπεζωκοτικής συλλογής στους ασθενείς της μελέτης μας ήταν η καρκινωματώδης διήθηση του υπεζωκότα κυρίως από πνευμονικά νεοπλάσματα. Άλλα συχνά αίτια ήταν οι λοιμώξεις του αναπνευστικού η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η φυματίωση. Το υψηλό ποσοστό περιπτώσεων υπεζωκοτικής συλλογής αδιευκρίνιστης αιτιολογίας οφείλεται στη δυσχέρεια στη διάγνωση του υποκείμενου νοσήματος. *Ελλην Ιατρ 2001, 67: 66 - 70.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπεζωκοτική κοιλότητα σχηματίζεται ανάμεσα στον περισπλάγγνιο υπεζωκότα που καλύπτει την εξωτερική επιφάνεια των πνευμόνων και στον τοιχωματικό υπεζωκότα που καλύπτει τις αντίστοιχες επιφάνειες του θωρακικού τοιχώματος, του μεσοθωρακίου και του διαφράγματος. Η συλλογή υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα αποτελεί κλινική εκδήλωση αναπνευστικών νοσημάτων αλλά και παθήσεων εκτός του αναπνευστικού συστήματος¹.

Η αναζήτηση του αιτίου συχνά αποτελεί δυσεπίλυτο κλινικό πρόβλημα. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην πληθώρα των παθολογικών καταστάσεων που προκαλούν υπεζωκοτική συλλογή. Αυτό αποδεικνύεται και από το ποσοστό των υπεζωκοτικών συλλογών άγνωστης αιτιολογίας, το οποίο σε ορισμένες δημοσιευμένες κλινικές μελέτες υπερβαίνει το 20%^{1,2}. Η ποσοστιαία αναλογία των νοσημάτων που προκαλούν υπεζωκοτική συλλογή εξαρτάται τόσο από τη γεωγραφική περιοχή στην οποία πραγματοποιείται η μελέτη όσο από την πληθυσμιακή ομάδα

που εξετάζεται. Αυτή διαφέρει σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται στην πρωτοβάθμια περίθαλψη σε σχέση με νοσηλευόμενους σε εξειδικευμένα ιατρικά κέντρα. Επίσης, αναφέρεται ότι η αναλογία αυτή έχει μεταβληθεί τα τελευταία έτη, γεγονός το οποίο αποδίδεται στη μεταβολή της συχνότητας της φυματίωσης και στην εφαρμογή πιο αποτελεσματικής per os αντιμικροβιακής αγωγής για τη θεραπεία λοιμώξεων του αναπνευστικού³. Στην παρούσα μελέτη καταγράφονται οι υπεύθυνες για την υπεζωκοτική συλλογή παθήσεις σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν την τετραετία 1996-1999 σε πνευμονολογική κλινική ενός νοσοκομείου τριτοβάθμιας περίθαλψης.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην παρούσα αναδρομική μελέτη συμπεριλαμβάνονται όλοι οι ασθενείς οι οποίοι εισήχθησαν στην 9^η Πνευμονολογική Κλινική του ΝΝΘΑ "Η ΣΩΤΗΡΙΑ" από την 1^η Ιανουαρίου 1996 μέχρι και την 31^η Δεκεμβρίου 1999, για διερεύνηση υπεζωκοτικής συλλογής. Επίσης, συμπεριλαμβάνονται εκείνοι στους οποίους διαγνώσθηκε με βάση τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα υπεζωκοτική συλλογή κατά τη νοσηλεία τους για άλλη αιτία, την ίδια χρονική περίοδο. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν όσοι ασθενείς εξήλθαν αυτοβούλως πριν από την ολοκλήρωση του διαγνωστικού ελέγχου.

Το υλικό αντλήθηκε από τα αρχεία του νοσοκομείου. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν 324 ασθενείς (194 άνδρες και 130 γυναίκες) ηλικίας 16-94 ετών (μέση ηλικία 59,9 έτη). Σε όλες τις περιπτώσεις καταγράφηκαν: α) η εντόπιση της υπεζωκοτικής συλλογής (δεξιό, αριστερό ημιθώρακιο ή αμφοτερόπλευρη), όπως αυτή προέκυψε από την κλινική εξέταση και τον απεικονιστικό έλεγχο, β) η φύση του υγρού (διΐδρωμα/εξίδρωμα), η διάκριση της οποίας έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια των Light et al.⁴ γ) η υποκείμενη νόσος στην οποία αποδόθηκε η συλλογή υγρού μετά το πέρας του διαγνωστικού ελέγχου. Στις περιπτώσεις στις οποίες δεν διαπιστώθηκε αιτία της υπεζωκοτικής συλλογής η τελευταία χαρακτηρίστηκε ως ιδιοπαθής.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 324 ασθενείς 16-94 ετών (μέση ηλικία 59,9 έτη) που μελετήθηκαν οι 194 ήταν άνδρες ηλικίας 18-94 ετών (μέση ηλικία 58,9 έτη) και οι 130 γυναίκες ηλικίας 16-92 ετών (μέση ηλικία 60,9 έτη). Ο λόγος των ανδρών προς τις γυναίκες ήταν 1,5. Τα συχνότερα αίτια υπεζωκοτικής συλλογής ήταν τα

νεοπλάσματα (πνευμονικά και εξωπνευμονικά), οι λοιμώξεις του αναπνευστικού, η καρδιακή ανεπάρκεια και η φυματίωση. Οι παθήσεις αυτές ήταν υπεύθυνες για το 79,7% του συνόλου των περιπτώσεων υπεζωκοτικής συλλογής. Άλλα σπανιότερα αίτια ήταν τα νοσήματα του συνδετικού ιστού (ΣΕΛ: 4 ασθενείς, ρευματοειδής αρθρίτιδα: 4, μικτή νόσος του συνδετικού ιστού: 2), η πνευμονική εμβολή (8), η ηπατική κίρρωση (6), οι αιματολογικές κακοήθειες (λέμφωμα: 3, πολλαπλό μυέλωμα: 2), το νεφρωσικό σύνδρομο (2), ο υποθυρεοειδισμός (2) και το σύνδρομο Meigs (2). Τα αίτια αυτά στο σύνολό τους ευθύνονταν μόνον για το 10,8% των περιπτώσεων συλλογής υγρού. Στο 9,5% των περιπτώσεων στις οποίες δεν κατέστη δυνατή η διάγνωση υποκείμενου νοσήματος και η συλλογή υγρού χαρακτηρίστηκε ως ιδιοπαθής. Στον πίνακα 1 απεικονίζεται αναλυτικά η ποσοστιαία αναλογία των ενοχοποιούμενων αιτιών και η ηλικιακή κατανομή τους.

Η υπεζωκοτική συλλογή νεοπλασματικής αιτιολογίας οφειλόταν σε καρκινωμάτωση διήθηση του υπεζωκότα είτε από βρογχογενή καρκίνο του πνεύμονα είτε από όγκους εξωπνευμονικής αιτιολογίας. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα στοιχεία από την καταγραφή της προέλευσης των ενοχοποιούμενων νεοπλασμάτων. Σημειώνεται ότι από τις 66 περιπτώσεις πρωτοπαθούς καρκίνου του πνεύμονα στις 48 (ποσοστό 72,7%) επρόκειτο για αδενοκαρκίνωμα, στις 12 (ποσοστό 18,2%) για μικροκυτταρικό καρκίνωμα και στις υπόλοιπες 6 περιπτώσεις (ποσοστό 9,1%) για πλακώδες καρκίνωμα.

Σημειώνεται επίσης, ότι σε όλες τις περιπτώσεις φυματιώδους πλευρίτιδας, η διάγνωση είχε επιβεβαιωθεί με την παρουσία τυροειδοποιημένου κοκκιώματος στην εξέταση βιοπτικού υλικού υπεζωκότα και τη συνακόλουθη ανταπόκριση στην αντιφυματική αγωγή.

Από τους 324 ασθενείς που μελετήθηκαν, σε

Πίνακας 1. Συχνότητα αιτιών υπεζωκοτικής συλλογής

Αίτιο	Αριθμός Ασθενών (%)	Ηλικία (μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση)
Νεοπλάσματα	124 (38,3)	64,8±13,1
Λοιμώξεις	62 (19,2)	57,5±16,2
Καρδιακή ανεπάρκεια	46 (14,2)	71,6±8,4
Φυματίωση	26 (8)	47,4±17,1
Άλλο*	35 (10,8)	60,7±15,4
Ιδιοπαθής	31 (9,5)	65,2±16,3
Σύνολο	324 (100)	59,9±20,1

*νοσήματα συνδετικού ιστού κλπ.

Πίνακας 2. Προέλευση υπευθύνων για υπεζωκοτική συλλογή νεοπλασμάτων

Προέλευση	Αριθμός ασθενών (%)
Πνεύμονας	66 (53,3)
Μαστός	21 (16,9)
Ωθήκες	10 (8)
Στόμαχος	6 (4,9)
Μήτρα	2 (1,7)
Ήπαρ	1(0,8)
Λάρυγγας	1(0,8)
Νεφρός	1 (0,8)
Ορθό	1 (0,8)
Προστάτης	1 (0,8)
Πέος	1 (0,8)
Ουροδόχος κύστη	1 (0,8)
Θυρεοειδής	1 (0,8)
Δέρμα (μελάνωμα)	1 (0,8)
Πάγκρεας	1 (0,8)
Άγνωστη	9 (7,2)
Σύνολο	124 (100)

154 (ποσοστό 47,5%) διαπιστώθηκε υπεζωκοτική συλλογή δεξιά, σε 125 (ποσοστό 38,5%) αριστερά και στους υπολοίπους 45 (ποσοστό 14%) αμφοτερόπλευρη συλλογή υγρού (Πίν. 3). Από τα δεδομένα του πίνακα 3 προκύπτει ότι εκτός από την καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία προκαλεί συνήθως δεξιά ή αμφοτερόπλευρη συλλογή υγρού, στα υπόλοιπα νοσήματα δεν παρατηρείται εκλεκτική συλλογή υγρού σε κάποιο από τα ημιθωράκια.

Σε 252 ασθενείς (ποσοστό 77,7%) το υγρό ήταν εξιδρώμα ενώ στους υπολοίπους 72 (22,3%) διΐδρωμα. Τα αίτια διΐδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής ήταν η καρδιακή ανεπάρκεια (46 ασθενείς, ποσοστό 63,8%), οι λοιμώξεις του αναπνευστικού (7 ασθενείς, ποσοστό 9,7%) η ηπατική κίρρωση (6 ασθενείς, ποσοστό 8,3%), το νεφρωσικό σύνδρομο (2 ασθενείς, ποσοστό 2,8%) το σύνδρομο Meigs (2 ασθενείς, ποσοστό 2,8%) και ο υποθυρεοειδισμός (2 ασθενείς ποσοστό 2,8%). Σε 7 ασθενείς (ποσοστό 9,8%), το αίτιο παρέμεινε αδιευκρίνιστο.

Πίνακας 3. Εντόπιση υπεζωκοτικής συλλογής

Αίτιο	Δεξιά Αριθμός (%)	Αριστερά Αριθμός (%)	Αμφο/πλευρα Αριθμός (%)	Σύνολο
Νεοπλάσματα	60 (48,3)	54 (43,7)	10 (8)	124
Λοιμώξεις	28 (45,1)	27 (43,5)	7 (11,4)	62
Καρδιακή ανεπάρκεια	21 (45,6)	5 (10,8)	20 (43,6)	46
T.B.C.	12 (46,1)	14 (53,9)		26
Άλλο	18 (51,4)	12 (34,2)	5 (14,4)	35
Άγνωστο	15 (48,3)	13 (41,9)	3 (9,8)	31
Σύνολο	154(47,5)	125(38,5)	45(14)	324

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας όπως άλλωστε και αυτά κάθε άλλης αναδρομικής έρευνας, έχουν αξία μόνο για πληθυσμούς με τα ίδια χαρακτηριστικά με αυτόν που μελετήθηκε. Στη συγκεκριμένη περίπτωση μελετήθηκαν οι ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή που αντιμετωπίζονται σε πνευμονολογική κλινική ενός ελληνικού νοσοκομείου τριτοβάθμιας περιθαλψης.

Στη μελέτη μας τα νεοπλάσματα, οι λοιμώξεις, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η φυμμάτωση αποτελούν αίτια στην πλειοψηφία (79,9%) των ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή. Το αποτέλεσμα αυτό συμπίπτει με αναφορές σε αντίστοιχους πληθυσμούς στη διεθνή βιβλιογραφία⁴. Η ποσοστιαία αναλογία των αιτιών εξαρτάται από τον επιπολασμό των αντίστοιχων νοσημάτων στη γεωγραφική περιοχή πραγματοποίησης της μελέτης⁴.

Τα νεοπλάσματα, τα οποία είναι το συχνότερο αίτιο (38,3%), εμφανίζονται σε όλες τις διεθνείς αναφορές με συχνότητα που κυμαίνεται από 14,7%⁵ έως 48%¹. Όπως αναμένεται, δεν παρατηρείται εκλεκτική εντόπιση σε κάποιο από τα ημιθωράκια ενώ η συλλογή είναι σχεδόν πάντοτε εξιδρωματική. Τα 4 νεοπλάσματα τα οποία σύμφωνα με την έρευνά μας προσβάλλουν συχνότερα τον υπεζωκότα (πίνακας 2) απαντώνται με την ίδια σειρά στις περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες⁶.

Το δεύτερο σε συχνότητα αίτιο συλλογής υγρού είναι η πνευμονία (19,2%). Το γεγονός αυτό ήταν αναμενόμενο, αφού σύμφωνα με τους Light et al⁷ στο 40% των πνευμονιών βακτηριακής αιτιολογίας συνυπάρχει υπεζωκοτική συλλογή. Είναι γνωστό ότι η παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή δεν προσβάλλει εκλεκτικά κάποιο ημιθωράκιο, εμφανίζεται σύστοιχα με την παρεγχυματική βλάβη ενώ σπάνια είναι αμφοτερόπλευρη. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνονται και από τα αποτελέσματά μας. Η διΐδρωματική φύση του πλευριτικού υγρού σε 7 ασθενείς με παρα-

πνευμονική υπεζωκοτική συλλογή προκαλεί ιδιαίτερη εντύπωση. Η πιθανότητα η συλλογή του διϊδρώματος να οφείλεται σε επιδείνωση συνυπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της λοίμωξης δεν είναι δυνατό να αποκλεισθεί αν και δεν τεκμηριώθηκε από τη μελέτη των ιατρικών φακέλων.

Η συχνότητα της καρδιακής ανεπάρκειας (14,2%, στη μελέτη μας) στις περισσότερες σειρές περιστατικών κυμαίνεται από 6% έως 16%^{1,5}. Όμως οι μελέτες αυτές, όπως και η παρούσα μελέτη, αφορούν ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίζονται σε πνευμονολογικές κλινικές. Στο γενικό πληθυσμό οι υπεζωκοτικές συλλογές που οφείλονται σε καρδιακή ανεπάρκεια αντιπροσωπεύουν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό το οποίο υπολογίζεται σε 30% του συνόλου των υπεζωκοτικών συλλογών³. Η οφειλόμενη στην καρδιακή ανεπάρκεια υπεζωκοτική συλλογή είναι διϊδρωματική. Αν και στις περισσότερες έρευνες φαίνεται ότι υπερτερεί η αμφοτερόπλευρη εντόπιση^{5,8}, από τη μελέτη μας προκύπτει ίδιο ποσοστό αμφοτερόπλευρης και ετερόπλευρης εντόπισης δεξιά. Η ετερόπλευρη αριστερή συλλογή υγρού είναι εξαιρετικά σπάνια, όπως προκύπτει τόσο από τη μελέτη μας όσο και από τις διεθνείς αναφορές.

Η συχνότητα της φυματιώδους πλευριτίδας (8%) στις διεθνείς αναφορές κυμαίνεται από 1% έως 25%. Η ευρεία αυτή διακύμανση οφείλεται στο ότι ο επιπολασμός της φυματίωσης στο γενικό πληθυσμό ποικίλλει σημαντικά στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές και μεταβάλλεται με την πάροδο των ετών^{1,4}. Τα χαρακτηριστικά της φυματιώδους πλευριτίδας είναι η μη εκλεκτική εντόπιση σε κάποιο ημιθώρακιο, η σπανιότητα αμφοτερόπλευρης συλλογής, και το ότι είναι πάντοτε εξιδρωματική^{1,4}.

Ιδιαίτερη εντύπωση προκαλεί το σχετικά χαμηλό ποσοστό των οφειλόμενων σε πνευμονική εμβολή υπεζωκοτικών συλλογών. Η μη εκτέλεση σπινθηρογραφήματος αερισμού-αιματώσεως στις αδιάγνωστες υπεζωκοτικές συλλογές θεωρείται μία πιθανή εξήγηση.

Το ποσοστό πλευριτίδων που ταξινομήθηκαν ως ιδιοπαθείς (9,5%) είναι χαμηλό συγκριτικά με τα αντίστοιχα ποσοστά σε μελέτες, που προέρχονται από εξειδικευμένα στις παθήσεις του αναπνευστικού κέντρα^{1,5}. Η διαφορά αυτή δεν είναι δυνατό να ερμηνευθεί με τα υπάρχοντα στοιχεία και θα μπορούσε να θεωρηθεί τυχαίο γεγονός. Οι Marrel et al³ σε μια μελέτη ελέγχου του επιπολασμού και της αιτιολογίας της υπεζωκοτικής συλλογής στο γενικό πληθυσμό μιας αστηρά οριοθετημένης γεωγραφικής περιοχής στην Κεντρική Βοημία επί 142 περιπτώσεων δεν

αναφέρουν καμία άγνωστη αιτιολογία (0%). Είναι, άλλωστε, λογικό το ποσοστό των υπεζωκοτικών συλλογών αδιευκρίνιστης αιτιολογίας να είναι υψηλότερο μεταξύ ασθενών που παραπέμπονται σε πνευμονολογικές κλινικές συγκριτικά με αυτούς που αντιμετωπίζονται στην πρωτοβάθμια περίθαλψη.

Συμπερασματικά, το συχνότερο αίτιο υπεζωκοτικής συλλογής μεταξύ ασθενών που νοσηλεύθηκαν στην κλινική μας την τετραετία 1996-1999 ήταν η καρκινοματώδης διήθηση του υπεζωκότα από πνευμονικά ή εξωπνευμονικά νεοπλασμάτα. Άλλα συνήθη αίτια ήταν οι λοιμώξεις του αναπνευστικού, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η φυματίωση. Το υψηλό ποσοστό ασθενών με συλλογή υγρού αδιευκρίνιστης αιτιολογίας, αν και αφορά επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών, δείχνει τη δυσχέρεια διάγνωσης του υποκείμενου νοσήματος.

ABSTRACT

Roussos A, Patsopoulos D, Pugo K, Lagogianni I, Balis E, Philippou N. Etiology of pleural effusion: a retrospective study of 324 cases. Hell Iatr, 2001, 67: 66-70.

The aim of this study is to delineate the causes of pleural effusion in patients at a department of pulmonary medicine in a chest diseases hospital. The study included all patients admitted to the department for pleural effusion between 1996 and 1999. It also includes patients who were diagnosed with pleural effusion while undergoing treatment for other complaints during the same period. A total of 324 patients (194 males and 130 females) were studied. Their age was 16-94 years (average age 59.9 years). In all cases the nature (transudate or exudate) and location of the fluid were noted, as well as the underlying disease. One hundred and fifty five patients (47.8%) presented with pleural effusion in the right side, 121 patients (37.3%) in the left, and 48 patients (14.9%) in both sides. The most common causes were malignancies (124 patients-38.3%), followed by infections of the respiratory tract (parapleural pleural effusion in 62 patients-19.2%), congestive heart failure (46 patients-14.2%), tuberculosis (26 patients-8%) and other causes (35 patients-10.8%). In 31 patients (9.5%) no cause was found and the effusion was designated as idiopathic. In the cases of malignant pleurisy the most common locations for the primary malignancy were the lung (66 patients-53.2%), the breast (21 patients-16.9%), the ovaries (10 patients-8%), and the stomach (six patients,

4.9%). In nine patients (6.5%) the primary site was unknown. In conclusion the most common cause of pleural effusion in patients treated at the department is malignant infiltration of the pleura, mainly due to pulmonary malignancies. Other common causes are infections of the respiratory tract, congestive heart failure and tuberculosis. The significant percentage of pleural effusion of indeterminate cause shows the difficulty in diagnosing the underlying disease.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Storey DD, Dines DE, Coles DT. Pleural effusion: a diagnostic dilemma, JAMA 1976, 236: 2183-6.
2. Hirsch A, Ruffie P, Nubet M. Pleural effusion: Laboratory tests in 300 cases. Thorax 1979, 34: 106-12.
3. Marel M, Zrustova M, Stasny B, Light R. The incidence of pleural effusion in a well defined region. Epidemiologic study in Central Bohemia. Chest 1993, 104: 1986-9.
4. Light RW, Mac Gregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med 1972, 77: 507-13.
5. Valdes L, Alvarez D, Valle Jose, Pose A, Jose E. The etiology of pleural effusion in an area with high incidence of tuberculosis. Chest 1996, 109: 158-62.
6. Peterman TA, Speicher CE. Evaluating pleural effusions: a two-stage laboratory approach. JAMA 1984, 252: 1051-3.
7. Γουργουλιάνης Κ. Η υπεζωκοτική συλλογή ως εκδήλωση νόσων εκτός του αναπνευστικού συστήματος, Ιατρική, 1994, 65(5): 455-62.
8. Light RW, Girard WM, Jenkinson SE. Parapneumonic effusions: Am J Med 1980, 69: 507-11.
9. Race GA, Scheifley CH, Edwards JE. Hydrothorax in congestive heart failure. Am J Med 1957, 22: 83-9.

Αλληλογραφία:

Α. Ρούσσος
 Ιεροσολύμων 20-22,
 Πλ. Αμερικής
 11252 Αθήνα

Corresponding author:
 Α. Roussos
 20-22 Ierosolimou Str.
 Amerikis Square
 11252 Athens
 Greece

Συρίγγια σχετιζόμενα με ειλεολήκυθο (μετά από ορθοκολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση)

Β. Νάτσικας, Χ. Σέμογλου, Κ. Τρυγώνης, Ν. Νάτσικας, Β. Δαλαΐνας

Α' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Σε 5 από 41 ασθενείς (12,4%) που είχαν υποβληθεί σε ορθοκολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση με παρεμβολή διελκικής ειλεολήκυθου, στους οποίους προστέθηκε μια ακόμα ασθενής, χειρουργηθείσα αλλαχού, αναπτύχθηκαν 7 ληκυθικά συρίγγια: Τρεις ασθενείς είχαν ληκυθοπρωκτικά, τρεις ληκυθοδερματικά σε μια δε ασθενή με ληκυθοδερματικό αναπτύχθηκε & ληκυθοκολπικό συρίγγιο. Το έσω (ληκυθικό) στόμιο βρισκόταν στην ειλεοπρωκτική αναστόμωση (5 ασθενείς) & στο άνω πέρας της ειλεακής έλικας της διελκικής Η ληκύθου (1 ασθενής). Το ληκυθοκολπικό συρίγγιο βρισκόταν στην ειλεοπρωκτική αναστόμωση. Εκτός από το ληκυθοκολπικό όλα τα συρίγγια αναπτύχθηκαν 2-5 μήνες μετά τη σύγκλιση της ειλεοστομίας. Τα λη-

κυθοπρωκτικά συρίγγια αντιμετωπίστηκαν με βραδέως διατέμνοντα περιβροχισμό, τα ληκυθοδερματικά με διακοιλιακή σύγκλιση (2 ασθενείς) ή με παροχέτευση, απόξεση & έκπλυση του συριγγώδους πόρου (1 ασθενής) και το ληκυθοκολπικό με παράταση της ειλεοστομίας και της διακοιλιακής παροχέτευσης της ληκύθου. Τα συρίγγια επουλώθηκαν σε 5 ασθενείς χωρίς να επηρεασθεί η ληκυθική λειτουργία, στον έκτο όμως ασθενή υποτροπίασε το ληκυθοπρωκτικό συρίγγιο και η νέα προσπάθεια απέληξε σε ακράτεια που επέβαλε αφαίρεση της ληκύθου. Τα ληκυθικά συρίγγια αποτελούν σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή & απαιτούν σόφρωνα χειρουργική αντιμετώπιση για να μη διακινδυνεύσει η λήκυθος. *Ελλην Ιατρ 2001, 67: 71 - 75.*

Η ειλεοληκυθοπρωκτική αναστόμωση (ΕΛΠΑ) αποτελεί πλέον εγχείρηση εκλογής για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας και της οικογενούς πολυποδίασης¹⁻⁴. Τα συρίγγια που ως επιπλοκή εξορμούνται από την ΕΛΠΑ ή και από την ίδια τη λήκυθο, μολοντί σπάνια, αποτελούν απειλή για τη λειτουργία της ληκύθου και την ίδια την ύπαρξή της²⁻⁶. Η βιβλιογραφία είναι πτωχή και η θεραπευτική προσέγγιση ποικίλη και με ποικίλα αποτελέσματα⁵⁻⁷. Σκοπός της παρούσας εργασίας, πρώτης στην ελληνική βιβλιογραφία, είναι η κατάθεση της εμπειρίας από 6 ασθενείς με 7 ληκυθικά συρίγγια, η αναγνώριση των αιτίων και, κατά το δυνατόν, ο καθορισμός της θεραπευτικής προσπάθειας και των αποτελεσμάτων αυτής.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Σε πέντε από 41 ασθενείς (12,4%), που είχαν υποβληθεί σε ολική ορθοκολεκτομή με ειλεοληκυθοπρωκτική αναστόμωση

αναπτύχθηκαν έξι ληκυθικά συρίγγια. Σε αυτούς προστέθηκε άλλη μία ασθενής που είχε χειρουργηθεί αλλού, είχε εμφανίσει μετεγχειρητικά ληκυθοδερματικό συρίγγιο και είχε υποβληθεί στο ίδιο χειρουργικό κέντρο ανεπιτυχώς σε χειρουργική σύγκλιση αυτού. Επομένως το υλικό της παρούσας σειράς είναι έξι ασθενείς, τα δημογραφικά στοιχεία των οποίων και οι πληροφορίες της αρχικής εγχείρησης παρατίθενται στον πίνακα 1. Ήσαν τέσσερις γυναίκες και δύο άνδρες ηλικίας 14-42 χρόνων (μέση 28 χρόνια) που έπασχαν από ελκώδη κολίτιδα (πέντε ασθενείς) και οικογενή πολυποδίαση (ένας ασθενής) και είχαν διελκική λήκυθο J (τρεις ασθενείς) και Η (τρεις ασθενείς).

Η κατασκευή της ειλεοληκύθου και η ληκυθοπρωκτική αναστόμωση μπορεί να επιπλοκούν με διατύπηση και μερική διάσπαση της αναστόμωσης, που σε μερικούς ασθενείς απολήγουν, παρά την καλή παροχέτευση, σε δημιουργία συριγγίων^{5,6}.

Η διάγνωση των συριγγίων έγινε κλινικά και τεκμηριώθηκε με ληκυθογραφία ή και συριγγιογραφία, με τις οποίες εντοπίστηκε το έσω (ληκυθικό) στόμιο του συριγγίου και η πορεία του συριγγώδους πόρου (Εικ. 1). Τα ληκυθοδερματικά και ληκυθοπρωκτικά συρίγγια εκδηλώθηκαν δύο μήνες από τη σύγκλιση της προσωρινής προστατευτικής ειλεοστο-

Πίνακας 1. Ειλεοληκθητικά Συρίγγια: Δημογραφικά και εγχειρητικά στοιχεία ασθενών

Ασθενείς (Α/Α)	Δημογραφικά στοιχεία			Εγχειρητικά στοιχεία				
	Φύλο	Ηλικία (Χρόνια)	Νόσος*	Εγχείρηση	Βλεννογονεκτομή	Ειλεοπρωκτική αναστόμωση	Τύπος Ειλεολήκθου	Συρίγγιο
1	Γυν.	12	EK	Επείγουσα τρισταδιακή	Διαπρωκτική	Χειροποίητη	Διελικική Η	α) Ληκυθοκολπικό β) Ληκυθοδερματικό
2	Γυν.	20	EK	Επείγουσα τρισταδιακή	Διαπρωκτική	Χειροποίητη	Διελικική J	Ληκυθοπρωκτικό
3	Ανδρ.	38	ΟΠ	Δισταδιακή	Διαπρωκτική	Χειροποίητη	Διελικική Η	Ληκυθοπρωκτικό
4	Ανδρ.	42	EK	Δισταδιακή	Διαπρωκτική	Χειροποίητη	Διελικική Η	Ληκυθοπρωκτικό
5	Γυν.	26	EK	Δισταδιακή	Διαπρωκτική	Χειροποίητη	Διελικική J	Ληκυθοδερματικό
6	Γυν.	80	EK	Δισταδιακή	Διαπρωκτική	Χειροποίητη	Διελικική J	Ληκυθοδερματικό

*: EK: Ελκώδης κολίτις, ΟΠ: οικογενής πολυποδίαση

μίας, ενώ το ληκυθοκολπικό εκδηλώθηκε στην άμεση μεταεγχειρητική περίοδο και με λειτουργούσα ακόμα ειλεοστομία. Σε όλους τους ασθενείς προηγήθηκε στη μεταεγχειρητική περίοδο ενδοπυελική συλλογή που παροχετεύτηκε με διεγχειρητικά τοποθετηθείσες κλειστές παροχετεύσεις με αρνητική πίεση (Drenofast 600 ml, Barcelona) που διατηρήθηκαν στους ασθενείς με μεγάλη παροχή επί δύο εβδομάδες. Αιτία της ενδοπυελικής συλλογής ήταν, κυρίως, η μερική διάσπαση της αναστόμωσης που αναγνωρίστηκε σε τρεις ασθενείς και έγινε διαπρωκτική επανασυρραφή.

Στους τρεις ασθενείς με το ληκυθοδερματικό συρίγγιο, στο δεξιό λαγόνιο βόθρο όπου η έξοδος της αρχικής παροχέτευσης (δύο ασθενείς) και στον αριστερό λαγόνιο βόθρο (μία ασθενής, στην οποία προϋπήρξε το συντηρητικά επουλωθέν ληκυθο-κολπικό συρίγγιο), εφαρμόστηκε αρχικά συντηρητική αγωγή με παροχέτευση με καθετήρα Nelaton (CH 8, Medicoplast, Germany), απόξεση του ψευδοεπιθηλίου του συριγγώδους πόρου κάθε εβδομάδα και καθημερινή, από την ίδια την ασθενή, έκπλυση αυτού με διάλυμα Betadine 5%. Στους ασθενείς με ληκυθοπρωκτικό συρίγγιο έγινε βραδεία διάνοιξη αυτού με την τεχνική του βραδέως διατέμνοντος περιβροχισμού (seton). Το έσω στόμιο των συριγγίων αυτών βρισκόταν στη ληκυθοπρωκτική αναστόμωση και ο συριγγώδης πόρος διερχόταν υπό τον ορθοπρωκτικό δακτύλιο (διασφιγκτηριακά συρίγγια). Ο βρόχος (λεπτός ελαστικός σωλήνας) συσφιγγόταν ελαφρά κάθε τρεις εβδομάδες, διατέμνοντας βραδέως την σφιγκτηριακή μάζα και επιτρέποντας την επούλωση των διατεμνόμενων σφιγκτηριακών χειλέων αφού δεν απομακρύνονταν μεταξύ τους, και απέπιπτε μετά την πλήρη διάφραση και επούλωση του συριγγίου.

Η αντιμετώπιση, τέλος, του ληκυθοκολπικού συριγγίου ήταν συντηρητική με διατήρηση της ειλεοστομίας και της παροχέτευσης της ληκύθου (Η) διά του άνω άκρου της ειλεκτικής έλικας που είχε αναστομωθεί στον πρωκτικό σωλήνα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η σχολαστική εφαρμογή της συντηρητικής αγωγής (παροχέτευση, απόξεση, έκπλυση) στους τρεις ασθενείς με τα ληκυθοδερματικά συρίγγια επέτυχε σύγκλειση του συριγγίου στην παραπεμφθείσα ασθενή, στην οποία είχε αποτύχει προηγουμένως

η διακοιλιακή χειρουργική σύγκλειση, ενώ απέτυχε η πέραν του τριμήνου συντηρητική προσπάθεια στις υπόλοιπες δύο ασθενείς. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διακοιλιακή προσπέλαση του έσω ληκυθικού στομίου με οδηγό σκληρό καθετήρα στον συριγγώδη πόρο και σύγκλειση αυτού με μεμονωμένες τύπου Skinner ραφές (Viracryl 00). Και οι 3 ασθενείς είναι καλά επί 4-6 χρόνια. Σε δύο από τους τρεις ασθενείς με το ληκυθοπρωκτικό συρίγγιο βραδεία διάνοιξη με την τεχνική του περιβροχισμού υπήρξε επιτυχής: ο βρόχος απέπεσε μετά από 10-12 εβδομάδες αφού είχε επιτύχει την



Εικ. 1. Συρίγγιο-ειλεοληκθητογραφία ασθενούς με ειλεοληκυθοδερματικό συρίγγιο. Φαίνεται: α) το έξω (δερματικό) στόμιο του συριγγίου στον δεξιό λαγόνιο βόθρο από τις αδιαφανείς ίνες του επιδέσμου β) ο συριγγώδης πόρος που οδηγεί στην ειλεολήκθου και γ) η ειλεολήκθου πληρωμένη μερικά από το σκιαστικό μέσο (γαστρογραφίνη).

πλήρη διαίρεση και επούλωση του συριγγίου και οι ασθενείς απολαμβάνουν την πολύ καλή λειτουργία της ειλεοληκύθου επί 5-8 χρόνια. Στον τρίτο ασθενή υποτροπίασε το συρίγγιο μετά από επιπλοκή βαρειάς ληκυθίτιδας. Ο νέος περιβροχισμός απέληξε σε μεγάλη ακράτεια, η οποία επέβαλε την κατάργηση της ληκύθου και την εγκατάσταση μόνιμης ειλεοστομίας.

Το ληκυθοκολπικό, τέλος, συρίγγιο, που είχε εκδηλωθεί με λειτουργούσα ακόμα την προσωρινή ειλεοστομία, επούλώθηκε μετά από δύο μήνες τοπικής φροντίδας (κολπικές πλύσεις με διάλυμα Betadine 5%) και με διατήρηση τόσο της ειλεοστομίας όσο και της παροχέτευσης της ληκύθου στον αριστερό λαγόνιο βόθρο. Η αφαίρεση της παροχέτευσης αυτής ακολουθήθηκε, όπως προαναγράφηκε, από ληκυθοδερματικό συρίγγιο, που συγκλείστηκε χειρουργικά. Η ασθενής είναι πολύ καλά επί 10 χρόνια.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη η συχνότητα των συριγγίων της ειλεοληκύθου, που ανήλθε σε 12,4%, συγκρίνεται ευνοϊκά με εκείνη (4%-16%) άλλων σειρών⁵⁻⁸ και μάλλον σχετίζεται με τη νόσο αφού η συντριπτική πλειοψηφία της επιπλοκής αυτής στην παρούσα αλλά και άλλες σειρές, αφορούσε κυρίως ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα⁶⁻⁹. Οφείλονται κυρίως σε μερική διάσπαση της ειλεοπρωκτικής αναστόμωσης και σπανιότερα της ειλεοειλεακής, κατά την κατασκευή της ειλεοληκύθου, αναστόμωσης, οπότεν ακολουθεί έξοδος ληκυθικού περιεχομένου και δημιουργία συλλογής στον περιληκυθικό, βαθειά στην πύελο, χώρο⁵⁻⁸. Η συλλογή αυτή παροχεύεται επιτυχώς με τη διεγχειρητική τοποθέτηση παροχέτευσης κλειστού τύπου με αρνητική πίε-

ση και με την προσωρινή ειλεοστομία, η οποία προστατεύει από τη συνεχή τροφοδοσία του περιληκυθικού χώρου με ληκυθικό περιεχόμενο^{10,11}. Ο περιληκυθικός χώρος περιορίζεται σημαντικά, καταργείται τελικά και οι παροχέτευσεις αφαιρούνται αλλά το άνοιγμα της ληκύθου συγκλείεται σε μερικούς ασθενείς επισφαλώς^{6,9}. Μετά τη σύγκλιση της ειλεοστομίας και την έναρξη λειτουργίας της ειλεοληκύθου η είσοδος σε αυτή ειλεακού περιεχομένου αυξάνει την ενδοληκυθική πίεση αμέσως μπροστά από τον ληκυθοπρωκτικό σφιγκτηριακό μηχανισμό^{5,6} και η αύξηση της πίεσης προκαλεί τη διάνοιξη του επισφαλώς συγκλεισθέντος ληκυθικού ανοίγματος και την έξοδο μικρής ποσότητας κοπρανώδους πλέον περιεχομένου, το οποίο ευρίσκει διέξοδο διά της παλαιάς οδού εξόδου της παροχέτευσης.

Για τα ληκυθοκολπικά συρίγγια ενοχοποιήθηκε, εκτός από τη μερική διάσπαση της ειλεοπρωκτικής αναστόμωσης στην πρόσθια ημιπεριφέρειά της, και η συμπεριλαβή στην αυτόματη με αναστομωτήρα ειλεοπρωκτική αναστόμωση του κολπικού διαφράγματος^{7,8}.

Η θεραπευτική τακτική των ληκυθικών συριγγίων δεν είναι μέχρι τώρα ενιαία, ίσως γιατί πρόκειται για πρωτοεμφανιζόμενη επιπλοκή. Γενικά αποδεκτή θεραπευτική προσέγγιση μπορεί να θεωρηθεί η έναρξη με συντηρητικά μέσα, όπως η παροχέτευση με απόξεση του ψευδοεπιθηλίου του συριγγώδους πόρου και η έκπλυση αυτού με φυσιολογική ορό, η διατήρηση ή και επανεγκατάσταση προστατευτικής ειλεοστομίας — εάν είχε συγκλεισθεί— και η διαστολή τυχόν αναπτυχθείσας στένωσης της ειλεοπρωκτικής αναστόμωσης^{6,10,11}. Η συντηρητική αυτή τακτική εφαρμόστηκε σε όλους τους ασθενείς της παρού-

Πίνακας 2. Ειλεοληκυθικά συρίγγια: Αντιμετώπιση και έκβαση

Συρίγγια	N	Θεραπευτική αντιμετώπιση	Έκβαση Ασθενείς (N)		Λειτουργία Ληκύθου Ασθενείς (N)	
			Επούλωση	Υποτροπή	Εγκράτεια	Ακράτεια
Ληκυθοπρωκτικά	3	Βραδέως διατέμνων περιβροχισμός	2	1*	2	1*
Ληκυθοδερματικά	3	α) Συντηρητική (απόξεση, παροχέτευση, έκπλυση)	1	2	3	3
		β) Χειρουργική (διακοιλιακή συρραφή)	2	0	2	0
Ληκυθοκολπικό	1	Συντηρητική (παράταση ειλεοστομίας και ληκυθικής παροχέτευσης)	1	0	1	0

* Ο ίδιος ασθενής στον οποίο μετά από δεύτερο περιβροχισμό δημιουργήθηκε ακράτεια και αφαιρέθηκε η λήκυθος

σας σειράς, με εξαίρεση την αποφυγή της ειλεοστομίας και επέτυχε τη σύγκλιση του ληκυθοδερματικού συριγγίου στην παραπεμφθείσα από άλλο κέντρο ασθενή, στην οποία είχε αποτύχει προηγηθείσα διακοιλιακή σύγκλιση του έσω ληκυθικού στομίου του συριγγίου. Επέτυχε επίσης τη σύγκλιση του ληκυθοκολπικού συριγγίου αλλά με παράταση τόσο της λειτουργούσας ειλεοστομίας, όσο και της εξωπεριτοναϊκής παροχέτευσης αυτής. Σε αποτυχία της αρχικής αυτής συντηρητικής αγωγής, όπως συνέβη στους πέντε ασθενείς της παρούσας σειράς, μερικοί συνιστούν τοπική χειρουργική αντιμετώπιση με κινητοποίηση ειλεακών κρημνών διαπρωκτικά, ή τοπική αναδημιουργία της ειλεοπρωκτικής αναστόμωσης, που συγκλείει και τον τροφοδότη του συριγγίου δηλαδή το έσω στόμιο αυτού^{6,12}. Η αντιμετώπιση όμως αυτή κατ' άλλους^{5,9} το μόνο που επιτυγχάνει είναι η καθυστέρηση της επιθετικής ριζικής χειρουργικής θεραπείας με διακοιλιακή ή διαπερινεϊκή συρραφή του έσω στομίου^{4,6,9,12}, που υπήρξε επιτυχής στους δυο ασθενείς μας με ληκυθοδερματικό συρίγγιο. Για τα ληκυθοπρωκτικά συρίγγια, τα οποία απειλούν τη ληκυθοπρωκτική εγκράτεια, συνιστάται η βραδεία διάνοιξη-επούλωση αυτών με την τεχνική του βραδέως διατέμνοντος περιβροχισμού^{5,13}, όπως και έγινε στους τρεις ασθενείς της παρούσας σειράς, που επέτυχε τη θεραπεία χωρίς ακράτεια στους δύο ασθενείς αλλά απέτυχε και οδήγησε στην κατάργηση της ληκύθου στον τρίτο ασθενή.

Από την μικρή μας εμπειρία και την δημοσιευμένη εμπειρία άλλων σειρών μπορεί να συναχθεί ότι η θεραπευτική αντιμετώπιση των σχετικά σπάνιων αλλά σοβαρών ληκυθικών συριγγίων πρέπει να συνδυάζει τη φρόνηση της έναρξης με ήπια συντηρητικά μέσα, όπως η παροχέτευση, η απόξεση, η έκπλυση του συριγγίου και η διαπρωκτική διαστολή τυχόν στένωσης της ειλεοπρωκτικής αναστόμωσης, και την τόλμη της συρραφής του ληκυθικού στομίου με ενδοκοιλιακή προσπέλαση. Για τα ληκυθοπρωκτικά συρίγγια η βραδεία διάνοιξη με την εφαρμογή βραδέως διατέμνοντος περιβροχισμού αποβαίνει η καλύτερη μέθοδος αποφυγής της ακράτειας που απειλεί το λειτουργικό αποτέλεσμα της ειλεοληκύθου και που μπορεί να απολήξει σε αφαίρεση αυτής.

ABSTRACT

Natsikas B, Semoglou Ch, Trygonis K, Natsikas N, Dalainas B. Ileal pouch - related fistula following rectolectomy and ileoanal anastomosis. *Hell Jatr*, 2001, 67: 71-75.

Five out of 41 patients developed a pouch-related fistula after restorative proctocolectomy. Another female patient was referred to our unit for treatment of that complication. Three patients had a pouchcutaneous fistula and one of them had another pouchvaginal fistula. Three other patients had a pouch anal fistula. The internal opening was in the ileoanal anastomosis in 6 fistulae and in the upper end of the pouch in one fistula. Fistulae occurred after ileostomy closure in all patients except of the pouchvaginal fistula which developed before ileostomy closure. The pouchanal fistulae were managed by the seton slow-cutting fistulotomy and the pouchcutaneous fistulae by limited procedures (drainage, scraping, irrigation) in the referred patient or by transabdominal suture (2 patients). The pouchvaginal fistula was healed after long-standing ileostomy and pouch drainage. All fistulae were healed except of a pouchanal one which relapsed and resulted in incontinence and removal of the pouch. It may be concluded that a wise therapeutic approach, using the seton fistulotomy and transabdominal suturing increases the success rate in managing ileal pouch related fistulae.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Williams NS, Johnston D. The current status of mucosal proctectomy and ileo anal anastomosis in the surgical treatment of ulcerative colitis and adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1985, 72: 159-68.
2. Wexner SD, Wong WD, Rothenberger DA. The ileoanal reservoir. *Am J Surg* 1990, 159: 178-85.
3. Sagar PM, Taylor BA. Pelvic ileal reservoir: The options. *Br J Surg* 1994, 81: 325-32.
4. Νάτσικας Β. Παράγοντες που επηρεάζουν τη λειτουργία της ειλεακής νεοληκύθου μετά από ορθοκολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση. Θεσσαλονίκη, ΑΠΘ, 1999. Διδακτορική Διατριβή.
5. Keighley MRB, Grobler SP. Fistula complicating restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 1993, 80: 1065-77.
6. Paye F, Penna C, Chiche L, et al. Pouch-related fistula following restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 1996, 83: 1574-77.
7. Groom JS, Nicholls RJ, Hawley PR, Phillips RKS. Pouchvaginal fistula. *Br J Surg* 1993, 80: 936-40.
8. Wexner SD, Rothenberger DA, Jensen L. Ileal pouch-vagi-

- nal fistula: incidence, etiology and management. *Dis Colon Rectum* 1989, 32: 460-5.
9. *Fazio VW, Ziv Y, Church JM et al.* Ileal pouch anal anastomoses. Complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995, 222: 120-7.
10. *Metcalf AM, Dozois RR, Beart TW, Kelly KA, Wolff BG.* Temporary ileostomy for ileal pouch-anal anastomosis, function and complications. *Dis Colon Rectum* 1986, 29: 300-3.
11. *Senapati A, Nicholls RJ, Ritchie JK, Tibbs CJ, Hawley PR.* Temporary loop ileostomy for restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 1993, 80: 628-30.
12. *Schoetz DJ, Collier JA, Veidenheimer MC.* Can the pouch be saved? *Dis Colon Rectum* 1988, 31: 671-5.
13. *Williams JG, MacLeod CA, Rothenberger DA, Goldberg SM.* Seton treatment of high anal fistulae. *Br J Surg* 1991, 78: 1159-61.

Αλληλογραφία:

Β. Νάτσικας
Αλ. Μιχαηλίδη 1B
546 40 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

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

Παράγοντες που συμβάλλουν στην επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με πολυκυστική νόσο των νεφρών τύπου ενηλίκων

Ν. Σωτηρακόπουλος¹, Τ. Τσίτσιος¹, Θ.Κ. Κωνσταντινίδης²,
Ε. Καραγιάννη, Μ. Σταμπολίδου, Κ. Μαυροματίδης¹

¹ Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Νομαρχιακό Νοσοκομείο Κομοτηνής,

² Εργαστήριο Υγιεινής, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ

Περίληψη. Η πολυκυστική νόσος των νεφρών τύπου ενηλίκων (ΠΚΝΕ) είναι κληρονομούμενη και σε σημαντικό ποσοστό ασθενών οδηγεί σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΧΝΑ). Η εξέλιξη της νεφρικής βλάβης ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή και φαίνεται να επηρεάζεται από αρκετούς παράγοντες. Στη μελέτη αυτή έγινε εκτίμηση της επίδρασης της δίαιτας (όσον αφορά την περιεκτικότητά της σε λεύκωμα), της παρουσίας υπέρτασης, λοιμώξεων του ανώτερου ουροποιητικού και επεισοδίων οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (ΟΝΑ) στην προοδευτική εξέλιξη της νεφρικής βλάβης. Μελετήθηκαν 80 ασθενείς με πολυκυστική νόσο των νεφρών από τους οποίους 55 με φυσιολογική νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη της μελέτης, ηλικίας από 16 έως 59 χρόνων (mean±SD=34,4±10,9), 22 άνδρες και 33 γυναίκες (Ομάδα Α) και 25 με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ηλικίας από 28 έως 56 χρόνων (mean±SD =42,8±6,7), 18 άνδρες και 7 γυναίκες (Ομάδα Β). Οι δύο ομάδες ασθενών (Α και Β) δεν διέφεραν σημαντικά όσον αφορά στην ηλικία τους (p=NS). Στους ασθενείς της ομάδας Α διαπιστώθηκε ότι: α) Η παρουσία λοιμώξεων του ανώτερου ουροποιητικού σχετιζόνταν θετικά με τη μεταβολή της κρεατινίνης του ορού στην πορεία του χρόνου (p<0,02) και την τελική κρεατινίνη του ορού (p<0,02), β) η ύπαρξη υπέρτασης σχετιζόνταν θετικά με την ηλικία (p< 0,04), τη μεταβολή της κρεατινίνης (p<0,0001) και την τελική κρεατινίνη του ορού (p<0,0001) και γ) η τήρηση του απαραίτητου διαιτολογίου όσον αφορά στην περιεκτικότητα σε λεύκωμα είχε αρνητική συσχέτιση με την τελική κρεατινίνη του ορού (p<0,02). Αντίστοιχα στους ασθενείς της ομάδας Β διαπιστώθηκε ότι: α) Τα αρχικά επίπεδα της κρεατινίνης του ορού σχετιζόνταν αρνητικά με την παρουσία υπέρτασης (p<0,01), όπως επίσης

αρνητικά σχετιζόνταν και με αυτά της τελικής κρεατινίνης του ορού (p< 0,04) και β) δεν διαπιστώθηκαν άλλες συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων που μελετήθηκαν. Κατά την ανάλυση των πολλαπλών συσχετίσεων στους ασθενείς της ομάδας Α διαπιστώθηκε ότι η μεταβολή της κρεατινίνης του ορού στη διάρκεια της παρακολούθησης ήταν ανεξάρτητα σχετιζόμενη με την δίαιτα σε λεύκωμα και μάλιστα αρνητικά (p< 0,006), οι λοιμώξεις του ανώτερου ουροποιητικού θετικά (p<0,02), όπως θετικά σχετιζόνταν και η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης (p<0,0005). Στους ασθενείς της ομάδας Β λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος δεν ήταν δυνατή η εφαρμογή των πολλαπλών συσχετίσεων. Όσον αφορά στη νεφρική επιβίωση στους ασθενείς της ομάδας Α διαπιστώθηκε ότι το 50% των περιπτώσεων έφθασε σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας μέσα σε 230 μήνες (median survival), ενώ αντίστοιχα το 50% των ασθενών της ομάδας Β έφθασε σε τελικό στάδιο ΧΝΑ σε 75 μήνες. Τέλος διαπιστώθηκε ότι και το φύλο σχετιζόνταν με την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης (οι άνδρες έφθασαν σ' αυτό σημαντικά νωρίτερα). Από τα παραπάνω φαίνεται ότι σε ασθενείς με ΠΚΝΕ και α) φυσιολογική ή επιβαρημένη νεφρική λειτουργία, η εξέλιξη της νεφρικής βλάβης σχετίζεται θετικά με την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης ή/και λοιμώξεων του ανώτερου ουροποιητικού β) σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η μη τήρηση του διαιτολογίου όσον αφορά την προσλαμβανόμενη ποσότητα λευκώματος σχετίζεται θετικά με την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης, όχι όμως και σ' αυτούς που είχαν ήδη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, και γ) όσον αφορά στο φύλο, οι γυναίκες φθάνουν σε τελικό στάδιο ΧΝΑ αργότερα σε σχέση με τους άνδρες. *Ελλην Ιατρ 2001, 67: 76 - 81.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πολυκυστική νόσος των νεφρών (ΠΚΝΕ) αποτελεί νόσο που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα (έχουν μέχρι σήμερα αναγνωρισθεί δύο γόνοι ως υπεύθυνοι γι' αυτή, ενώ θεωρείται βέβαιο ότι ευθύνεται και τρίτος του οποίου δεν είναι ακόμη γνωστή η θέση)^{1,2}. Οδηγεί σημαντικό ποσοστό ασθενών σε τελικό στάδιο ΧΝΑ³, αν και σήμερα φαίνεται ότι λιγότεροι με τη νόσο αυτή εντάσσονται σε πρόγραμμα εξω-νεφρικής κάθαρσης. Ωστόσο τουλάχιστον οι μισοί από τους φορείς του παθολογικού γόνου της ΠΚΝΕ στη διάρκεια της ζωής τους καταλήγουν σε τελικό στάδιο ΧΝΑ⁴.

Υπάρχουν πολλές μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία που αναφέρονται στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης στην ΠΚΝΕ⁵⁻¹⁰, όπως και οι αιτίες που σχετίζονται μ' αυτή. Ειδικότερα η Gabow και συν.⁸ διαπίστωσαν ότι η αρτηριακή υπέρταση επιτάχυνε την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης, άποψη με την οποία συμφωνούν και οι Geberth και συν.⁹, ενώ οι Franz και συν.⁵ δεν βρήκαν τέτοια σχέση. Ακόμη διαπιστώθηκε ότι η εξέλιξη της νεφρικής βλάβης δεν επηρεάζεται από την παρουσία λοιμώξεων του ανώτερου ουροποιητικού⁵, αν και η Gabow και συν.¹¹ βρήκαν θετική συσχέτιση. Όσον αφορά στη δίαιτα διαπιστώθηκε ότι η μείωση της περιεκτικότητας της σε λευκώματα καθυστερεί την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης¹².

Ωστόσο καμία ελληνική μελέτη με ασθενείς με τη νόσο αυτή δεν αναφέρεται στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης. Για το λόγο αυτό στους ασθενείς που παρακολουθούνται στα εξωτερικά μας ιατρεία και έχουν ΠΚΝΕ, αφού καταγράφηκαν, η δίαιτα όσον αφορά στην προσλαμβανόμενη ποσότητα λευκώματος, η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, λοιμώξεων του ανώτερου ουροποιητικού και επεισοδίων ΟΝΑ, μελετήθηκε η επίπτωση των παραμέτρων αυτών στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

80 ασθενείς (40Α, 40Γ), ηλικίας από 16 έως 59 ετών συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη. Πενήντα πέντε από αυτούς (22Α, 33Γ) είχαν κατά την έναρξη της μελέτης φυσιολογική νεφρική λειτουργία και αποτέλεσαν την ομάδα Α, με κρεατινίνη ορού που κυμαίνονταν από 0,8-1,3 mg/dl, ενώ 25 (18Α, 7Γ) είχαν κατά την έναρξη της μελέτης ΧΝΑ, με κρεατινίνη ορού που κυμαίνονταν από 1,5-6,0 mg/dl και αποτέλεσαν την ομάδα Β.

Η διάγνωση της ΠΚΝΕ έγινε με τα γνωστά υπερηχοτομογραφικά κριτήρια¹³ και την παρουσία ή μη θετικού κληρονομικού ιστορικού για τη νόσο στην οικογένεια. Καταγράφηκε η διαιτητική αγωγή που ακολούθησαν οι ασθενείς όσον αφορά στην προσλαμβανόμενη ποσότητα λευκώματος, η ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης, όπως και τα επεισόδια λοι-

μώξεων του ανώτερου ουροποιητικού και ΟΝΑ που εκδήλωσαν κατά το διάστημα παρακολούθησης.

Ως ηλικία διάγνωσης θεωρήθηκε αυτή κατά την οποία ο ασθενής ενημερώθηκε για το γεγονός ότι έφερε τη νόσο. Ως τελικό σημείο της παρακολούθησης θεωρήθηκαν η εμφάνιση τελικού σταδίου ΧΝΑ (έναρξη αιμοκάθαρσης ή μετά από διάστημα 3 μηνών από την παρουσία κρεατινίνης ορού >12 mg/dl) ή η 31η Ιουνίου 1995. Δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ασθενείς που κατέληξαν πριν το τέλος της μελέτης και πριν την έναρξη της αιμοκάθαρσης, όπως και αυτοί στους οποίους διεκόπη η παρακολούθηση για οποιοδήποτε άλλο λόγο.

Το διαιτολόγιο δόθηκε σε όλους τους ασθενείς γραπτά από διαιτολόγο, χωριστά σε κάθε περίπτωση. Η ακριβεία εφαρμογής του ως προς την προσλαμβανόμενη ποσότητα λευκώματος εκτιμήθηκε με βάση με την ομολογία των ασθενών, αλλά και με ταυτόχρονο προσδιορισμό του αζώτου ουρίας των ούρων 24ώρου τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο σε κάθε περίπτωση.

Η αρτηριακή πίεση εκτιμήθηκε και καταγράφηκε αφού ο ασθενής αναπαύονταν για δεκαπέντε λεπτά και σε καθιστή θέση. Χρησιμοποιήθηκε ο λέμπτος ήχος Korotkoff για τον προσδιορισμό της διαστολικής πίεσης. Υπερτασικοί θεωρήθηκαν αυτοί που λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή, άσχετα αν τα επίπεδα της αρτηριακής τους πίεσης ήταν φυσιολογικά, την οποία και συνέχιζαν και όσοι είχαν συστολική πίεση >140 mmHg ή διαστολική >89 mmHg.

Θεωρήθηκε ότι υπήρχε λοιμώξη του ανώτερου ουροποιητικού όταν η καλλιέργεια των ούρων ήταν θετική και υπήρχε πυουρία μαζί με δυσουρία ή πόνος στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ή πυρετός με ρίγος ή/και αυξημένη ταχύτητα καθιζήσεως των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ως ΟΝΑ ορίστηκε ο διπλασιασμός της κρεατινίνης του ορού στις περιπτώσεις όπου πριν από το επεισόδιο η νεφρική λειτουργία ήταν φυσιολογική και η αύξηση της κρεατινίνης κατά 1.0 mg/dl στους ασθενείς που είχαν ήδη ΧΝΑ.

Η κρεατινίνη του ορού προσδιορίστηκε χρωματομετρικά (μέχρι το 1983 χειρωνακτικά και στη συνέχεια με αυτόματα αναλυτή).

Για τον βιοστατιστικό έλεγχο των πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των ποσοτικών μεταβλητών έγινε υπολογισμός των συντελεστών συσχέτισης Kendall (Kendall Correlation ή Spearman Coefficients) για την κάθε μία ομάδα ασθενών χωριστά. Ακολούθως εφαρμόστηκαν μοντέλα πολλαπλής εξάρτησης (multiple regression) με ανεξάρτητη μεταβλητή την μεταβολή της κρεατινίνης για τον προσδιορισμό των ανεξαρτήτως συσχετιζόμενων μεταβλητών (independently correlated variables). Η βιοστατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του βιοστατιστικού πακέτου SPSS (1998, SPSS Inc.), Ver. 8.0. Χρησιμοποιήθηκε ακόμη η μέθοδος Kaplan-Meier για να υπολογιστεί η καμπύλη επιβίωσης της νεφρικής λειτουργίας (τελικό στάδιο ΧΝΑ), το t-test για μη ζευγαρωτές παρατηρήσεις και το χ²-test. Θεωρήθηκαν σημαντικές οι μεταβολές που είχαν στάθμη σημαντικότητας $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελετήθηκαν 55 ασθενείς με ΠΚΝΕ και φυσιολογική νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη της μελέτης, ηλικίας από 16 ετών έως 59 (mean±SD=34,4±10,9), 22 άνδρες και 33 γυναίκες (Ομάδα Α) και 25 ασθενείς με ΠΚΝΕ και ΧΝΑ, ηλικίας από 28 έως 56 ετών (mean±SD=42,8±6,7), 18 άνδρες και 7

Πίνακας 1. Ασθενείς των δύο ομάδων με ή χωρίς δίαιτα, υπέρταση, λοιμώξεις ανώτερου ουροποιητικού και επεισόδια ΟΝΑ

	Ομάδα Α (n=55)	Ομάδα Β (n=25)	Χ ² , p
Ικανοποιητική δίαιτα (Ναι/Όχι)	33/22	11/14	NS
Υπέρταση (Ναι/Όχι)	41/14	17/8	NS
Λοιμώξεις ανώτερου ουροποιητικού (Ναι/Όχι)	37/184	11/14	NS
Επεισόδια ΟΝΑ (Ναι/Όχι)	8/47	7/18	NS

γυναίκες (Ομάδα Β). Οι δύο ομάδες ασθενών δεν διέφεραν σημαντικά όσον αφορά στην ηλικία τους ($p=NS$). Ο πίνακας 1 περιέχει τους ασθενείς που ακολούθησαν ή όχι υπολευκωματούχο δίαιτα, όσους είχαν ή όχι αρτηριακή υπέρταση, λοιμώξεις ανώτερου ουροποιητικού και επεισόδια ΟΝΑ, όπως επίσης και τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού σ' αυτούς που είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη της μελέτης και κατέληξαν σε τελικό στάδιο ΧΝΑ (υποομάδα Α1), δε διέφεραν από αυτά των ασθενών που ξεκίνησαν τη μελέτη με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και δεν κατέληξαν σε ΧΝΑ (υποομάδα Α2) ($0,96 \pm 0,08$ έναντι $1,01 \pm 0,11$, $p=NS$). Ακόμη στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία διαπιστώθηκαν οι παρακάτω συσχετίσεις: α) Η παρουσία λοιμώξεων του ανώτερου ουροποιητικού σχετιζόνταν θετικά με τη μεταβολή της κρεατινίνης του ορού στην πορεία του χρόνου ($r=0,2794$, $p<0,02$) και την τελική κρεατινίνη ($r=0,2857$, $p<0,02$), β) η ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης σχετιζόνταν θετικά με την ηλικία ($r=0,2419$, $p<0,04$), την μεταβολή της κρεατινίνης ($r=0,4671$, $p<0,0001$) και την τελική κρεατινίνη του ορού ($r=0,5017$, $p<0,0001$) και γ) η μη τήρηση διαιτολογίου όσον αφορά στην προσλαμβανόμενη ποσότητα λευκώματος είχε αρνητική συσχέτιση με την τελική κρεατινίνη του ορού ($r=-0,2743$, $p<0,02$).

Βέβαια τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού κατά την έναρξη της μελέτης ανάμεσα στους ασθενείς με ΧΝΑ που κατέληξαν σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας (υποομάδα Β1) διέφεραν σημαντικά έναντι αυτών που δεν κατέληξαν στο στάδιο αυτό (υποομάδα Β2) ($3,3 \pm 1,6$ έναντι $1,98 \pm 0,97$, $p<0,03$). Όσον αφορά λοιπόν στη ΧΝΑ κατά τις συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων που μελετήθηκαν (Kendall), διαπιστώθηκε ότι: α) Τα αρχικά επίπεδα της κρεατινίνης του ορού σχετιζόνταν αρνητικά με την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης ($r=-0,5194$, $p<0,01$), όπως επίσης αρνητικά σχετιζόνταν και με αυτά της τελικής κρεατινίνης του ορού ($r=-0,4298$, $p<0,04$) και β) δεν διαπιστώθηκαν άλλες συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων που μελετήθηκαν.

Τέλος στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (Ομάδα Α) κατά την ανάλυση των πολλαπλών συσχετίσεων διαπιστώθηκε ότι η μεταβολή της κρεατινίνης του ορού στη διάρκεια της παρακολούθησης ήταν ανεξάρτητα σχετιζόμενη με την μη τήρηση υπολευκωματούχου διαίτας και μάλιστα αρνητικά ($t=-2,925$), $p<0,006$), οι λοιμώξεις του ανώτερου ουροποιητικού θετικά ($t=2,640$, $p<0,02$), όπως θετικά σχετιζόνταν και η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης ($t=3,680$, $p<0,0005$). Στους ασθενείς με ΧΝΑ λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος δεν ήταν δυνατή η εφαρμογή των πολλαπλών συσχετίσεων.

Όσον αφορά στη νεφρική επιβίωση μεταξύ αυτών που είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη της μελέτης (Ομάδα Α) διαπιστώθηκε ότι το 50% των περιπτώσεων έφθανε σε τελικό στάδιο ΧΝΑ μέσα σε 230 μήνες (median survival), ενώ το 69% δεν είχε την ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης μετά από 184 μήνες παρακολούθησης. Αντίστοιχα μεταξύ αυτών που είχαν ΧΝΑ κατά την έναρξη της μελέτης (Ομάδα Β) το 50% έφθασε σε τελικό στάδιο ΧΝΑ σε 75 μήνες, ενώ μετά 48 μήνες παρακολούθησης το 69% δεν είχε την ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης.

Όμως και το φύλο διαπιστώθηκε ότι σχετιζόνταν με την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης. Έτσι από τους 36 ασθενείς που κατέληξαν σε τελικό στάδιο ΧΝΑ οι 16 ήταν γυναίκες και οι 20 άνδρες. Οι γυναίκες έφθασαν στο στάδιο αυτό σε ηλικία $53,2 \pm 9,1$ ετών (από 35 έως 66), ενώ οι άνδρες σε ηλικία $45,3 \pm 7,2$ ετών (από 32 έως 56), δηλαδή σημαντικά νωρίτερα (t -test, $p<0,007$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αρτηριακή υπέρταση είναι συχνή κλινική εκδήλωση μεταξύ των ασθενών με ΠΚΝΕ και διαπιστώνεται σε σημαντικό ποσοστό ασθενών ακόμη και όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική^{8,14}. Όπως διαπίστωσαν αρκετές μελέτες αυτή αποτελεί σημαντικό παράγοντα επιβάρυνσης της νεφρικής λειτουργίας, τόσο σε πάσχοντες από ΠΚΝΕ, όσο και σε ασθενείς με άλλες νεφροπάθειες. Έτσι η Gabow και συν.⁸ επιβεβαίωσαν ότι η αρτηριακή υπέρταση

επιρεάζει θετικά την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης και οι υπερτασικοί είχαν χειρότερη πορεία από τους μη υπερτασικούς ($p < 0,001$), όπως διαπίστωσαν και άλλοι^{16,17}, αλλά και εμείς. Ειδικότερα ο Choukroun και συν.¹⁶ διαπίστωσαν θετική συσχέτιση μεταξύ εξέλιξης της νεφρικής βλάβης και βαθμού ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης και οι Gonzalo ότι η αρτηριακή υπέρταση συνέβαλε σημαντικά θετικά (επιβαρυντικά) στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης¹⁷. Θα μπορούσε βέβαια να ισχυριστεί κανείς ότι η αρτηριακή υπέρταση εμφανίζεται λόγω νεφρικής ανεπάρκειας και άρα δεν αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα που επιτείνει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Βέβαια αυτό δεν ισχύει αφού αυτή διαπιστώνεται στο 75% των ασθενών με ΠΚΝΕ πριν εμφανίσουν οποιαδήποτε επιβάρυνση της νεφρικής τους λειτουργίας, ακόμη και σε παιδιά. Έτσι στο υλικό της Gabow και συν.⁸ η υπέρταση εμφανίστηκε σε μέση ηλικία 34 ετών στα περισσότερα άτομα, χρονική στιγμή κατά την οποία η νεφρική τους λειτουργία ήταν φυσιολογική.

Ακόμη σε αναδρομική μελέτη που περιέλαβε 30 ασθενείς με ΠΚΝΕ (13 μη υπερτασικούς και 17 υπερτασικούς) διαπιστώθηκε ότι η αρτηριακή υπέρταση συνέβαλε σημαντικά στην επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, γεγονός μάλιστα που σχετιζόταν θετικά και με τα επίπεδά της. Έτσι όσοι είχαν μέση αρτηριακή πίεση < 106 mmHg είχαν σημαντικά μικρότερο ρυθμό μείωσης της νεφρικής λειτουργίας, έναντι αυτών που είχαν μέση αρτηριακή πίεση > 106 mmHg. Τελικά φάνηκε ότι οι υπερτασικοί με ΠΚΝΕ χάνουν τη νεφρική τους λειτουργία ταχύτερα από τους μη υπερτασικούς¹⁷, όπως διαπιστώσαμε κι εμείς. Άλλοι επίσης ερευνητές διαπίστωσαν ότι σε ασθενείς με ΠΚΝΕ ακόμη και το θετικό κληρονομικό ιστορικό για αρτηριακή υπέρταση (σε μέλη της οικογένειας που δεν είχαν ΠΚΝΕ), σχετιζόταν θετικά με την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης (δηλαδή αυτή εμφανιζόταν νωρίτερα)¹⁸. Παρά όμως την άποψη του Franz και συν.⁵ που θεώρησαν ότι η υπέρταση δεν σχετίζεται θετικά με την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης, όταν αυτή είναι ήπια και διαρκεί για 10 χρόνια, με την οποία συμφωνούν και άλλοι⁴, η νεφρική ανεπάρκεια δεν είναι αναπόφευκτη συνέπεια της ΠΚΝΕ. Έτσι φαίνεται ότι η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μία επιπλοκή που μπορεί να αντιμετωπιστεί και σχετίζεται με την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης, η δε καλή της ρύθμιση παραμένει η κύρια και σημαντική παρέμβαση που μπορούμε να κάνουμε, για να αναστείλουμε την βλαπτική της επίδραση.

Σε μία μεγάλη μελέτη των Gabow και συν.⁸

διαπιστώθηκε ότι τουλάχιστον στους άνδρες η συμπτωματική λοίμωξη του ανώτερου ουροποιητικού σχετιζόταν με χειρότερη πρόγνωση, όχι όμως και στις γυναίκες⁸, αν και άλλοι διαπίστωσαν ότι οι λοιμώξεις αυτές δεν παίζουν κάποιο ρόλο στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης της ΠΚΝΕ^{5,19}. Αντίθετα στο δικό μας υλικό, στους ασθενείς που είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη της μελέτης, οι λοιμώξεις του ανώτερου ουροποιητικού σχετιζόταν θετικά με την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης, κάτι που δεν διαπιστώθηκε μεταξύ αυτών που είχαν ήδη εγκατεστημένη ΧΝΑ.

Οι Oldrizzi και συν.⁶ μελέτησαν 3 ομάδες ασθενών (33 με σπειραματονεφρίτιδα, 17 με ΠΚΝΕ και 28 με πυελονεφρίτιδα) και 22 μάρτυρες (η ομάδα των μαρτύρων περιέλαβε ασθενείς με κάθε μία από τις νόσους των τριών ομάδων ελέγχου). Όλοι είχαν περίπου αντίστοιχα επίπεδα κρεατινίνης ορού (2,2-2,57 mg/dl κατά μέσο όρο). Διαπιστώθηκε ότι η υπολευκωματούχος δίαιτα επιβράδυνε την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης (επιδρούσε αρνητικά), σε όλες τις ομάδες των ασθενών, όπως διαπιστώσαμε κι εμείς στους ασθενείς μας που είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη της μελέτης. Αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε ασθενείς με ΠΚΝΕ και ΧΝΑ¹², όπως διαπιστώσαμε κι εμείς.

Σχεδιάστηκαν δύο μεγάλες μελέτες που αφορούσαν στην επίδραση της δίαιτας στην πορεία της νεφρικής νόσου, η Γαλλική που δεν έχει τελειώσει ακόμη και η Αγγλική που διακόπηκε λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που περιέλαβε. Σε μία όμως καλά σχεδιασμένη μελέτη που αφορούσε μεταξύ των άλλων και σε 200 ασθενείς με ΠΚΝΕ, διαπιστώθηκε ότι η δίαιτα με πολύ χαμηλή περιεκτικότητα σε λεύκωμα σχετιζόταν με ηπιότερη εξέλιξη της νεφρικής βλάβης, σε σύγκριση με τους ασθενείς δίαιτας μειωμένης περιεκτικότητας σε λεύκωμα και ότι τελικά η υπολευκωματούχος δίαιτα ασκούσε ωφέλιμες επιδράσεις στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης²⁰. Πρόσφατα επίσης σε μία μελέτη από την Βόρεια Ιταλία διαπιστώθηκε ότι παρά την μη ικανοποιητική συμμόρφωση των ασθενών, η δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λεύκωμα βελτίωνε την επιβίωση των νεφρών, δηλαδή καθυστέρωσε την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης²¹.

Είναι γνωστό ότι κάθε επεισόδιο ΟΝΑ μετά την αποδρομή της εγκαταλείπει βλάβες, οι οποίες άλλοτε αποκαθίστανται σύντομα και άλλοτε αργότερα, αν και αρκετές φορές είναι μόνιμες και προφανώς επιβαρύνουν τη νεφρική λειτουργία²². Είναι προφανές ότι κάτι αντίστοιχο συμβαίνει και στην ΠΚΝΕ. Η βλάβη αυτή προστίθεται σ' αυτήν

που προέρχεται από την αύξηση του μεγέθους των κύστεων, την αιμοδυναμική κατάσταση που υπάρχει στους νεφρούς και από άλλα αίτια που σχετίζονται με τη λειτουργία τους και δυναμικά την επηρεάζουν. Όσον αφορά στη θετική συσχέτιση που βρέθηκε μεταξύ παρουσίας λοιμώξεων του ανώτερου ουροποιητικού και ΠΚΝΕ, στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία αποτελεί εύρημα που δεν μπορεί να συγκριθεί με άλλα, αφού δεν υπάρχουν αντίστοιχα βιβλιογραφικά δεδομένα. Το ότι στη ΧΝΑ δεν διαπιστώθηκε κάτι ανάλογο εξηγείται από το ότι στην κατάσταση αυτή οι βλάβες είναι ήδη προχωρημένες και τέτοιου είδους επιβαρύνσεις δεν γίνονται εύκολα εμφανείς.

Οι Gretz και συν.²³ σε 158 ασθενείς μελέτησαν την επίδραση του φύλου στην πορεία της ΠΚΝΕ και διαπίστωσαν ότι οι άνδρες έφθαναν σε τελικό στάδιο ΧΝΑ στα 52,5 έτη και οι γυναίκες στα 58, διαφορά στατιστικά σημαντική ($p=0,0072$), γεγονός που απέδωσαν στη διαφορά αρτηριακής πίεσης που διαπίστωσαν μεταξύ των δύο φύλων. Και άλλοι ωστόσο συμφωνούν ότι το τελικό στάδιο ΧΝΑ επέρχεται ταχύτερα στους άνδρες έναντι των γυναικών⁹. Μάλιστα οι Choukroun και συν.¹⁶ που μελέτησαν 109 ασθενείς με ΠΚΝΕ και κάθαρση κρεατινίνης από 30-50 ml/min, διαπίστωσαν ότι η εξέλιξη της νεφρικής βλάβης μέχρι το τελικό στάδιο ΧΝΑ συνέβαινε με ρυθμό $5,8 \pm 0,2$ ml/min/έτος και μάλιστα στις γυναίκες στατιστικά σημαντικά μικρότερη ανά έτος σε σχέση με τους άνδρες, όπως διαπίστωσαν και άλλοι συγγραφείς²⁴. Με τα παραπάνω ευρήματα συμφωνούν και τα δικά μας αποτελέσματα. Εξ άλλου οι άνδρες από 25-44 χρόνων, όπως και από 65-74 χρόνων ήταν περισσότερο από τις γυναίκες σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης στην Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία. Έχοντας ως δεδομένο ότι οι ασθενείς με ΠΚΝΕ είναι σε αριθμό ίσοι μεταξύ των δύο φύλων, φαίνεται ότι παράγοντες που σχετίζονται με το φύλο επηρεάζουν την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης²⁵. Έτσι ο Simon διαπίστωσε επίσης ότι οι άνδρες είχαν ταχύτερη πορεία έναντι των γυναικών προς το τελικό στάδιο ΧΝΑ, όταν αυτοί ήταν <65 ετών²⁶. Υπάρχουν ωστόσο και συγγραφείς που δεν βρήκαν διαφορετική εξέλιξη προς το τελικό στάδιο ΧΝΑ ανάμεσα στα δύο φύλα³.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι: Σε ασθενείς με ΠΚΝΕ και α) φυσιολογική ή επιβαρημένη νεφρική λειτουργία, η εξέλιξη της νεφρικής βλάβης σχετίζονταν θετικά με την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης ή/και λοιμώξεων του ανώτερου ουροποιητικού, β) σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λει-

τουργία, η μη τήρηση του διαιτολογίου όσον αφορά την προσλαμβανόμενη ποσότητα λευκώματος σχετίζονταν θετικά με την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης, όχι όμως και σ' αυτούς που είχαν ήδη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και γ) όσον αφορά στο φύλο, οι γυναίκες φθάνουν σε τελικό στάδιο ΧΝΑ αργότερα από τους άνδρες.

ABSTRACT

Sotirakopoulos N, Tsitsios T, Konstantinidis KT, Karagianni E, Stambolidou M, Mavromatidis K. Factors contributing to aggravation of renal function in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hell Jatr* 2001, 67: 76-81.

Adult dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is an inherited disorder and it progresses in most cases to end stage renal failure. The evolution of the renal injury is different among patients, and it appears to be influenced by certain factors. 80 patients suffering by ADPKD were included in this study, 55 with normal renal function at the beginning of the study (Group A) and 25 with various stages of chronic renal failure (Group B). The two groups had no significant differences regarding the patients' ages ($p=NS$). In group A we found that: a) The upper urinary tract infections had positive correlation to the variation of serum creatinine in follow up ($p<0.02$), b) hypertension had positive correlation with the patients' age ($p<0.04$), as well as creatinine variation ($p<0.0001$) and final serum creatinine levels ($p<0.02$). In patients of group B we found that serum creatinine levels at the beginning of the study had a negative correlation with the existence of hypertension ($p<0.01$), and with the final serum creatinine levels ($p<0.04$). In the multiple regression analysis of group A we found a negative correlation between the variation of serum creatinine levels and the uncontrolled protein diet ($p<0.006$), a positive correlation between the episodes of upper urinary tract infections and the variation of serum creatinine ($p<0.02$), and between the existence of hypertension and the variation of serum creatinine ($p<0.0005$). In patients of group B the sample was too small, for multiple regression analysis. Nevertheless, the renal death of 50% of patients occurred in group A at 230 months (median survival), in comparison with patients of group B where it occurred at 75 months. We conclude that in ADPKD patients with: a) normal renal function (at the beginning of the study) or with various stages of chronic renal failure the evolution of the renal injury was positively

correlated with the presence of arterial hypertension, and/or the existence of upper urinary tract infections, b) in patients with normal renal function and uncontrolled protein diet there was positive correlation with the evolution of the renal injury, but this did not occur in the group of patients with chronic renal failure, and c) regarding sex we found that female patients reached end stage renal failure later than male patients.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Reeders ST, Breuning MH, Davies KE, et al.* A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. *Nature* 1985, 317: 542-4.
2. *Romeo G, Devoto M, Costa G, et al.* A second genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 1988, 2: 8-11.
3. *Churchill DN, Bear JC, Morgan J, Payne RH, McManamon PJ, Gault H.* Prognosis of adult onset polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1984, 26: 190-3.
4. *Roscoe JM, Brissenden JE, Williams EA, Chery AL, Silverman M.* Autosomal dominant polycystic kidney disease in Toronto. *Kidney Int* 1993, 44: 1101-8.
5. *Franz KA, Reubi FC.* Rate of functional deterioration in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1983, 23: 526-9.
6. *Oldrizzi L, Rugiu C, Valvo E, et al.* Progression of renal failure in patients with renal disease of diverse aetiology on protein restricted diet. *Kidney Int* 1985, 27: 553-7.
7. *Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, et al.* The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990, 323: 1085-90.
8. *Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD et al.* Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992, 41: 1311-9.
9. *Geberth S, Stier E, Zeier M, Mayer G, Rambausek K, Ritz E.* More adverse renal prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in families with primary hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1995, 6: 1643-8.
10. *Ritz E, Zeier M, Waldherr R.* Progression to renal insufficiency. In: *Watson ML, Torres VE, eds.* Polycystic kidney Disease. Oxford: Oxford University Press, 1996: 430-49.
11. *Gabow PA, Ikle DW, Holmes JH.* Polycystic kidney disease. Prospective analysis of nonazotemic patients and family members. *Ann Intern Med* 1984, 101: 238-47.
12. *Locatelli F, Alberti D, Graziani G, et al.* Prospective, randomised, multicenter trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal failure. *Lancet* 1991, 337: 1299-304.
13. *Ravine D, Gibson RN, Walter RC, Sheffield II, Kincid-Smith P, Danks DM.* Evaluation of ultrasonographic diagnosis criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 1994, 343: 229-34.
14. *Μαυροματίδης Κ, Χριστίδου Φ, Ζουμπαρίδης Ν, Νάτσε Τ, Σόμπολος Κ.* Αρτηριακή υπέρταση σε ενήλικες ασθενείς με πολυκυστική νόσο των νεφρών (ΠΚΝΕ). Επιδημιολογική μελέτη 100 περιπτώσεων. *Ελληνική Νεφρολογία* 1991, 2: 95-9.
15. *Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT.* Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmstead Country, Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis* 1983, 2: 630-9.
16. *Choukroun G, Itakura Y, Christophe JL, Grunfeld JP, Jungers P.* Factors influencing progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995, 6: 1634-42.
17. *Gonzalo A, Gallego A, Rivera M, Orte L, Otuno J.* Influence of hypertension on early renal insufficiency in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron* 1996, 72: 225-30.
18. *Geberth St, Ritz E, Zeier M, Stier E.* Anticipation of age at renal death in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)? *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10: 1603-6.
19. *Simon HM, Tompson GJ.* Congenital renal polycystic disease, a clinical and therapeutic study of three hundred sixty-six cases. *JAMA* 1955, 159: 657-62.
20. *Modification of Diet in renal Disease Study Group* (prepared by Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, Dennis VW, Hartman JA, Roth D, Steinman TI, Wang S-Rm, Yamamoto ME): Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995, 5: 2037-47.
21. *Locatelli F, Alberti D, Graziani G, et al.* Prospective, randomised, multicenter trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. *Lancet* 1991, 337: 1299-304.
22. *Finn WF.* Recovery from acute renal failure. In: *Brenner BM, Lazarus MJ eds.* Acute renal failure, Philadelphia: Saunders, 1983: 753-74.
23. *Gretz N, Zeier M, Geberth S, Strauch M, Ritz E.* Is gender determinant for evolution of renal failure? A study in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1989, 14: 178-83.
24. *Hannedouche T, Chauveau P, Kalou F, Albouze G, Lacour B, Jungers P.* Factors affecting progression in advanced chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1993, 39: 312-20.
25. *Stewart JH.* End-stage renal appears earlier in men than in women with polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1994, 24: 181-3.
26. *Simon P.* Prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron* 1995, 71: 247-8.

Αλληλογραφία:

Κ. Μαυροματίδης
Αντ. Ρωσσίδη 7
69 100 Κομοτηνή

Corresponding author:

Κ. Mavromatidis
7, Ad. Rossidi Str.
69 100 Komotini
Greece

Η χειρουργική αντιμετώπιση της τραυματικής ρήξης του δωδεκαδακτύλου

Ι. Ευαγγέλου, Ι. Γκουλιμάρης, Δ. Μπότσιος, Κ. Τσαλής,
Ε. Χριστοφορίδης, Ι. Βακάλης, Ι. Δαδούκης

Δ' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο "Γ. Παπανικολάου", Εξοχή Θεσσαλονίκης

Περίληψη. Η τραυματική ρήξη του δωδεκαδακτύλου εξακολουθεί να παρουσιάζει έντονο ενδιαφέρον για τον χειρουργό κυρίως για τον επείγοντα χαρακτήρα της, τη δυσκολία διαγνωστικής προσπέλασης και θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η καθυστέρηση στη διάγνωση και αντιμετώπιση τέτοιων βλαβών αυξάνει δραματικά τη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών. Παρουσιάζεται η εμπειρία μας από την αντιμετώπιση 7 ασθενών με τραυματική ρήξη δωδεκαδακτύλου που νοσηλεύθηκαν στην κλινική μας κατά την περίοδο 1990-1997. Σε όλους τους ασθενείς η κάκωση προκλήθηκε από τροχαίο ατύχημα. Σε τρεις ασθενείς η διάγνωση τέθηκε έγκαιρα μέσα στο πρώτο 24ωρο, ενώ στους υπόλοιπους τέσσερις καθυστερη-

μένα μετά παρέλευση τουλάχιστο 48 ωρών. Θεραπευτικά όλοι οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά. Η μετεγχειρητική πορεία ήταν ομαλή σε τέσσερις ασθενείς. Οι υπόλοιποι τρεις ασθενείς απεβίωσαν μετεγχειρητικά λόγω γενικευμένης περιτονίτιδας και συνδρόμου ανεπάρκειας πολλών οργάνων. Συμπεραίνουμε ότι το κυριότερο πρόβλημα στην αντιμετώπιση των κλειστών κακώσεων του δωδεκαδακτύλου είναι η καθυστερημένη διάγνωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς ελαττωμένου επιπέδου συνείδησης. Η πρόγνωση της νόσου εξαρτάται κυρίως από τη βαρύτητα της κάκωσης, τις συνοδές βλάβες και την έγκαιρη και σωστή αντιμετώπιση. *Ελλην Ιατρ 2001, 67: 82 - 85.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι τραυματικές κακώσεις του δωδεκαδακτύλου είναι σχετικά σπάνιες και αποτελούν περίπου το 5% των κακώσεων των ενδοκοιλιακών οργάνων¹⁻³. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων οι κακώσεις του δωδεκαδακτύλου οφείλονται σε διαπιτραίνοντα τραύματα με ποσοστό γύρω στο 85% ενώ οι κακώσεις από αμβλέα τραύματα κυμαίνονται γύρω στο 15%³. Παλαιότερα τα διαπιτραίνοντα τραύματα ήταν συχνότερα σε περιπτώσεις πολεμικών συγκρούσεων, σήμερα όμως με την αύξηση των ατυχημάτων και της εγληματικότητας στις μεγάλες πόλεις συναντιούνται με μεγαλύτερη συχνότητα σε καιρό ειρήνης. Η κάκωση του δωδεκαδακτύλου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα από απλό αιμάτωμα του τοιχώματος μέχρι και ρήξη του οργάνου. Συχνά η ρήξη του δωδεκαδακτύλου διαγνωσείται καθυστερημένα, ιδιαίτερα σε περι-

πτώσεις κλειστών κακώσεων της κοιλίας, εξαιτίας της οπισθοπεριτοναϊκής θέσης του οργάνου. Επίσης εάν η κάκωση του δωδεκαδακτύλου είναι μεμονωμένη δεν εκδηλώνεται πάντα με σημεία περιτοναϊκού ερεθισμού. Ακόμη όμως και σε περιπτώσεις κακώσεων κοιλίας που αντιμετωπίζονται εγκαίρως χειρουργικά η κάκωση του δωδεκαδακτύλου μπορεί να διαφύγει της προσοχής. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η θνητότητα είναι υψηλή και πάντα εξαρτάται από τις συνυπάρχουσες κακώσεις άλλων ενδοκοιλιακών οργάνων^{1,3,4}. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι να παρουσιάσουμε την εμπειρία μας από την αντιμετώπιση 7 ασθενών με τραυματική ρήξη του δωδεκαδακτύλου.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατά την περίοδο 1990-1997 αντιμετωπίσαμε 7 ασθενείς (6 άνδρες-1 γυναίκα) ηλικίας 35-65 ετών με τραυματική

ρήξη του δωδεκαδακτύλου. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποστεί κλειστή κάκωση κοιλίας λόγω τροχαίου ατυχήματος. Οι ρήξεις ταξινομήθηκαν σε 5 βαθμούς βαρύτητας σύμφωνα με την ταξινόμηση της Αμερικανικής Εταιρείας Τραύματος κατά Moore⁵. 2 ασθενείς είχαν κάκωση 2^{ου} βαθμού, 3 ασθενείς είχαν κάκωση 3^{ου} βαθμού, 1 ασθενής είχε κάκωση 4^{ου} βαθμού και 1 ασθενής είχε κάκωση 5^{ου} βαθμού (Πίν. 1). Η εντόπιση των κακώσεων ήταν στην 2^η μοίρα σε 2 ασθενείς, στην 3^η μοίρα σε άλλους 2 ασθενείς, στην 2^η και 3^η μοίρα σε 2 επίσης ασθενείς και στην 4^η μοίρα σε 1 ασθενή.

Η αντιμετώπιση σε όλους τους ασθενείς ήταν χειρουργική. Σε δύο ασθενείς έγινε απλή συρραφή της ρήξης, αποσυμφόρηση του δωδεκαδακτύλου με ρινογαστρικό καθετήρα, νησιδοστομία διατροφής και παροχέτευση κοιλίας. Στον ασθενή με κάκωση της 4^{ης} μοίρας του δωδεκαδακτύλου έγινε εκτομή, τελικοτελική αναστόμωση και αποσυμφόρηση του δωδεκαδακτύλου. Σε άλλο ασθενή έγινε δωδεκαδακτυλονησιδική αναστόμωση κατά Roux εν είδει Y και επίσης αποσυμφόρηση του δωδεκαδακτύλου. Σε ένα ασθενή με κάκωση 3^{ου} βαθμού στην 2^η και 3^η μοίρα του δωδεκαδακτύλου έγινε συρραφή της ρήξης και αντρεκτομή με γαστροεντεροαναστόμωση (ΓΕΑ). Σε άλλο ασθενή με εκτεταμένη κάκωση του δωδεκαδακτύλου και του τελικού χοληδόχου πόρου έγινε συρραφή, τοποθετήθηκε σωλήνας Kehr στον χοληδόχο πόρο, αποσυμφορήθηκε το δωδεκαδάκτυλο με ρινογαστρικό καθετήρα και τοποθετήθηκε νησιδοστομία διατροφής και παροχέτευση κοιλίας. Τέλος σε ένα ασθενή ο οποίος είχε αντιμετωπισθεί αρχικά χειρουργικά σε άλλο νοσοκομείο βρέθηκε κατά την 2^η λαπαροτομία εκτεταμένη κάκωση του δωδεκαδακτύλου, κεφαλής παγκρέατος και χοληδόχου κύστεως καθώς και ρήξεις του λεπτού εντέρου. Σε αυτόν τον ασθενή έγινε συρραφή των ρήξεων, αφαίρεση των νεκρωμάτων του παγκρέατος, χολοκυστεκτομή, πλύσεις της κοιλίας και τοποθέ-

τηση παροχέτευσεων. Στον πίνακα 2 αναφέρονται συνοπτικά η εντόπιση της κάκωσης, η βαρύτητα, το είδος της χειρουργικής επέμβασης και η έκβαση των ασθενών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η διάγνωση της ρήξης του δωδεκαδακτύλου τέθηκε εγκαίρως σε δύο ασθενείς με ενδοκοιλιακή αιμορραγία. Και στους δύο ασθενείς η κλινική εικόνα ήταν ενδεικτική οξείας κοιλίας και οι ασθενείς οδηγήθηκαν επείγοντως στο χειρουργείο όπου διαγνώσθηκε η ρήξη του δωδεκαδακτύλου. Οι υπόλοιποι πέντε ασθενείς αντιμετωπίστηκαν καθυστερημένα, οι τρεις μετά παρέλευση 72 ωρών και οι δύο μετά παρέλευση 48 ωρών. Δύο ασθενείς ήταν πολυτραυματίες με συνυπάρχουσα κρανιοεγκεφαλική κάκωση (K-EK) και νοσηλεύονταν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) όπου είχαν διακομιστεί από άλλα νοσοκομεία. Οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν επιδείνωση της κλινικής τους κατάστασης με σημεία αρχόμενης σήψης και οδηγήθηκαν στο χειρουργείο 72 ώρες μετά την εισαγωγή τους στην ΜΕΘ. Ένας άλλος ασθενής είχε αντιμετωπιστεί επείγοντως σε άλλο νοσοκομείο με ερευνητική λαπαροτομία κατά την οποία είχε γίνει σπληνεκτομή και συρραφή ρήξεων του λεπτού εντέρου ενώ η ρήξη του δωδεκαδακτύλου δεν είχε αναγνωρισθεί. Διακομίσθηκε 48 ώρες αργότερα στο νοσοκομείο μας λόγω επιδείνωσης της κλινικής του κατάστασης και έγινε επείγοντως νέα λαπαροτομία όπου διαγνώσθηκε η ρήξη του δωδεκαδακτύλου. Ένας άλλος ασθενής διακομίσθηκε επίσης στο νοσοκομείο μας μετά από 72 ώρες με εικόνα οξείας κοιλίας, ενώ τέλος ένας ασθενής που νοσηλευόταν στην κλινική μας με σταθερή κλινική εικόνα εμφάνισε αιφνίδια επιδείνωση 48 ώρες αργότερα. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία (CT) κοιλίας, αναγνωρίστηκε η ρήξη του δωδεκαδακτύλου και οδηγήθηκε επείγοντως στο χειρουργείο.

Από τους επτά ασθενείς οι τρεις κατέληξαν τις επόμενες ημέρες στη ΜΕΘ λόγω σήψης και ανεπάρκειας πολλών οργάνων (θνητότητα 43%). Επρό-

Πίνακας 1. Κατανομή των ασθενών με βάση την ταξινόμηση του βαθμού κάκωσης του δωδεκαδακτύλου κατά Moore⁵

Βαθμός	Περιγραφή	Αριθμός Ασθενών
1ος	Απλό αιμάτωμα	-
2ος	Ρήξη < 1 cm	2
3ος	Ρήξη > 1 cm	3
4ος	Ρήξη δωδεκαδακτύλου με βλάβη χοληδόχου πόρου	1
5ος	Εκτεταμένη καταστροφή δωδεκαδακτύλου και παγκρέατος	1

Πίνακας 2. Ανάλυση των περιστατικών. Με † σημειώνονται οι 3 ασθενείς που κατέληξαν

Ασθενείς Ηλικία	Ασθενείς Φύλο	Εντόπιση	Βαρύτητα	Επέμβαση	Έκβαση
46	Άρρεν	2 ^η μοίρα	2 ^{ου} βαθμού	Συρραφή - αποσυμφόρηση	Καλή
63	Άρρεν	3 ^η μοίρα	2 ^{ου} βαθμού	Συρραφή - αποσυμφόρηση	†
52	Άρρεν	4 ^η μοίρα	3 ^{ου} βαθμού	Εκτομή - τελικοτελική αναστόμωση	Καλή
45	Άρρεν	3 ^η μοίρα	3 ^{ου} βαθμού	Δωδεκαδακτυλονησιδική αναστόμωση κατά Roux εν είδει Y	Καλή
65	Θήλυ	2 ^η -3 ^η μοίρα	3 ^{ου} βαθμού	Συρραφή - Αντρεκτομή - ΓΕΑ	Καλή
55	Άρρεν	2 ^η -3 ^η μοίρα	4 ^{ου} βαθμού	Συρραφή - Kehr - αποσυμφόρηση	†
53	Άρρεν	2 ^η μοίρα	5 ^{ου} βαθμού	Συρραφή - απολυματεκτομή παγκρέατος - χολοκυστεκτομή	†

κειτο για τους δύο ασθενείς που νοσηλεύονταν ήδη στην ΜΕΘ και τον ασθενή που είχε αντιμετωπιστεί αρχικά χειρουργικά σε άλλο νοσοκομείο. Η πορεία των υπόλοιπων ασθενών ήταν ομαλή.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η συχνότητα των κακώσεων του δωδεκαδακτύλου έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια εξαιτίας της αύξησης των ατυχημάτων αλλά και της εγκληματικότητας στις μεγαλουπόλεις². Οι μηχανισμοί που θεωρούνται υπεύθυνοι για την κάκωση του δωδεκαδακτύλου σε περιπτώσεις αμβλέων τραυματιών είναι η άμεση πλήξη, η αυξημένη πίεση του δωδεκαδακτύλου και η αυξημένη αδράνεια³. Κατά την άμεση πλήξη το δωδεκαδάκτυλο συνθλίβεται επί της σπονδυλικής στήλης. Με τον μηχανισμό αυτό είχαμε κάκωση σε τέσσερις ασθενείς μας. Κατά τον 2^ο μηχανισμό η ρήξη οφείλεται στην αυξημένη πίεση που αναπτύσσεται ενδοαυτικά, ιδιαίτερα εάν το δωδεκαδάκτυλο είναι πλήρες τροφής και αέρος και επιπλέον υπάρχει σύσπαση του πυλωρικού σφιγκτήρα και του συνδέσμου του Treitz. Τέλος κατά τον 3^ο μηχανισμό έχουμε τραυματισμό του δωδεκαδακτύλου επειδή οι δυνάμεις αδράνειας υπερβαίνουν κατά τη στιγμή του ατυχήματος τις δυνάμεις σταθεροποίησης του δωδεκαδακτύλου στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε ατυχήματα με δίκυκλα.

Οι τραυματικές ρήξεις του δωδεκαδακτύλου αποτελούν ιδιαίτερο διαγνωστικό πρόβλημα. Ο λόγος είναι ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων συνοδεύονται από κακώσεις και άλλων ενδοκοιλιακών οργάνων, στις οποίες εστιάζεται η προσοχή του χειρουργού παραβλέποντας έτσι τη ρήξη του δωδεκαδακτύλου. Επίσης λόγω της οπισθοπεριτοναϊκής θέσης του δωδεκαδακτύλου οι ρήξεις δεν είναι άμεσα ορατές και χρειάζεται κινητοποίησή του για να αναγνωριστούν. Υποψία ρήξης του δωδεκαδακτύλου διεγχειρητικά τίθεται από συνυπάρχουσες κακώσεις γειτονικών οργάνων όπως ο στόμαχος, η δεξιά κολική καμπή, η χοληδόχος κύστη και η παρουσία αιματώματος, αέρα ή χολής οπισθοπεριτοναϊκά στην περιοχή του δωδεκαδακτύλου. Μεμονωμένη ρήξη του δωδεκαδακτύλου σπάνια προκαλεί σοβαρή καταπληξία ή σημεία περιτονίτιδας που θα οδηγήσουν γρήγορα τον ασθενή στο χειρουργείο⁴. Έτσι η ρήξη δεν αντιμετωπίζεται έγκαιρα με αποτέλεσμα αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Οι Lucas και Ledgerwood⁶ αναφέρουν ότι η θνητότητα αυξήθηκε από το 11% στο 40% όταν η διάγνωση της ρήξης του δωδεκαδα-

κτύλου τέθηκε μετά το πρώτο 24ωρο. Το ποσοστό θνητότητας των ασθενών μας ήταν 43%, ποσοστό που δικαιολογείται από την καθυστερημένη αντιμετώπιση, αλλά και τις συνυπάρχουσες βαριές κακώσεις άλλων οργάνων.

Διαγνωστικά αρχικά από τον βιοχημικό έλεγχο η αύξηση της αμυλάσης θεωρείται ευαίσθητη μέθοδος αλλά όχι ειδική και παρατηρείται περίπου στο 50% των περιπτώσεων^{3,7}. Η περιτοναϊκή πλύση μπορεί να είναι θετική για ενδοκοιλιακή αιμορραγία, ύπαρξη χολής ή εντερικό περιεχόμενο χωρίς όμως να αποδεικνύεται η προέλευση αυτών. Αρνητική περιτοναϊκή πλύση δεν μπορεί να αποκλείσει τη ρήξη του δωδεκαδακτύλου. Ακτινολογικά μπορεί να υπάρχει αέρας ενδοπεριτοναϊκά, οπισθοπεριτοναϊκά ή στο χοληφόρο δέντρο. Άλλα σημεία ενδεικτικά οπισθοπεριτοναϊκής κάκωσης είναι η αντανάκλαστική σκολίωση της σπονδυλικής στήλης με το κοίλο προς τα δεξιά, η εξάλειψη της σκιάς του ψοίτη και η παρουσία αέρα οπισθοπεριτοναϊκά που σκιαγραφεί το περίγραμμα του νεφρού⁸. Επίσης η έγχυση υδατοδιαλυτού σκιαστικού μέσω ρινογαστρικού καθετήρα μπορεί να αναγνωρίσει διαφυγή του σκιαστικού από το σημείο της ρήξης. Το υπερηχογράφημα κοιλίας δεν μπορεί να διαγνώσει την ρήξη του δωδεκαδακτύλου παρά μόνο να αναγνωρίσει συλλογή υγρού και κάκωση γειτονικών συμπαγών οργάνων όπως το ήπαρ και ο δεξιός νεφρός. Καλύτερη όμως διαγνωστική ικανότητα έχει η αξονική τομογραφία κοιλίας με έγχυση σκιαστικού μέσω ρινογαστρικού καθετήρα και ενδοφλέβια⁹.

Η αντιμετώπιση των ρήξεων του δωδεκαδακτύλου είναι χειρουργική. Για απλές ρήξεις με μικρή απώλεια ιστού, η απλή συρραφή και αποσυμφόρηση του δωδεκαδακτύλου με ρινογαστρικό καθετήρα, νηστιδοστομία και παροχέτευση κοιλίας αρκούν³. Όταν όμως οι ρήξεις είναι μεγαλύτερες, τότε απαιτείται πιο σύνθετη αντιμετώπιση όπως εκτομή και τελικοτελική αναστόμωση, δωδεκαδακτυλονηστιδική αναστόμωση, ορομυϊκό εμφύλωμα, δωδεκαδακτυλονηστιδική αναστόμωση κατά Roux εν είδει Y, αντρεκτομή και ΓΕΑ, αποκλεισμός του πυλωρού και ΓΕΑ. Τέλος σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί και η διενέργεια παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής^{10,11}. Από όλες αυτές τις τεχνικές εμείς κάναμε απλή συρραφή και αποσυμφόρηση του δωδεκαδακτύλου σε δύο ασθενείς, εκτομή και τελικοτελική αναστόμωση σε ένα ασθενή, Roux εν είδει Y δωδεκαδακτυλονηστιδική αναστόμωση σε ένα ασθενή, αντρεκτομή και ΓΕΑ σε ένα ασθενή, συρραφή του δωδεκαδακτύλου και του χοληδόχου πόρου με τοποθέ-

τηση σωλήνα Kehr σε 1 ασθενή και συρραφή του δωδεκαδακτύλου, αφαίρεση νεκρωμάτων από την κεφαλή του παγκρέατος και χολοκυστεκτομή σε ένα ασθενή. Η αποσυμφόρηση του δωδεκαδακτύλου μέσω ρινογαστρικού καθετήρα και νησιδοστομίας είναι αντικείμενο συζήτησης, παρ' όλο που οι περισσότεροι συμφωνούν στην ανάγκη χρησιμοποίησής της. Οι Hasson και συν.¹² ανασκόπησαν διάφορες μελέτες και αναφέρουν ποσοστό εμφάνισης δωδεκαδακτυλικού συριγγίου 2,3% σε ασθενείς με αποσυμφόρηση του δωδεκαδακτύλου και 11,8% σε ασθενείς χωρίς αποσυμφόρηση. Ακόμη, όταν η αποσυμφόρηση γινόταν μέσω του τοιχώματος του δωδεκαδακτύλου το ποσοστό εμφάνισης συριγγίου ήταν 19,4%. Φαίνεται λοιπόν πως η αποσυμφόρηση του δωδεκαδακτύλου μέσω νησιδοστομίας που μπορεί να συνδυαστεί εύκολα και με ρινογαστρικό καθετήρα είναι η πλέον ενδεδειγμένη μέθοδος. Πρέπει τέλος να τονίσουμε ότι τέσσερις από τους επτά ασθενείς της μελέτης αυτής διακομίσθηκαν στο νοσοκομείο μας καθυστερημένα γεγονός που έπαιξε σημαντικό ρόλο στην κακή έκβαση των τριών από αυτούς.

Συμπερασματικά η τραυματική ρήξη του δωδεκαδακτύλου αποτελεί ιδιαίτερο διαγνωστικό πρόβλημα που συχνά διαγιγνώσκεται καθυστερημένα με αποτέλεσμα αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Ο χειρουργός οφείλει πάντοτε με ενδελεχή και επαναλαμβανόμενη κλινική εκτίμηση και παρακλινικό έλεγχο να αναγνωρίζει έγκαιρα την κάκωση και να προχωρεί άμεσα σε μεθοδική αντιμετώπιση. Η πρόγνωση της νόσου εξαρτάται κυρίως από την βαρύτητα της κάκωσης, τις συνυπάρχουσες κακώσεις άλλων οργάνων, την έγκαιρη διάγνωση και την ορθή αντιμετώπιση από έμπειρη χειρουργική ομάδα.

ABSTRACT

Evangelou I, Goulimaris I, Botsios D, Tsalis K, Christoforidis E, Vakalis I, Dadoukis I. Surgical treatment of traumatic duodenal rupture. Hell Jatr 2001, 67: 82-85.

Traumatic duodenal rupture is still a diagnostic challenge for surgeons and needs emergency intervention. Morbidity and mortality rise when there is a delay in the diagnosis and treatment of such injuries. We present our experience from the treatment of 7 patients with traumatic duodenal rupture in our clinic from 1990-1997. The cause of the rupture was a motor vehicle accident in all the cases. Three patients had been diagnosed within 24 hours while the rest four at

least 48 hours later. All patients were treated surgically. Treatment was successful in four patients. The remaining three patients died due to sepsis and multiple organ failure. We conclude that the major consideration in the management of traumatic duodenal rupture is early diagnosis which is often not possible especially in patients that have also brain injuries and depressed mental status. Prognosis depends on the severity of the rupture, concomitant injuries to adjacent organs and early diagnosis and treatment.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ballard RB, Badellino MM, Eynon CA, et al. Blunt duodenal rupture: A 6-year statewide experience. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 1997, 43: 229-33.
2. Weigelt JA. Abdominal trauma. *Surg Clin North Am* 1990, 70: 529-39.
3. Yelon JA, Sahdev P, Evans JT. Blunt duodenal trauma. *Surg Rounds* 1994, 17: 267-73
4. Levinson MA, Peterson SR, Sheldon GF, et al. Duodenal trauma: Experiences of a trauma center. *J Trauma* 1984, 24: 475-9
5. Moore EE, Cogbill TH, Malangoni MA, et al. Organ injury scaling. II. Pancreas, duodenum, small bowel, colon and rectum. *J Trauma* 1990, 30: 1427-33.
6. Lucas CE, Ledgerwood AM. Factors influencing outcome after blunt duodenal injury. *J Trauma* 1975, 15: 839-46.
7. Cone JB, Eidt JF. Delayed Diagnosis of Duodenal rupture. *Am J Surg* 1994, 168: 676-9.
8. Davis JJ, Cohn IC, Nance FC. Diagnosis and management of blunt abdominal trauma. *Ann Surg* 1976, 183: 672-8.
9. Federle MP, Crass RA, Jeffrey RB, et al. Computed tomography in blunt abdominal trauma. *Arch Surg* 1982, 117: 645-50.
10. Demars JJ, Bubrick MP, Hithcock CR. Duodenal perforation in blunt abdominal trauma. *Surgery* 1979, 80: 632-5.
11. Asensio JA, Buckman RF. Duodenal injuries in: Ritchie WL, ed. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1996: II: 110.
12. Hasson JE, Stern D, Moss GS. Penetrating duodenal trauma. *J Trauma* 1984, 24: 471-4.

Αλληλογραφία:

I. Ευαγγέλου
K. Μαλέτσκου 18
55236 Πανόραμα
Θεσ/νίκη

Corresponding author:

I. Evangelou
18, K. Maletskou Str.
55236 Panorama
Thessaloniki
Greece

Περίπτωση οξείας ηπατίτιδας μετά από χορήγηση μιζολαστίνης και τριτοκουαλίνης

Δ. Παπάζογλου, Ε. Μαλτέζος, Λ. Παπάζογλου,
Α. Παπαδόπουλος, Χ. Αντώνογλου, Ν. Γκότσης

Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,
Ιατρική Σχολή Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης,
Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

Περίληψη. Περιγράφουμε περιστατικό οξείας φαρμακευτικής ηπατίτιδας μετά από συνδυασμένη χορήγηση αντιπισταμινικής αγωγής με μιζολαστίνη και τριτοκουαλίνη. Πρόκειται για γυναίκα ηλικίας 33 χρονών που την τελευταία τριετία βρισκόταν υπό συνεχή σχεδόν θεραπευτική αγωγή με διάφορους Η1-αναστολείς, λόγω χρόνιου γενικευμένου κνησμού αδιευκρίνιστης αιτιολογίας. Το τελευταίο διάστημα ελάμβανε συνδυασμένη αντιπισταμινική αγωγή με μιζολαστίνη και τριτοκουαλίνη. Η ηπατική βλάβη εκδηλώθηκε κλινικά με τυπική εικόνα οξείας ηπατίτι-

δας. Η διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής συνοδεύτηκε από πτωτική τάση των τρανσαμινασών. Έπειτα από αυθαίρετη επανέναρξη της αγωγής παρατηρήθηκε εκ νέου κλινική και εργαστηριακή επιδείνωση. Από το ιστορικό αποκλείστηκε η δράση άλλων ηπατοτοξικών παραγόντων, ενώ ο σχετικός ιολογικός και ανοσολογικός έλεγχος απέβη αρνητικός. Ένα μήνα μετά την οριστική διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής η ασθενής είναι σε άριστη κλινική κατάσταση με πλήρη ομαλοποίηση των βιοχημικών παραμέτρων. *Ελλην Ιατρ 2001, 67: 86 - 89.*

Το ήπαρ αποτελεί το όργανο που είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό και την κάθαρση του οργανισμού από ποικίλους δυνητικά τοξικούς χημικούς παράγοντες, μεγάλο ποσοστό των οποίων είναι οι θεραπευτικά χορηγούμενες φαρμακευτικές ουσίες. Η ηπατοτοξική δράση τους ασκείται συνήθως μέσω των μεταβολιτών τους¹. Η τοξική επίδραση στα ηπατοκύτταρα προκαλείται είτε με άμεση διαταραχή της ενδοκυτταρικής λειτουργίας, είτε έμμεσα με την καταστροφή των ηπατοκυττάρων μέσω της παρέμβασης ανοσολογικών μηχανισμών. Στην άθροιση των τοξικών μεταβολιτών δρουν διάφοροι παράγοντες, όπως γενετικές παραλλαγές των ηπατοκυτταρικών ενζύμων, συναγωνισμός με άλλες φαρμακευτικές ουσίες και ένδεια των ουσιών οι οποίες είναι απαραίτητες για την αδρανοποίηση του τοξικού μεταβολίτη^{1,2}. Οι φαρμακευτικές ηπατοτοξικές αντιδράσεις ταξινομούνται με ιστολογικά κριτήρια σε ηπατοκυτταρικές, χολοστατικές και μικτές. Για την αναλυτικό-

τερη και πλέον πρακτική κατηγοριοποίηση των αντιδράσεων λαμβάνονται υπόψιν κλινικά, παθοφυσιολογικά και ιστολογικά στοιχεία. Σύμφωνα με αυτά, η ηπατική αντίδραση χαρακτηρίζεται ως άμεση τοξική, ιδιοσυγκρασιακή, μικτή τοξική και αλλεργική, αλλεργική, χολοστατική, κοκκιωματώδης. Επίσης μπορεί να εκδηλωθεί ως χρόνια ηπατίτιδα, λιπώδες ήπαρ και δίκην αλκοολικής ηπατίτιδας αντίδραση, κίρρωση και φλεβοαποφρακτική νόσος³.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Γυναίκα ηλικίας 33 ετών, εργαζομένη ως βοηθός ακτινολογικού εργαστηρίου, προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία της κλινικής μας αιτιώμενη καταβολή, αδυναμία, αίσθημα κακοδιαθεσίας, ανορεξία και μυαλγίες από πενθημέρου. Από το ατομικό αναμνηστικό η ασθενής ανέφερε χρόνιο γενικευμένο κνησμό από τριετίας. Οι κατά καιρούς κλινικές και παρακλινικές εξετάσεις δεν ανέδειξαν κάποια υποκείμενη υπεύθυνη νόσο. Όλο αυτό το διάστημα ελάμβανε διάφορους Η1-αναστολείς με μέτριο βαθμού ύφεση της συ-

μπτωματολογίας. Από έτους ετέθη σε αγωγή με cetirizine, η οποία προ διμήνου αντικαταστάθηκε από mizolastine. Εικοσιπέντε ημέρες πριν από την εισαγωγή προστέθηκε στην αντιισταμινική αγωγή η tritoqualin (Inhibostamin®), την οποία η ασθενής προμηθεύτηκε από το εξωτερικό (Γερμανία), δεδομένου ότι δεν κυκλοφορεί ανάλογο σκεύασμα στην Ελλάδα. Ο γενικός αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, συμπεριλαμβανομένου πλήρους ηπατικού ελέγχου, μία εβδομάδα πριν από την έναρξη χορήγησης της τριτοκουαλίνης ήταν απολύτως φυσιολογικός. Η ασθενής κατανάλωνε αιθυλική αλκοόλη μόνον περιστασιακά, δεν έκανε χρήση ναρκωτικών, είχε σεξουαλικές σχέσεις με μόνιμο ερωτικό σύντροφο και η τελευταία παρεμβατική ιατρική πράξη (οδοντιατρικής φύσεως) ήταν προ διετίας.

Η θερμοκρασία της ασθενούς ήταν 37,3°C, η αρτηριακή πίεση 120/80 mmHg, ενώ η λεπτομερής κλινική εξέταση των επιμέρους συστημάτων δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα πλν μόλις ψηλαφητού και ελαφρά επώδυνου ήπατος. Ο αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος ανέδειξαν σημαντικό βαθμό τρανσαμινασαιμία με συνοδό αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσπεπτιδάσης (γ-GT) και ήπια ηωσινοφιλία.

Αναλυτικά ο αρχικός έλεγχος είχε ως εξής:

- Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων: 7460/dL (φ.τ.: 4500-10000 /dL)
- Τύπος λευκών (σε απόλυτους αριθμούς)
 - Ουδετερόφιλα: 4150/dL (φ.τ.: 2500-6500/dL)
 - Λεμφοκύτταρα: 2450/dL (φ.τ.: 1500-3500/dL)
 - Μονοκύτταρα: 260/dL (φ.τ.: 200-800/dL)
 - Ηωσινόφιλα: 570/dL (φ.τ.: 0-440/dL)
 - Βασεόφιλα: 30/dL (φ.τ.: 0-100/dL)
- Αιματοκρίτης(Ht): 39% (φ.τ.: 36,5-46,5%)
- Αιμοσφαιρίνη(Hb):12,9 mg/dL (φ.τ.:11,5-15,5 mg/dL)
- Αρ. αιμοπεταλίων: 265x10³/μL (φ.τ.: 150x10³-450x10³/μL)
- TKE: 7 την 1η ώρα κατά Westergreen
- Ουρία: 28 mg% (φ.τ.: 15-45 mg%)
- Σάκχαρο: 102 mg% (φ.τ.: 90-115 mg%)
- AST: 834 IU/L (φ.τ.:10-40 IU/L)
- ALT: 887 IU/L (φ.τ.:10-40 IU/L)
- Αλκαλική φωσφατάση: 186 IU/L (φ.τ.: 80-320 IU/L)
- γ-GT: 174 IU/L (φ.τ.:10-45 IU/L)
- Χολερυθρίνη (ολική/άμεσος): 2,11/1,16 mg% (φ.τ.: 0,1-1,1/0,1-0,4 mg%)
- CPK 40 IU/L (φ.τ.: 25-190 IU/L)
- LDH 486 IU/L (φ.τ.:120-230 IU/L)
- Λευκώματα 7,7 gr/dL (φ.τ.: 6,0-8,4 gr/dL)
- Αλβουμίνη 5 gr/dL (3,5-5,0 gr/dL)
- Σφαιρίνες 2,7gr/dL (φ.τ.: 1,5-4,5 gr/dL)
- Χρόνος προθρομβίνης 11Δ/11Δ
- Γενική ούρων: φυσιολογικά ευρήματα

Ο ιολογικός έλεγχος για ηπατοτρόπους ιούς απέβη αρνητικός. Αναλυτικότερα, αρνητικά ήταν τα αποτελέσματα για ανίχνευση:

- HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc (IgM και IgG)
- anti-HCV (επαναληπτικός έλεγχος σε τρεις μήνες επίσης αρνητικός)
- anti-HAV (IgM)
- αντικαμψιακών αντισωμάτων έναντι του ιού Epstein-Bar

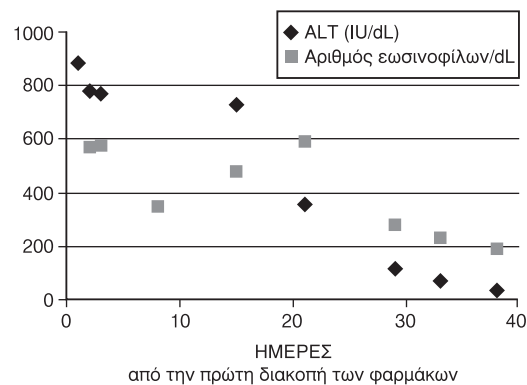
- IgM αντισωμάτων για κυτταρομεγαλοϊό (CMV)
 - IgM αντισωμάτων για toxoplasma gondii
- Αρνητικός επίσης απέβη ο ανοσολογικός έλεγχος για:
- ρευματοειδή παράγοντα (Ra-test)
 - αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA)
 - αντιμυτοχονδριακά αντισώματα (AMA)
 - αντιμικροσωματικά αντισώματα ήπατος-νεφρών τύπου 1 (LKM-1)
 - αντισώματα έναντι λείων μυϊκών ινών (SMA)

Ο ποσοτικός προσδιορισμός των ανοσοσφαιρινών ανέδειξε φυσιολογική συγκέντρωση των IgM (180 mg/dL, φυσιολογικές τιμές 50-300 mg/dL), ενώ ελαφρά αυξημένη ήταν η συγκέντρωση των IgE (430 IU/dL, φυσιολογικές τιμές 0-380 IU/dL).

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος άνω κοιλίας δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Συστήθηκε αποφυγή σωματικής κόπωσης, διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής και επανεξέταση.

Σε επαναληπτικό έλεγχο που διενεργήθηκε τρεις ημέρες μετά τη διακοπή των αντιισταμινικών σκευασμάτων διαπιστώθηκε πτωτική τάση των τιμών των τρανσαμινασών και υποχώρηση της ηωσινοφιλίας. Σε νέα όμως εξέταση, τρεις ημέρες μετά, διαπιστώθηκαν εκ νέου αύξηση των τρανσαμινασών, επανεμφάνιση της ηωσινοφιλίας (Εικ. 1), επιδείνωση της γενικής κατάστασης της ασθενούς με κυριαρχούσα συμπτωματολογία αυτήν της έντονης καταβολής και αδυναμίας. Από το ιστορικό προέκυψε ότι η ασθενής άρχισε με δική της πρωτοβουλία λόγω έντονου κνησμού εκ νέου τη λήψη των προαναφερθέντων φαρμακευτικών σκευασμάτων.

Μετά τη νέα διακοπή των φαρμάκων διαπιστώθηκε εντυπωσιακή πτωτική τάση των ηπατικών βιοχημικών δεικτών ενώ η ηωσινοφιλία υποχώρησε ταχέως. Μέσα σε διάστημα ενός μηνός όλοι οι επιμέρους εργαστηριακοί δείκτες είχαν επανέλθει στα φυσιολογικά όρια. Η ασθενής ανέφερε πλήρη υποχώρηση της σχετικής συμπτωματολογίας καθώς επίσης και του κνησμού.



Εικ. 1. Πορεία των τιμών της ALT και του απόλυτου αριθμού των εωσινοφίλων.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η τοξικότητα των φαρμακευτικών ουσιών, αποτελεί μείζον πρόβλημα της καθημερινής ιατρικής πράξης. Το ήπαρ, ως κύριο όργανο μεταβολισμού των φαρμακευτικών ουσιών, είναι από τα συ-

χνότερα προσβαλλόμενα όργανα στο πλαίσιο της τοξικής επίδρασης των φαρμάκων. Η διάγνωση της φαρμακευτικής ηπατοτοξικής βλάβης τίθεται από το ιστορικό, τη χρονική συσχέτιση της εμφάνισης των κλινικοεργαστηριακών εκδηλώσεων με τη λήψη της φαρμακευτικής ουσίας, την εξέλιξη της ηπατικής νόσου και τον αποκλεισμό άλλων πιθανών αιτιών ηπατικής βλάβης⁴.

Στην περίπτωση που περιγράφουμε, η ασθενής εκδήλωσε τυπική κλινική και βιοχημική εικόνα “οξείας ιογενούς ηπατίτιδας”. Η διάγνωση βασίστηκε κυρίως στην αύξηση των τρανσαμινασών και ειδικά της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), που αποτελεί τον κυριότερο δείκτη ηπατοκυτταρικής βλάβης⁵. Από το ιστορικό δεν προέκυψε έκθεση της ασθενούς σε άλλους ηπατοτοξικούς παράγοντες. Ο ορολογικός έλεγχος για λοίμωξη από ηπατοτρόπους ιούς καθώς και ο ανοσολογικός έλεγχος απέβη αρνητικός. Επίσης αρνητικός απέβη ο ανοσολογικός έλεγχος για αμιγώς ανοσολογικής αιτιολογίας ηπατική νόσο. Η συνοδός αύξηση του αριθμού των εωσινοφίλων και των επιπέδων της IgE ήταν ενδεικτικά «αλλεργικής φύσεως» ηπατοκυτταρικής τοξικότητας. Η διάγνωση της φαρμακευτικής ηπατοτοξικής βλάβης επιβεβαιώθηκε με την πτωτική τάση των τρανσαμινασών και του αριθμού των εωσινοφίλων μετά τη διακοπή της χορήγησης των αντισταμινικών ουσιών, την άνοδο τους μετά την εκ νέου λήψη των αντισταμινικών και τη θεαματική αποκατάστασή τους μετά την οριστική διακοπή των αντισταμινικών. Ειδικότερα, η επανεμφάνιση της συμπτωματολογίας και των βιοχημικών διαταραχών μετά την εκ νέου λήψη της ενοχοποιούμενης φαρμακευτικής ουσίας θεωρούνται σημαντικό έμμεσο διαγνωστικό κριτήριο της φαρμακευτικής ηπατίτιδας⁶.

Το ιστορικό κνησμού αδιευκρίνιστης αιτιολογίας, από τριετίας, προκαλεί την υπόνοια να πρόκειται για εκδήλωση αρχικών σταδίων πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης. Όμως, οι φυσιολογικές τιμές αλκαλικής φωσφατάσης σε επανειλημμένες μετρήσεις, σε συνδυασμό με τις σχετικά υψηλές τιμές των τρανσαμινασών που υποχώρησαν χωρίς θεραπευτική αγωγή, καθώς και το γεγονός ότι η ασθενής μετά από ένα έτος παρακολούθησης είναι ελεύθερη συμπτωμάτων και με φυσιολογικές βιοχημικές ηπατικές παραμέτρους μας απομακρύνουν από αυτήν τη διαγνωστική πιθανότητα. Η ασθενής αρνήθηκε ηπατική βιοψία, η οποία θα μπορούσε να αποκλείσει την ύπαρξη αντιροπούμενης ηπατοπάθειας χωρίς επηρεασμένες βιοχημικές εκδηλώσεις.

Η τριτοκουαλίνη (ή υποσταμίνη) είναι αντι-

σταμινική ουσία γνωστή από τη δεκαετία του 1950. Χρησιμοποιήθηκε κυρίως κατά τη δεκαετία του 1980 με ικανοποιητικά αποτελέσματα. Κύριος μηχανισμός δράσης της είναι η αναστολή απελευθέρωσης ισταμίνης από τα σιτευτικά κύτταρα μετά από επίδραση αλλεργιογόνων ουσιών^{7,8}. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός, ότι σύμφωνα με ορισμένες βιβλιογραφικές αναφορές ασκεί κάποιου είδους “ηπατοπροστατευτική” δράση μετά από επίδραση στο ήπαρ τοξικών ουσιών. Ως υπεύθυνοι μηχανισμοί θεωρήθηκαν η παρεμπόδιση της απελευθέρωσης των ηπατικών ενζύμων (τρανσαμινασών) από τα ηπατοκύτταρα⁹, η αύξηση της ροής της χολής¹⁰ και η καταστολή της ίνωσης του ηπατικού παρεγχύματος¹¹. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της τριτοκουαλίνης είναι αλλεργικές εκδηλώσεις, αδυναμία, καταβολή, υπογλυκαιμική δράση σε ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς ενώ έχει αναφερθεί και μία περίπτωση “γριπώδους συνδρομής” χωρίς όμως συνοδά βιοχημικά ευρήματα οξείας ηπατίτιδας, έπειτα από χορήγηση σε ασθενή με μαστοκυττάρωση¹².

Η μιζολαστίνη ανήκει στη δεύτερη γενεά των H-1 αναστολέων με ελάχιστη ή μηδαμινή κατασταλτική δράση¹³. Οι συνηθέστερες παρενέργειες της είναι ζάλη, αίσθημα κόπωσης, αύξηση της όρεξης και ξηροστομία. Όπως αναφέρεται στη μονογραφία του προϊόντος, σε μεμονωμένες περιπτώσεις έχει προκαλέσει μικρού βαθμού αύξηση των τρανσαμινασών και αντενδείκνυται η χορήγησή της σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ή η συγχορήγηση της με δυνητικά ηπατοτοξικούς φαρμακευτικούς παράγοντες.

Το ποιά από τις δύο φαρμακευτικές ουσίες ήταν αποκλειστικά υπεύθυνη για τη φαρμακευτική ηπατίτιδα της ασθενούς μας, δεν μπορεί να τεκμηριωθεί. Η οξεία ηπατίτιδα εκδηλώθηκε δύο μήνες περίπου μετά την έναρξη της μιζολαστίνης και εικοσιπέντε μέρες μετά την έναρξη της τριτοκουαλίνης. Αυτά τα χρονικά όρια όμως, δεν είναι περιοριστικά, διότι η τοξικότητα ενός φαρμάκου μπορεί να εκδηλωθεί λίγες εβδομάδες έως μήνες μετά την έναρξη λήψης του φαρμάκου και σε σπάνιες περιπτώσεις ακόμη και μετά τη διακοπή της λήψης του¹⁴. Η μιζολαστίνη σε σπάνιες περιπτώσεις έχει ενοχοποιηθεί για μέτριου βαθμού αύξηση των τρανσαμινασών. Γνωρίζουμε ότι, η χρόνια έκθεση της ασθενούς σε H1-αναστολείς παρόμοιας χημικής δομής, φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής δράσης δεν προκάλεσε ηπατοτοξικότητα. Το στοιχείο αυτό όμως, δεν αποκλείει να είναι η μιζολαστίνη ο υπεύθυνος παράγοντας.

Η τριτοκουαλίνη χρησιμοποιείται από μακρού

και δεν έχει ενοχοποιηθεί έως τώρα για ηπατοτοξική δράση. Αντίθετα, υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι ασκεί ηπατοπροστατευτική δράση. Αυτό όμως, δεν αναιρεί την πιθανότητα η ίδια ή ο συνδυασμός της με τη μιζολαστίνη να είναι ο αιτιολογικός παράγων.

Σύμφωνα με τις μονογραφίες των σκευασμάτων και την προσοχή σε εμάς διεθνή βιβλιογραφία είναι η πρώτη περίπτωση οξείας ηπατίτιδας που παρατηρήθηκε μετά από χορήγηση αυτών των φαρμάκων.

ABSTRACT

Papazoglou D, Maltezos E, Papazoglou L, Papadopoulos A, Antonoglou Ch, Gotsis N. Severe case of hepatitis after administration of mizolastine and tritoqualin. Hellen Iatr 2001, 67: 86-89.

A 33-year old female suffering from chronic generalized pruritus of unknown etiology was treated with mizolastine and tritoqualin. A mild to severe acute hepatitis developed. After discontinuation of the drugs liver function test results were gradually improved. Other possible causes of liver disease such as, viral, autoimmune, alcohol, or secondary biliary, were excluded by patient's history, laboratory tests and imaging procedures. Unintentional rechallenge led to a second flare of hepatic inflammation. A month after complete drug discontinuation the patient is in excellent clinical condition with normalization of the liver function tests.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Farrell GC. Drug-induced liver disease. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 1994.
2. Larrey D, Pageaux GP. Genetic predisposition to drug-induced hepatotoxicity. J Hepatol 1997, 26(Suppl 2):12-21.
3. Lee MW. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 1995, 333(17): 1118-26.
4. Lammert F, Matern S. Hepatic diseases caused by drugs. Schweiz Rundsch Med Prax 1997, 86(29-30): 1167-71.
5. Amacher DE. Serum transaminase elevations as indica-

tors of hepatic injury following the administration of drugs. Regul Toxicol Pharmacol 1998, 27(2): 119-30.

6. Farrell GC. Drug-induced hepatic injury. J Gastroenterol Hepatol 1997, 12(910): S242-50.
7. Sonnevile A. Hypostamine (tritoqualine), a synthetic reference antihistaminic. Allerg Immunol (Paris) 1988, 20(10): 365-8.
8. Umezu K, Yuasa S, Ichikawa A. Inhibitory mechanism of tritoqualine on histamine release from mast cells. Biochem Pharmacol 1986, 15;35(18): 3137-42.
9. Yuasa S, Sudoh A, Nakao Y, Umezu K. Suppressive effect of tritoqualine on lipid peroxidation and enzyme leakage induced by carbon tetrachloride in rat hepatocytes. Jpn J Pharmacol 1986, 41(2): 205-10.
10. Sudoh A, Yuasa S, Umezu K, Saitoh T. Effect of tritoqualine (TRQ) on bile secretion in rats. Nippon Yakurigaku Zasshi 1986, 87(3): 265-71.
11. Umezu K, Yuasa S, Sudoh A, Inagaki M. Suppressive effect of tritoqualine (TRQ) on the acceleration of fibrosis in the liver. Nippon Yakurigaku Zasshi 1986, 87(3): 291-300.
12. Franchi F, Codacci-Pisanelli G, Aronne T. Flu-like syndrome due to tritoqualine in cutaneous mastocytosis. Acta Haematol 1988, 79(4): 228.
13. Rosenzweig P, Thebault JJ, Caplain H, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of mizolastine (SL 85.0324), a new non-sedative H1 antihistamine. Ann Allergy 1992, 69(2): 135-9.
14. Lu CS, Maldonado LS. Drug-induced Hepatic Injury pgs. 844-57 ed. In Kelley WN: Internal Medicine, 3rd edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.

Αλληλογραφία:

Δ. Παπάζογλου
Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική
Ιατρική Σχολή Δ.Π.Θ.
Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο
Αλεξανδρούπολη

Corresponding author:

2nd University Medical Department
School of Medicine
Democritus' University of Thrace
General District Hospital
Alexandroupolis

Μακρά επιβίωση ασθενούς με δυσγερμίνωμα σταδίου IIIIC μετά από συνδυασμό κυτταρομειωτικής επέμβασης, ενδοπεριτοναϊκής υπερθερμικής έγχυσης σισπλατίνης και συστηματικής χημειοθεραπείας

Κ. Χατζηγεωργίου¹, Χ. Ανδρεάδης², Γ. Ζαφειρίου¹, Ν. Χατζηγεωργίου¹

¹ Α' Χειρουργικό-Ογκολογικό Τμήμα, ² Γ' Παθολογικό-Ογκολογικό Τμήμα, Θεαγένειο Αντικαρκινικό Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Περιγράφεται η περίπτωση ασθενούς 22 ετών με δυσγερμίνωμα ωθηκών σταδίου IIIIC κατά FIGO και μεγάλη ποσότητα ασκτικού υγρού, η οποία αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με κυτταρομειωτική (debulking) επέμβαση, διεγχειρητική συνεχή ενδοπεριτοναϊκή υπερθερμική έκπλυση με χημειοθεραπευτικά (ΣΕΥΕΧ) και ειδικότερα σισπλατίνη, και επακόλουθη συστηματική χημειοθεραπεία με τον συνδυασμό ΒΕΡ. Περιγράφεται η μέθοδος της ΣΕΥ-

ΕΧ, η καλή πορεία της ασθενούς, και γίνεται αναφορά στη διεθνή βιβλιογραφία, από την ανασκόπηση της οποίας φαίνεται πως η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη η οποία θέτει τον προβληματισμό της προσθήκης της διεγχειρητικής υπερθερμικής έγχυσης χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στην αντιμετώπιση του προχωρημένου δυσγερμινώματος των ωθηκών. *Ελλην Ιατρ 2001, 67: 90 - 94.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα δυσγερμινώματα ανήκουν στους όγκους των ωθηκών από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα, στην ίδια κατηγορία με τους όγκους του λεκιθικού ασκού, τα εμβρυϊκά καρκινώματα, τα πολυεμβρυώματα, τα χοριοκαρκινώματα, τα τερατώματα και τους μικτού τύπου όγκους. Αποτελούν το 45% περίπου των όγκων από γεννητικά κύτταρα και το 2% του συνόλου των κακοήθων όγκων των ωθηκών. Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 22 έτη. Στο 15% περίπου των ασθενών η νόσος εντοπίζεται και στις δύο ωθήκες^{1,2}.

Οι όγκοι αυτοί διαγιγνώσκονται συνήθως σε πρώιμα στάδια. Μόνο το ένα πέμπτο των δυσγερμινωμάτων ανευρίσκεται σε μεγαλύτερο στάδιο. Η αντιμετώπισή τους είναι κατ' αρχήν χειρουργική. Στις περισσότερες ασθενείς χρειάζεται να χορηγηθούν και μετεγχειρητικές χημειοθεραπείες με συνδυασμούς που έχουν βάση την σισπλατίνη. Η πρόγνωση της νόσου εξαρτάται από το στάδιο

και τον τύπο της θεραπείας³.

Η μέθοδος της συνεχούς ενδοπεριτοναϊκής υπερθερμικής έκπλυσης με χημειοθεραπευτικά (ΣΕΥΕΧ), έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε επιθηλιακούς καρκίνους ωθηκών με ενδοπεριτοναϊκή διασπορά, καθώς και σε ασθενείς με νεοπλασματική διήθηση του περιτοναίου από διάφορους πρωτοπαθείς όγκους του γαστρεντερικού. Δεν υπάρχει όμως καμιά εμπειρία από την εφαρμογή της σε ασθενείς με προχωρημένους όγκους των ωθηκών από γεννητικά κύτταρα⁴.

Παρουσιάζουμε την περίπτωση μιας ασθενούς 22 ετών, με προχωρημένο αμιγές δυσγερμίνωμα ωθηκών, σταδίου IIIIC (κατά FIGO), με μεγάλη ποσότητα ασκτικού υγρού, η οποία αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με κυτταρομειωτική (debulking) επέμβαση, διεγχειρητική συνεχή ενδοπεριτοναϊκή υπερθερμική έκπλυση με σισπλατίνη, και επακόλουθη συστηματική χημειοθεραπεία.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Γυναίκα 22 ετών, εισήχθη σε γυναικολογική κλινική περιφερειακού νοσοκομείου τον Ιανουάριο 1994, για τη διερεύνηση απώλειας βάρους, αισθήματος κοιλιακής διάτασης και βάρους στο υπογάστριο, και συχνουρίας που χρονολογούνταν από διμήνου. Στην κλινική εξέταση που της έγινε, διαπιστώθηκε συλλογή ασπιτικού υγρού και ψηλαφητές κοιλιακές μάζες. Ακροασκίως είχε ταχυκαρδία και κατάρρηση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος στις βάσεις αμφοτέρων των πνευμονικών πεδίων. Γυναικολογική εξέταση από το ορθό (διότι η ασθενής ήταν παρθένη) έδειξε παρουσία ευμεγέθους μάζας στην ελάσσονα πύελο. Από τις εργαστηριακές εξετάσεις διαπιστώθηκε ήπια αναιμία (Hct: 32%, Hb: 10,5 g/ml) και αύξηση της SGOT (108 U/ml). Η νεφρική λειτουργία, ο πηκτικός μηχανισμός και η γενική ούρων ήταν φυσιολογικά. Η α/α θώρακος αποκάλυψε πλευριτική συλλογή σε αμφοτέρες τις πλευροδιαφραγματικές γωνίες. Το ΗΚΓ ήταν φυσιολογικό με μόνο φλεβοκομβική ταχυκαρδία. Η αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας επιβεβαίωσε την ύπαρξη άφθονου ασπιτικού υγρού και μεγάλης μάζας μαλακών μοριών με ανώμαλα λοβώδη και σαφή όρια που καταλάμβανε το μεγαλύτερο τμήμα της δεξιάς και μέσης κοιλίας. Επίσης, απεικονίστηκαν άλλες δύο μάζες, μία στην ελάσσονα πύελο και μία άλλη σε επαφή με τον αριστερό ψοίτη μυ. Το ήπαρ, σπλήνας και νεφροί ήταν χωρίς εμφανείς βλάβες. Δεν απεικονίστηκαν διογκωμένοι οπισθοπεριτοναϊκοί λεμφαδένες. Αξονική τομογραφία θώρακος ανέδειξε πλευριτική συλλογή σε αμφοτέρες τις πλευροδιαφραγματικές γωνίες, ιδίως αριστερά, χωρίς εικόνα παρεγχυματικής βλάβης στους πνεύμονες, ούτε παρουσία διογκωμένων λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο. Η ενδοφλέβιος ουρογραφία έδειξε πίεση της ουροδόχου κύστης και της τελικής μοίρας των ουρητήρων εκ των έξω χωρίς να διαταράσσεται η αποχέτευση των ούρων. Η γαστροσκόπηση και η κολονοσκόπηση που ακολούθησαν δεν αποκάλυψαν παθολογικά ευρήματα από τον πεπτικό σωλήνα. Λήφθηκε πλευριτικό υγρό για κυτταρολογική εξέταση που αποδείχτηκε αρνητικό για κακοήθεια. Έγινε εκκενωτική παρακέντηση και αφαιρέθηκαν 5100 ml αχυρόχροου ασπιτικού υγρού. Κυτταρολογική εξέταση του ασπιτικού υγρού ευρέθη θετικό για κακοήθεια χωρίς να υπάρχει δυνατότητα για λεπτομερέστερη διευκρίνιση.

Ένδεκα μέρες μετά την εισαγωγή της στο πρώτο νοσοκομείο, η ασθενής διακομίστηκε στην Α' Χειρουργική Κλινική του Θεαγενείου Νοσοκομείου. Κατά τη νοσηλεία της προεγχειρητικά δεν υπήρξαν ουσιαστικές μεταβολές στις κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους. Λήφθηκαν νέες κυτταρολογικές εξετάσεις ασπιτικού υγρού οι οποίες ευρέθηκαν επίσης θετικές για κακοήθεια. Νεοπλασματικοί δείκτες AFP, βHCG, CEA, Ca 125 ευρέθηκαν εντός των φυσιολογικών ορίων. Η τιμή της LDH βρέθηκε 18.000 U/L.

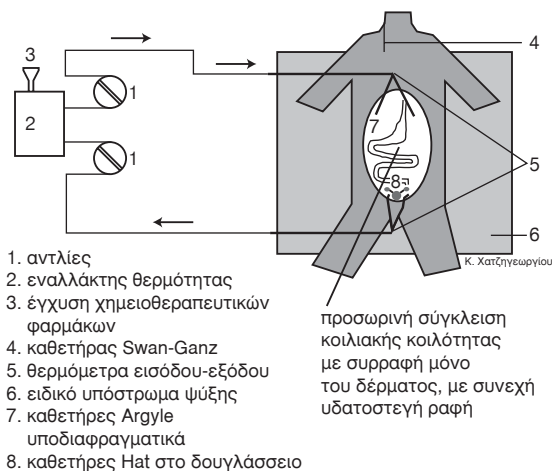
Στις 4/2/1994, η ασθενής υπό γενική αναισθησία υποβλήθηκε σε ερευνητική λαπαροτομία. Αμέσως μετά τη διάνοιξη των κοιλιακών τοιχωμάτων με μέση υπερ-υπομφάλιο τομή, αναρροφήθηκαν 4000 ml αχυρόχροου, ορώδους ασπιτικού υγρού, το οποίο ήταν θετικό για κακοήθεια στην ταχεία κυτταρολογική εξέταση. Το τοιχωματικό και το σπλαχνικό περιτόναιο σε μεγάλη έκταση, παρουσίαζαν νεοπλασματικές εμφυτεύσεις. Από τη δεξιά ωοθήκη εξορμούσε ευμεγέθους όγκος διαστάσεων 20 x 20 x 10 cm. Μικρότεροι όγκοι μεγέθους 0,5-3 cm υπήρχαν και στην επιφάνεια της αριστερής ωοθή-

κης. Έτερος όγκος διαστάσεων 5 x 7 cm διηθούσε τμήμα του κατιόντος κόλου. Το επίπλουον ήταν επίσης ολοσχερώς διηθημένο. Μετά τον έλεγχο και την παρασκευή των ουρητήρων, έγινε εκτομή αμφοτέρων των εξαρτημάτων μαζί με τον ευμεγέθη όγκο, επιπλοεκτομή και αφαίρεση του όγκου που συμφύταν στο κατιόν. Η μήτρα ήταν μακροσκοπικώς ελεύθερη διηθήσεων και δεν αφαιρέθηκε. Δεν ελήφθησαν βιοψίες από τους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες. Η υπολειπόμενη νόσος ήταν υπό μορφή μικροοζώδους διασποράς του νεοπλασματος στο τοιχωματικό και σπλαχνικό περιτόναιο. Τα οζίδια είχαν μέγιστη διάμετρο, λιγότερο από 1 cm.

Στη συνέχεια, και ενώ η ασθενής βρισκόταν υπό γενική αναισθησία, εφαρμόστηκε η μέθοδος της διεγχειρητικής συνεχούς ενδοπεριτοναϊκής υπερθερμικής έγχυσης χημειοθεραπευτικών φαρμάκων (ΣΕΥΕΧ).

Περιγραφή της μεθόδου ΣΕΥΕΧ

Μετά το πέρας των χειρουργικών εκτομών, έγιναν 4 μικρές παραορθικές τομές μήκους 1 cm στο δεξιό και αριστερό πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα από τις οποίες εισήχθησαν 4 σωλήνες από σιλκόνη (τύπου HAT και ARGYLE) (Εικ. 1). Μέσω υποδορείου σήραγγας οι σωλήνες τοποθετήθηκαν ανά δύο, έτσι ώστε το ενδοκοιλιακό άκρο τους έφτανε στον υποδιαφραγματικό (για τους σωλήνες τύπου ARGYLE) και στο δουλγάσειο χώρο (για τους σωλήνες τύπου HAT). Η κοιλιακή κοιλότητα κλείστηκε προσωρινά με υδατοστεγή συρραφή μόνο του δέρματος με συνεχή ραφή. Τα εξωτερικά άκρα των 2 υποδιαφραγματικά τοποθετημένων σωλήνων συνδέθηκαν μεταξύ τους και με την έξοδο του μηχανήματος εξωσωματικής κυκλοφορίας. Ομοίως, τα εξωτερικά άκρα των 2 σωλήνων από το δουλγάσειο συνδέθηκαν μεταξύ τους και με την είσοδο του μηχανήματος εξωσωματικής κυκλοφορίας. Δια των υποδιαφραγματικά τοποθετημένων σωλήνων και με τη βοήθεια της προωθητικής αντλίας του μηχανήματος της εξωσωματικής, εγχυστήσαν στην περιτοναϊκή κοιλότητα ειδικό διάλυμα (4 λίτρα Clear Flex[®] και 1 λίτρο Ringer[®]), το οποίο περιείχε οισπλατίνη σε δόση 70 mg/m². Δια των σωλήνων που είχαν τοποθετηθεί στο δουλγάσειο και με βοήθεια δεύτερης αντλίας, αναρ-



Εικ. 1. Σχηματική απεικόνιση κλειστού κυκλώματος συνεχούς ενδοπεριτοναϊκής υπερθερμικής έγχυσης χημειοθεραπευτικών φαρμάκων.

ροφώνταν το ενδοπεριτοναϊκό διάλυμα και επαναφερόταν στη δεξαμενή υπερθερμάνσεως (εναλλάκτης θερμότητας). Η ταχύτητα ροής του διαλύματος στο κλειστό κύκλωμα περιτοναϊκής κοιλότητας-δεξαμενής υπερθερμάνσεως του μηχανήματος εξωσωματικής, ανερχόταν σε 1,5-2 λίτρα ανά λεπτό. Η κυκλοφορία του υπερθερμασμένου διαλύματος με το χημειοθεραπευτικό φάρμακο διήρκησε επί δύοωρο.

Για την επίτευξη της επιθυμητής ενδοπεριτοναϊκής ιστικής υπερθερμίας, το διάλυμα θερμαινόταν στους 38-40°C. Η θερμοκρασία του διαλύματος ελεγχόταν με θερμομέτρα στους σωλήνες εισόδου και εξόδου. Για την αποφυγή υπερθερμάνσεως του σώματος της ασθενούς εξ αιτίας του κυκλοφορούντος υπερθερμασμένου ενδοπεριτοναϊκού διαλύματος, η ασθενής ετέθη σε υποθερμία κάτω των 35,5°C με τη χρήση ειδικού στρώματος ψύξης. Η γενική θερμοκρασία της ασθενούς ελεγχόταν με ορθικό θερμομέτρο και με καθετήρα Swan-Ganz, ενώ η θερμοκρασία των κοιλιακών τοιχωμάτων με υποδόρεια ιστικά θερμομέτρα. Κατά τη διάρκεια της ΣΕ-YEX, οι θερμοκρασίες εισόδου στην περιτοναϊκή κοιλότητα κυμαινόταν 38-40°C, εξόδου 35-38°C, του ορθού 36,1-38,9°C και της πνευμονικής αρτηρίας 36,3-38,3°C.

Καθ' όλη τη διάρκεια της επέμβασης, η άμεση αρτηριακή πίεση διακυμάνθηκε μεταξύ 110-70 mm Hg (συστολική) και 35-80 mmHg (διαστολική). Ο αριθμός των σφύξεων κυμάνθηκε μεταξύ 90-110/min. Η Κεντρική Φλεβική Πίεση (ΚΦΠ) από την έναρξη της επέμβασης και μέχρι την εφαρμογή της ΣΕYEX ήταν 45-60 mmHg, 80-130 mmHg κατά τη διάρκεια της ΣΕYEX, 90 mmHg κατά την ανάνηψη και ομαλοποίηση στις επόμενες ώρες. Η πίεση στην πνευμονική αρτηρία (ΡΑΡ) κυμάνθηκε από 19/10 μέχρι 33/21 mmHg, ενώ η πίεση ενσφίνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (PCWP) κυμάνθηκε μεταξύ 10-23 mmHg. Οι υψηλότερες τιμές των ΚΦΠ, ΡΑΡ και PCWP παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της ΣΕYEX.

Η ασθενής ανένηψε ομαλά, χωρίς επιπλοκές. Τις δύο πρώτες μετεγχειρητικές μέρες εμφανίστηκε πυρετός μέχρι 39°C, που υφείθηκε μόνο με χορήγηση αντιπυρετικών. Πλήρης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος των πρώτων μετεγχειρητικών ημερών απέβη φυσιολογικός. Η ασθενής δεν εμφάνισε εμέτους, διαταραχές κενώσεων ή άλλα παθολογικά συμπτώματα. Εξήλθε του νοσοκομείου 8 ημέρες μετά την επέμβαση.

Μετεγχειρητική (adjuvant) χημειοθεραπεία

Η ιστολογική εξέταση του όγκου απέδειξε ότι επρόκειτο για αμυγές δυσγερμίνωμα. Εικοσιτέσσερις μέρες μετά την εγχείρηση η ασθενής εισήχθη στο Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας. Κατά την κλινική εξέταση η ασθενής δεν παραπονούνταν για κανένα σύμπτωμα. Ακροαστικώς είχε φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα, στην κοιλιά δεν ψηλαφούνταν κάτι το παθολογικό, ούτε υπήρξε υπόνοια ασκτικού υγρού. Ο εντερικός περισταλτισμός ήταν φυσιολογικός. Η από του ορθού γυναικολογική εκτίμηση ήταν αρνητική. Η γενική αίματος ήταν φυσιολογική, η ΤΚΕ 60 mm/ώρα. Από το βιοχημικό έλεγχο βρέθηκαν παθολογικές τιμές γGT: 48 mg/L και LDH: 616 U/L και επίπεδα ηλεκτρολυτών ορού φυσιολογικά. Η γενική ούρων ήταν επίσης φυσιολογική. Μετρήθηκαν οι νεοπλασματικοί δείκτες CEA, AFP, Ca-125, βHCG και βρέθηκαν εκ νέου εντός φυσιολογικών ορίων. Η ακτινογραφία θώρακος έδειξε υποχώρηση της πλευριτικής σύλλογης. Νέα αξο-

νική τομογραφία κοιλίας δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Το ΗΚΓ ήταν σε φυσιολογικά όρια, χωρίς ταχυκαρδία. Η ασθενής υποβλήθηκε σε συστηματική χημειοθεραπεία με το σχήμα σισπλατίνη 20mg/m² (μέρες 1-5), ετοποσίδη 120 mg/m² (μέρες 1-4) και μπλεομυκίνη 30 mg (μέρες 1, 8, 15). Έγιναν 4 κύκλοι ανά 21 μέρες.

Ο έλεγχος της τοξικότητας της χημειοθεραπείας γινόταν με αιματολογικές, βιοχημικές εξετάσεις και μέτρηση ηλεκτρολυτών κάθε εβδομάδα. Χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια τοξικότητας κατά WHO. Ανά 2 κύκλους γινόταν α/α θώρακος και μέτρηση νεοπλασματικών δεικτών. Οι κυριότερη τοξικότητα της χημειοθεραπείας ήταν ναυτία και έμετοι grade II. Οι τιμές γGT και LDH ομαλοποιήθηκαν πριν από τον δεύτερο κύκλο και η τιμή της ΤΚΕ μετά τον τρίτο κύκλο. Δεν υπήρξε επεισόδιο μυελοκαταστολής. Η νεφρική λειτουργία παρέμεινε φυσιολογική. Δεν εμφανίστηκε νευροτοξικότητα από τη σισπλατίνη. Στο τέλος των χημειοθεραπειών έγινε αξονική τομογραφία θώρακος και κοιλίας που έδειχνε πλήρη ύφεση της νόσου. Οι δείκτες ήσαν αρνητικοί.

Μετά το τέλος των χημειοθεραπειών η ασθενής παρακολουθούνταν ανά μήνα το πρώτο έτος, ανά δύο μήνες το δεύτερο έτος και ανά τρίμηνο μέχρι το πέμπτο έτος. Έκτοτε παρακολουθείται ανά 6 μήνες. Δεν προβήκαμε σε "second look" επέμβαση.

Καθ' όλη την διάρκεια της παρακολούθησης η ασθενής βρίσκεται σε αρίστη κατάσταση (PS:0), χωρίς κλινικά και απεικονιστικά σημεία υποτροπής 87 μήνες από την έναρξη των χημειοθεραπειών. Οι νεοπλασματικοί δείκτες καθώς και οι αιματολογικές και βιοχημικές παράμετροι βρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη θεραπευτική προσέγγιση του δυσγερμινώματος πρωταρχικό ρόλο παίζει η πρωτογενής χειρουργική επέμβαση. Με την εγχείρηση επικυρώνεται η διάγνωση και η σταδιοποίηση της νόσου και χαράσσεται η μετέπειτα συμπληρωματική θεραπευτική αντιμετώπιση. Σε μεταστατική νόσο ενθαρρύνεται η όσο το δυνατόν μεγαλύτερη κυτταρομείωση, όπως γίνεται στους επιθηλιακούς όγκους των ωοθηκών⁵. Ήδη, από παλαιότερες μελέτες σε ασθενείς με όγκους από γεννητικά κύτταρα, φάνηκε ότι η ομάδα των αρρώστων με μεγάλη (bulky) υπολειμματική νόσο απέτυχαν σε μετεγχειρητική χημειοθεραπεία με σχήμα VAC (vincristin, dactinomycin, cisplatin) σε ποσοστό 82%, αντίθετα με 55% των ασθενών που είχαν μικρή υπολειμματική νόσο⁶. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μετέπειτα μελέτες της GOG (Gynecologic Oncology Group) με το σχήμα PVB (cisplatin, vinblastin, bleomycin). Όμως, είναι άγνωστο, αν η διαφορά αυτή μπορεί με βεβαιότητα να αποδοθεί στο μέγεθος της υπολειμματικής νόσου ή σε διαφοροποιήσεις της βιολογίας του όγκου μεταξύ των ασθενών⁷. Η λεμφαδενοεκτομή δε συστήνεται, ειδι-

κά σε δυσγερμινωματικούς όγκους, δεδομένης της χημειοευαισθησίας τους· ενθαρρύνεται μόνο η λήψη βιοψιών για την ασφαλέστερη σταδιοποίηση της νόσου. Σε νέες άτεκνες γυναίκες, ακόμη και με προχωρημένη νόσο, που είναι απαραίτητη η αμφοτερόπλευρη ωθηκεκτομή (στάδια II-IV), η μήτρα μπορεί να διατηρηθεί με την προοπτική ενδεχόμενης εξωσωματικής γονιμοποίησης με φαρμακευτική υποκατάσταση⁸. Η εγχείρηση second look δεν έχει ωφελήσει, όπως διαπιστώθηκε σε πολλές μελέτες^{9,10} γι' αυτό και δε θεωρείται συνήθως πρακτική σε ασθενείς με όγκους από γεννητικά κύτταρα μετά χορήγηση χημειοθεραπείας.

Η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία είναι απαραίτητη στις ασθενείς με δυσγερμίνωμα. Σε ασθενείς σταδίου I, είναι δυνατόν μετά την ετερόπλευρη σαλπυγγο-ωθηκεκτομή, οι ασθενείς να μείνουν σε παρακολούθηση και να λάβουν χημειοθεραπεία μετά από τυχόν υποτροπή¹¹. Οι χημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί που εφαρμόζονται έχουν ως βάση τη σισπλατίνη. Τα πλέον δραστικά σχήματα αποδείχθηκαν το PVB (Cisplatin, Vincristine, Bleomycin) και το BEP (Bleomycin, Etoposide, Cisplatin). Από το 1984 ασθενείς με προχωρημένο δυσγερμίνωμα και με υπολειμματική νόσο έχουν μελετηθεί σε πρωτόκολλα της GOG. Η πλειονότητα των ασθενών έλαβαν 3-4 κύκλους PVB ή BEP. Οι περισσότερες μελέτες έδειξαν μεγάλο ποσοστό πλήρων υφέσεων με μεγάλη διάρκεια χωρίς νόσο^{12,13}. Απομονώνοντας, όμως, τις ομάδες ασθενών με προχωρημένα (III-IV) στάδια δυσγερμινώματος, μερικοί μελετητές παρατήρησαν σημαντικά ποσοστά αποτυχίας στη χημειοθεραπεία (22-50%), συχνές υποτροπές και σημαντικά χαμηλότερη επιβίωση συγκριτικά με ασθενείς σταδίων I-II^{14,15}.

Στην ασθενή της μελέτης μας, μετά τις απαραίτητες προεγχειρητικές εξετάσεις προχωρήσαμε σε κυτταρομειωτική επέμβαση, με αμφοτερόπλευρη σαλπυγγο-ωθηκεκτομή, επιπλοεκτομή, χωρίς οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό και χωρίς υστερεκτομή, καθώς και αφαίρεση ευμεγέθους όγκου συμπεφυμένου με το κατιόν κόλο. Λόγω της θετικής για νεόπλασμα κυτταρολογικής εξέτασης του ασκίτικου υγρού και λόγω παραμονής υπολειμματικής μάζας (<1cm) στην περιτοναϊκή κοιλότητα, προχωρήσαμε στην τεχνική της διεγχειρητικής συνεχούς ενδοπεριτοναϊκής υπερθερμικής έγχυσης χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Η τεχνική έχει δοκιμαστεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών με επιθηλιακό αδενοκαρκίνωμα των ωθηκών και περιτοναϊκή διασπορά της νόσου¹⁶. Η μέχρι τώρα εμπει-

ρία έδειξε ότι οι παρενέργειες ήσαν ελάχιστες, υπήρξε άμεση κυτταροτοξική δράση στην περιτοναϊκή διασπορά της νόσου και βελτίωση των απαντήσεων και της πρόγνωσης^{4,17-19}. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα παρουσιάζει η μέθοδος σε συνδυασμό με εκτεταμένη κυτταρομείωση, κυρίως σε ασθενείς με ενδοπεριτοναϊκούς όγκους “χαμηλής κακοήθειας” που παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα περιορισμένοι στην περιτοναϊκή κοιλότητα χωρίς να παρουσιάζουν απομακρυσμένες μεταστάσεις, όπως το επιθηλιακό αδενοκαρκίνωμα των ωθηκών^{20,21}. Δεν υπάρχει όμως, καμιά αναφορά χρησιμοποίησης της μεθόδου σε ασθενείς με όγκους ωθηκών από γεννητικά κύτταρα. Έτσι, είναι εξαιρετικά δύσκολο να προβλέψει κανείς την ωφελιμότητα της μεθόδου στην ασθενή μας. Η μακρά ύφεση της ασθενούς μας χωρίς νόσο, οφείλεται κατ' αρχήν στην εφαρμοσθείσα κυτταρομειωτική επέμβαση και τη μετεγχειρητική χημειοθεραπεία. Δεν μπορεί όμως, να αποκλείσει κανείς την συμβολή της μεθόδου της συνεχούς ενδοπεριτοναϊκής υπερθερμικής έγχυσης χημειοθεραπευτικών στην “αποστείρωση” της περιτοναϊκής κοιλότητας. Κυτταρολογικές μελέτες κακοήθους ασκίτικου υγρού σε ασθενείς με διάσπαρτη περιτοναϊκή νεοπλασία απέδειξαν την αρνητικοποίηση του ασκίτικου υγρού σε σημαντικό αριθμό ασθενών αμέσως μετά την εφαρμογή της ενδοπεριτοναϊκής υπερθερμικής χημειοθεραπείας²². Βεβαίως, για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων απαιτείται η εφαρμογή της μεθόδου να γίνεται στα πλαίσια αυστηρώς καθορισμένων πρωτοκόλλων με ικανό αριθμό ασθενών και ενδεχομένως σε τυχαιοποιημένες μελέτες.

ABSTRACT

Chatzigeorgiou K., Andreadis Ch., Zafiriou G., Chatzigeorgiou N. Long term survival of a patient with ovarian dysgerminoma stage IIIC, following combined cytoreduction, intraperitoneal hyperthermic perfusion with cisplatin and adjuvant systemic chemotherapy (Case report). *Hell Jatr* 2001, 67: 90-94.

We report a case of a 22 years old woman with ovarian dysgerminoma stage IIIC (according to FIGO Stage Grouping) and a large amount of ascitic fluid in the abdomen. The patient was treated successfully with combined surgical debulking, Continuous Intraoperative Intraperitoneal Hyperthermic Chemoperfusion (CIHPHCP) with Cisplatin and adjuvant systemic chemotherapy by using the BEP regimen. We de-

scribe the method of CIIPHCP, present the favorable course of our patient and cite the international literature, which reveals that the present report is the first concerning the question of adding intraoperative Hyperthermic Chemoperfusion in the treatment of advanced ovarian dysgerminoma.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Ozols RF, Schwartz PE, Eifel PJ.* Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma. In: DeVita VTJ, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 4th edition. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997: 1502-39.
2. *De Palo G, Pilotti S, Kenda R, et al.* Natural history of dysgerminoma. *Am J Obstet Gynecol* 1982, 143(7): 799-807.
3. *Berek J.* Nonepithelial Ovarian and Tubal Cancers. In: Berek J and Hacker N, eds. *Practical Gynecologic Oncology*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989: 368-72.
4. *Stephens AD, Alderman R, Chang D, et al.* Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999, 6(8): 790-6.
5. *Sagae S, Kudo R.* Surgery for Germ Cell Tumors. *Semin Surg Oncol* 2000, 19: 76-81.
6. *Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, et al.* Vincristine, dacarbazine, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary: a Gynecologic Oncology Group study (a final report). *Cancer* 1985, 56: 243-8.
7. *Williams SD, Blessing JA, Moore DH, et al.* Cisplatin, Vincristine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. *Ann Int Med* 1989, 111: 22-7.
8. *Cortes-Funes H, Pronk LC and Paz-Ares L.* Treatment of germ-cell tumors of the ovary. 23rd ESMO educational book. Athens 1998: 223-6.
9. *Williams SD, Blessing JA, Hatch KD, et al.* Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1991, 9: 1950-5.
10. *Culine S, Lhomme C, Michel G, et al.* Is there a role for second-look laparotomy in the management of malignant germ cell tumors of the ovary? Experience at the Gustave Roussy. *J Surg Oncol* 1996, 62: 40-5.
11. *Dark GG, Bower M, Newlands ES, et al.* Surveillance for stage I ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997, 15: 620-4.
12. *Williams SD, Blessing JA, DiSaia PJ, et al.* Second-look laparotomy in ovarian germ cell tumors: the Gynecologic Oncology group experience. *Gynecol Oncol* 1994, 52: 287-91.
13. *Tewari K, Cappuccini F, Disaia PJ, et al.* Malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2000, 95: 128-33.
14. *Pawinski A, Favalli G, Ploch E, et al.* PVB chemotherapy in patients with recurrent or advanced dysgerminoma: a Phase II study of the EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998, 10(5): 301-5.
15. *Ayhan A, Bildirici I, Gunalp S, Yuce K.* Pure dysgerminoma of the ovary: a review of 45 well staged cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000, 21: 98-101.
16. *Steller MA, Egorin MJ, Trimble EL, et al.* A pilot phase I trial of continuous hyperthermic peritoneal perfusion with high-dose carboplatin as primary treatment of patients with small-volume residual ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999, 43: 106-14.
17. *Chatzigeorgiou N.* Intraperitoneal Hyperthermic Chemoperfusion (IPHCP) for peritoneal carcinomatosis. *Balkan Congress of Oncology*, editorial book 1996: 9-14.
18. *Fujimura T, Yonemura Y, Fujita H, et al.* Chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in various intra-abdominal malignancies. *Int Surg* 1999, 84(1): 60-6.
19. *Pilati P, Rossi CR, et al.* Multimodal treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2001, 27: 125-34.
20. *Cavaliere F, Di Filippo F, et al.* Peritonectomy and hyperthermic antitubercular perfusion in the treatment of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2000, 26: 486-91.
21. *Ceelen WP, Hesse U, de Hemptinne B, Pattyn P.* Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intra-abdominal cancer. *Br J Surg* 2000 Aug, 87(8): 1006-15.
22. *Loggie BW, Fleming RA and Geisenger KR.* Cytologic assessment before and after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Acta Cytol* 1996, 40(6): 1154-8.

Αλληλογραφία:

Κ. Χατζηγεωργίου
 Δημοκρατίας 85,
 55236 Πανόραμα
 Θεσσαλονίκης

Corresponding author:

Κ. Chatzigeorgiou
 85, Dimokratias Str.
 55236 Panorama, Thessaloniki
 Greece

Πληροφορία, γνώση και σοφία στην ιατρική εκπαίδευση και πράξη

Αντώνιος Κ. Παπαγιάννης

Κλινική Άγιος Λουκάς, Θεσσαλονίκη

*“Where is the wisdom we have lost in knowledge?
Where is the knowledge we have lost in information?”*

Τους στίχους αυτούς του ποιητή T.S. Eliot¹ έχει βάλει ως προμετωπίδα στην “Ειδική Νοσολογία” του ο καθηγητής Κ. Γαρδικας², και τους αποδίδει ελεύθερα: “Χάσαμε την σοφία για χάρη της γνώσης, χάσαμε την γνώση για χάρη της πληροφορίας”. Τόσο το ερώτημα του Eliot, όσο και η παρουσία του σε ένα ιατρικό βιβλίο δημιουργούν προβληματισμούς. Σε μια εποχή που η πληροφορική έχει αναχθεί σε κυρίαρχη έννοια και η ταχύτητα της ψηφιακής πρόσβασης σε κάθε είδους πληροφορίες προβάλλεται σαν κάτι που ποτέ δεν μπορεί να έχει όριο – τα χθεσινά 33MHz των προσωπικών υπολογιστών έδωσαν ταχύτητα τη θέση τους στα 133, στα 1333, στα 733 και έπεται συνέχεια – μια (επι)κριτική στάση απέναντι στην πληροφορία ίσως να φαίνεται ότι είναι εκτός τόπου και χρόνου. Ωστόσο, τουλάχιστον στο χώρο της ιατρικής, είναι απαραίτητο να δούμε την πληροφορία με μια σωστή προοπτική. Ποιά είναι η σχέση της με τη γνώση και τη σοφία; Μπορεί η μία να οδηγήσει σε απώλεια της άλλης;

Στο ευρύ γνωστικό πεδίο της ιατρικής επιστήμης μπορούμε να διακρίνουμε και τις τρεις έννοιες που εισάγει ο Eliot. Αυτές είναι:

1. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑ

Μπορούμε να την ορίσουμε ως “σημειακή γνώση”. Ο “σημειακός” χαρακτήρας της αναφέρεται τόσο στο μέγεθος της πληροφορίας, όσο και στο χρόνο παροχής της και τη διάρκεια της αξίας της. Η εντυπωσιακή πληροφορία του σήμερα μπορεί να αποδειχθεί πρόωρη, εσφαλμένη ή και σκόπιμα παραπειστική αύριο ή σε κάποια απώτερη μελλοντική χρονική

στιγμή. Ένα ενδιαφέρον περιστατικό που δημοσιεύεται σε ιατρικό περιοδικό μπορεί να θεωρηθεί ως “πληροφορία”. Το ίδιο ισχύει και για μια μεμονωμένη παρατήρηση στον κλινικό ή τον εργαστηριακό χώρο.

Η πληροφορία είναι αναγκαία στην ιατρική. Με τις ποικίλες της μορφές δίνει ερεθίσματα για σκέψη, προβληματισμό, αναζήτηση κοινών σημείων, θεωρητική ερμηνεία και περαιτέρω πειραματισμό πάνω στη δυνατότητα επανάληψης ενός φαινομένου. Όταν καταγράφεται, ερμηνεύεται και επαληθεύεται σωστά (στο πλαίσιο του συνόλου των γνώσεων της δεδομένης χρονικής περιόδου), προσθέτει στο οικοδόμημα της γνώσης και προάγει την επιστήμη. Ακόμη, παίζει σημαντικό ρόλο στην επείγουσα και εντατική ιατρική, εκεί που οι περιστάσεις δεν επιτρέπουν την αναμονή, αλλά πρέπει κανείς να ενεργήσει αμέσως. Η αιφνίδια εμφάνιση μιας αρρυθμίας ή υποξυγοναιμίας στο monitor του ασθενούς αποτελεί πρόχειρο παράδειγμα ιατρικής πληροφορίας που απαιτεί άμεση ενέργεια.

Η ιατρική πληροφορία έχει όμως και την αρνητική της πλευρά, και σε συγκεκριμένες περιπτώσεις μπορεί να αποβεί και επικίνδυνη. Αυτό συμβαίνει όταν οδηγεί σε “σημειακές” αντιδράσεις, είτε από την πλευρά του γιατρού είτε από την πλευρά του ασθενούς. Έτσι, ένα μεμονωμένο “παθολογικό” (=εκτός των στατιστικών φυσιολογικών ορίων) εργαστηριακό εύρημα όχι σπάνια ερμηνεύεται και αντιμετωπίζεται ως μείζον πρόβλημα υγείας, με δυσάρεστες συνέπειες. Ο ασθενής που δεν έχει ιατρικές γνώσεις μπορεί να εφαρμόσει μια μεμονωμένη ιατρική συμβουλή (που ίσως άκουσε από κάποιον ομοιοπαθή του, δεν έχει όμως ισχύ στη δική του περίπτωση) με τραγικά αποτελέσματα. Άλλο ένα πρόχειρο παράδειγμα σημειακής αντίδρασης

είναι αυτό που ακούμε συχνά από υπερτασικούς ασθενείς: “σήμερα είχα λίγο πονοκέφαλο, μέτρησα την πίεσή μου, τη βρήκα στα 14 και πήρα μισό χάπι”. Φυσικά κάτι τέτοιο δεν συνιστά συστηματική και ολοκληρωμένη θεραπεία της υπέρτασης.

Η σημειακή γνώση αποτελεί τον “επιούσιο άρτο” των μέσων μαζικής επικοινωνίας, και όταν αυτή προέρχεται από τον χώρο της ιατρικής βρίσκει μεγάλη απήχηση, καθώς ενδέχεται να επηρεάζει τη ζωή πολλών ανθρώπων. Πολλές φορές τα ιατρικά νέα διασπείρονται στο στάδιο της πληροφορίας, πριν αποτελέσουν γνώση, κάτι που μπορεί να έχει επικίνδυνες συνέπειες για τον μη ιατρικό κόσμο. Στις αρχές του 1988 δημοσιεύθηκαν στο *New England Journal of Medicine* τα αποτελέσματα μεγάλης μελέτης σε 22.000 γιατρούς που έδειχνε την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης στην πρόληψη του εμφράγματος³. Η είδηση διέθρυσσε στον τύπο δυο μέρες πριν κυκλοφορήσει το περιοδικό, γεγονός αντίθετο με την πολιτική του περιοδικού να ενημερώνει τους γιατρούς συγχρόνως με το ευρύ κοινό, ώστε να έχουν το περιοδικό στα χέρια τους και να μπορούν να απαντούν σε ερωτήσεις. Όπως γράφει ο τότε Διευθυντής Σύνταξης του περιοδικού A.S. Relman, “τα ράφια των φαρμακείων άδειασαν από ασπιρίνη, καθώς ο κόσμος έτρεξε να προλάβει το έμφραγμα, χωρίς να περιμένει ιατρική συμβουλή—μια πρακτική δυνητικά επικίνδυνη”⁴. Παρόλο που το περιοδικό δημοσίευσε τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης μέσα σε 1 μήνα από τη συναγωγή των συμπερασμάτων (χρόνος εξαιρετικά σύντομος για μεγάλη ιατρική έρευνα), πολλοί στην Αμερική το κατηγόρησαν για αργοπορία στην ενημέρωση του κοινού.

2. ΓΝΩΣΗ

Σε αντίθεση με τη μεμονωμένη πληροφορία, η γνώση αποτελεί σύνθεση ενός συνόλου στοιχείων γύρω από ένα αντικείμενο, στην προσπάθεια σχηματισμού ενός λογικού συνόλου. Αν οι πληροφορίες είναι γραμμικά ενός επιστημονικού αλφαβήτου, η σύνθεσή τους σχηματίζει λέξεις και φράσεις και δημιουργεί γνώση. Έτσι, η αναφορά μιας μεμονωμένης περιπτώσεως φαρμακευτικής παρενέργειας αποτελεί μια πληροφορία. Μια προοπτική μελέτη χρήσης του συγκεκριμένου φαρμάκου σε μεγάλο αριθμό ασθενών δίνει μια πληρέστερη εικόνα για το πόσο συχνά συμβαίνει η παρενέργεια, πόσο σοβαρά πρέπει να τη λάβουμε υπόψη και πόσο πρέπει να τροποποιήσουμε την ιατρική μας πρακτική ώστε να ξεπεράσουμε το πρόβλημα. Ακόμη και τα συμπεράσματα

μιας προοπτικής, τυχαιοποιημένης μελέτης (που θεωρείται ως η πιο αντικειμενική μέθοδος στην ιατρική έρευνα) κατά κανόνα θα πρέπει να επαναληφθούν από άλλους ανεξάρτητους ερευνητές πριν γίνουν αποδεκτά ως επίσημη ιατρική γνώση.

Η διδασκαλία της ιατρικής τόσο στα προπτυχιακά, αλλά σε μεγάλο βαθμό και στα μεταπτυχιακά χρόνια, βασίζεται σ’ αυτού του είδους τη γνώση. Τα εγχειρίδια (textbooks) αποτελούν γνωστικά σύνολα πάνω σε κάποιο θέμα (Παθολογία, Μικροβιολογία κτλ.). Ο χρόνος ζωής της γνώσης είναι οπωσδήποτε μεγαλύτερος από εκείνον της πληροφορίας, συχνά όμως είναι μικρότερος από τον χρόνο που κάνει ένα βιβλίο να ξαναγραφεί. Είναι γνωστό αυτό που έλεγε ένας Αμερικανός κοσμήτωρ ιατρικής στους αποφοίτους της σχολής του: “Ξέρουμε ότι τα μισά πράγματα απ’ όσα σας διδάξαμε θα αποδειχθούν εσφαλμένα μέσα στα επόμενα πέντε χρόνια. Το πρόβλημα είναι ότι δεν γνωρίζουμε ποιά θα είναι αυτά τα μισά”. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο τα επιμέρους γνωστικά αντικείμενα επανεξετάζονται κάθε τόσο στα επιστημονικά περιοδικά. Τα άρθρα ανασκοπήσεως και οι μετα-αναλύσεις αποτελούν την προσπάθεια των ειδικών να διατηρήσουν ενημερωμένη την γνώση πάνω στο κάθε θέμα.

Η αναγνώριση του γεγονότος ότι η ιατρική γνώση είναι πεπερασμένη και γρήγορα αναθεωρείται, συμπληρώνεται ή ανατρέπεται αποτελεί ίσως μία από τις αιτίες της εισαγωγής του όρου “**evidence**” (=ενδείξεις, στοιχεία, μαρτυρίες) και του παραγώγου όρου “**evidence-based medicine**” (=ιατρική βασισμένη σε στοιχεία ή τεκμηριωμένη ιατρική), που την τελευταία δεκαετία καλλιεργείται συστηματικά στη Δυτική ιατρική⁵. Ουσιαστικά πρόκειται για σύνολο πληροφοριών για ένα συγκεκριμένο θέμα, που αποτελούν την “**τελευταία λέξη**” ή την **τρέχουσα άποψη** (state-of-the-art, current opinion) για τον χειρισμό μιας παθολογικής κατάστασης. Συχνά, για παθήσεις κοινές (π.χ. άσθμα, υπέρταση κτλ.) και για την αποφυγή άσκοπων πειραματισμών, τα στοιχεία οδηγούν σε σύνταξη **κατευθυντηρίων οδηγιών** (guidelines) ή **θέσεων ομοφωνίας** (consensus statements), που αποβλέπουν στο να προσφέρουν στους ασθενείς την καλύτερη δυνατή φροντίδα, με τους λιγότερους κινδύνους και με το μικρότερο κόστος (κάτι όχι ασήμαντο). Υπό την έννοια αυτή τα “τεκμήρια” μπορούν να θεωρηθούν ως ιατρική “γνώση”.

3. ΣΟΦΙΑ

Πρόκειται για την κριτική αξιολόγηση της γνώσης (συχνά από περισσότερα του ενός πεδία) και την

ικανότητα επιλογής και εφαρμογής της με κριτήρια όχι μόνο επιστημονικά, αλλά και δεοντολογικά, ηθικά, κοινωνικά και οικονομικά. Η σοφία ξεφεύγει από τα όρια της στενής επιστήμης και περιλαμβάνει την προσωπική εμπειρία, την κρίση και τη διάκριση, ακόμη και το συναίσθημα και το κλινικό ένστικτο. Υπό την έννοια αυτή, η σοφία μπορεί να εκφραστεί και με τον συνώνυμο όρο **σύνεση**.

Ξαναγυρίζοντας στην ‘τεκμηριωμένη ιατρική’ που αναφέραμε παραπάνω, χρειάζεται σοφία για να διακρίνει κανείς πού πρέπει να ακολουθήσει την τρέχουσα πρακτική και πού πρέπει να διαφοροποιήσει την προσέγγισή του για να εξυπηρετήσει καλύτερα τον άρρωστο. Για παράδειγμα, ξέρουμε ότι γενικά η χημειοθεραπεία έχει θετικά αποτελέσματα στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος. Χρειάζεται όμως ιατρική σοφία (= γνώση + εμπειρία + κρίση) για να επιλέξει κανείς τους ασθενείς εκείνους, για τους οποίους τα οφέλη της χημειοθεραπείας θα είναι περισσότερα από τις παρενέργειές της. Αν η γνώση αποτελεί σύνθεση πληροφοριών, η σοφία αποτελεί την εφαρμογή της γνώσης κατά περίπτωση, με διάκριση, ενδιαφέρον και αγάπη για τον άρρωστο.

Μπορεί να χαθεί η γνώση μπροστά στην πληροφόρηση; Φαίνεται πως το φαινόμενο αυτό δεν είναι σπάνιο, και ίσως γίνει πολύ συχνότερο στο άμεσο μέλλον. Η υπερανάπτυξη της πληροφορίας στην εποχή μας και η ευρεία διασπορά της με τη βοήθεια της ψηφιακής τεχνολογίας, “έχει μεγεθύνει το πρόβλημα της ανεπιθύμητης πληροφορίας, και έτσι οι κλινικοί γιατροί σήμερα βρίσκονται αντιμέτωποι με το παράδοξο να κατακλύζονται από πληροφορίες, αλλά να αδυνατούν να βρουν τη γνώση που χρειάζονται, όταν τη χρειάζονται”, κατά την συνοπτική διατύπωση του J. A. Muir Gray⁶. Ο ίδιος αναφέρει χαρακτηριστικά ότι “εκείνοι που παραπονούνται για την υπερφόρτωση με πληροφορίες είναι οι ίδιοι που επίσης παραπονούνται ότι ποτέ δεν είναι επαρκώς πληροφορημένοι”. Οι αντιθέσεις αυτές υπογραμμίζουν τη σύγχυση που υπάρχει ανάμεσα στην πληροφορία και την γνώση.

Η πληθώρα των πληροφοριών μπορεί να οδηγήσει σε έλλειμμα γνώσης όταν δεν υπάρχει ή δεν χρησιμοποιείται η συνθετική ικανότητα, αλλά και η σοφία στην επιλογή των πληροφοριών αυτών. Έτσι, η μεγάλη διάδοση του Διαδικτύου έχει δώσει στο ευρύ κοινό πρακτικά απεριορίστη πρόσβαση σε ιατρικές (και άλλες) πληροφορίες, συγχρό-

τως όμως αφαίρεσε σε μεγάλο βαθμό τις ασφαλιστικές δικλίδες της κριτικής από ειδικούς. Στην προσπάθεια διασφάλισης της εγκυρότητας της ιατρικής πληροφορίας στο χώρο του Διαδικτύου, δημιουργήθηκε ένας Κώδικας Συμπεριφοράς από το ίδρυμα Health on the Net Foundation⁷. Το δεύτερο άρθρο του Κώδικα προβλέπει ότι οι παρεχόμενες πληροφορίες πρέπει να χρησιμοποιούνται ως συμπλήρωμα και όχι ως υποκατάστατο της σχέσης του ασθενούς με τον ιατρό του.

Το παράδειγμα της ασπιρίνης που προαναφέραμε αποτελεί μια σπάνια περίπτωση όπου η πληροφορία πολύ γρήγορα μεταφράστηκε σε γνώση και ενσωματώθηκε στην ιατρική πρακτική. Ωστόσο δείχνει την τάση του κοινού να παρασύρεται από το εντυπωσιακό και να μην περιμένει την κριτική αξιολόγηση της πληροφορίας (ή και της γνώσης). Μια πρόσφατη έρευνα στις ΗΠΑ έδειξε ότι “η προβολή φαρμακευτικών προϊόντων στα μέσα ενημέρωσης μπορεί να περιλαμβάνει ανεπαρκείς ή ελλιπείς πληροφορίες για τα οφέλη, τους κινδύνους και το κόστος των φαρμάκων, καθώς και για τις οικονομικές διασυνδέσεις ανάμεσα στους ειδικούς ερευνητές και τις φαρμακευτικές βιομηχανίες”⁸. Είναι προφανές ότι τα δημοσιεύματα του τύπου, υπό την μορφή αυτή, δεν αποτελούν γνώση, και μπορεί να οδηγήσουν σε παράλογες προσδοκίες και απαιτήσεις από τη μεριά του μη ιατρικού κοινού.

Δυστυχώς όμως και ο ιατρικός κόσμος δεν είναι άτρωτος από τέτοιου είδους επιδράσεις. Η τάση αυτή αξιοποιείται από τη φαρμακευτική βιομηχανία, που όχι σπάνια βασίζεται σε επιμέρους στοιχεία για να δικαιολογήσει κάθε καινούργιο (και συνήθως πιο ακριβό) προϊόν. Όπως γράφει χαρακτηριστικά ο P. Gotzsche, “είναι επικερδές να πείσεις τους κλινικούς γιατρούς ότι μικρές διαφορές ανάμεσα σε όμοια φάρμακα είναι σημαντικές”⁹. Είναι γνωστό ότι οι ερευνητικές μελέτες που βγάζουν θετικά αποτελέσματα κατά κανόνα δημοσιεύονται ευκολότερα από εκείνες που βγάζουν αρνητικά αποτελέσματα (publication bias)¹⁰, με αποτέλεσμα η ενημέρωση να είναι συχνά μονομερής. Το φαινόμενο αυτό φαίνεται ότι υπεισέρχεται και στις μετα-αναλύσεις: σε μια πρόσφατη μελέτη βρέθηκε να υπάρχει στις μισές περίπου μετα-αναλύσεις που εξετάστηκαν, αν και επηρέαζε το τελικό αποτέλεσμα σε λιγότερες από 10%¹¹. Χρειάζεται ευρύτερη γνώση και κριτική στάση απέναντι στο γυαλιστερό χαρτί για να βλέπει κανείς το δάσος, και όχι μόνο τα μεμονωμένα δέντρα που επιλεγμένα του παρουσιάζουν. Με κάθε προτεινόμενο νεοτερισμό δεν ση-

μαίνει ότι πρέπει να αλλάξουμε αμέσως την παραδοσιακή μας πρακτική. Αυτό θα γίνεται με περισκεψη, και για συγκεκριμένους λόγους. Ένας κλινικός μου δάσκαλος, ο W. C. Walker, έλεγε με κάποιο καμάρι καθώς πλησίαζε στη συνταξιοδότησή του: “Στα 26 χρόνια που υπηρετήσα ως διευθυντής πολλά φάρμακα εμφανίστηκαν στο ιατρικό στερέωμα και εξαφανίστηκαν χωρίς να τα έχω χρησιμοποιήσει ποτέ μου”.

Μπορεί να χαθεί η σοφία μπροστά στη γνώση; Δυστυχώς ναι. Πότε; Όταν στην προοπτική του επιστήμονα η “μελέτη” ή η “εργασία” του ανεβαίνει ψηλότερα από τον άνθρωπο που υποτίθεται ότι πρέπει να διακονήσει. Όταν ο άνθρωπος γίνεται “υλικό” για την “μέθοδο” που θα μας εξασφαλίσει την επόμενη ανακοίνωση σε συνέδριο, τη διατριβή ή κάποιο βραβείο. Όταν, σε πιο ακραίες μορφές, η επιστήμη δέχεται να υποταγεί σε άλλους σκοπούς, κάθε άλλο παρά σοφούς και συνετούς (οι διαβόητοι “γιατροί” των στρατοπέδων συγκέντρωσης του Γ’ Ράιχ είναι το πασίγνωστο παράδειγμα). Όταν λησμονείται η ρήση του Σωκράτη ότι “Πάσα επιστήμη χωριζομένη δικαιοσύνης και της άλλης αρετής πανουργία τις και ου σοφία φαίνεται” (Πλάτωνος Μενέξενος).

Οπωσδήποτε συμβάλλει στην απώλεια της σοφίας και η μονόπλευρη εκπαίδευση, που περίπου υπαγορεύει ότι οι γιατροί πρέπει να μαθαίνουν μόνο ιατρική και οι φυσικοί μόνο φυσική. Η ενασχόληση με τις ανθρωπιστικές επιστήμες, τη λογοτεχνία, τη φιλοσοφία, τη θεολογία και την ηθική επαφίεται στην προαίρεση του καθενός. Με δεδομένες τις απαιτήσεις της επιστήμης (ιδίως της ιατρικής) για συνεχή εκπαίδευση και τη δίψα για βιοπορισμό ή και πλουτισμό, δύσκολα αφιερώνει κανείς χρόνο σ’ όλα αυτά τα “δευτερεύοντα” ζητήματα. Το αποτέλεσμα είναι η ασύμμετρη ανάπτυξη της ειδικής γνώσης χωρίς ανάλογη ανάπτυξη της γενικής παιδείας και της κριτικής σκέψης.

Οι πληροφορίες που καθημερινά βομβαρδίζουν τους γιατρούς θα αυξάνονται συνεχώς, και φυσικά δεν θα μπορούμε να τις αγνοούμε. Ωστόσο, όπως είπαμε παραπάνω, θα πρέπει να θεωρούνται ως γράμματα του αλφαβήτου ή στην καλύτερη περίπτωση ως λέξεις, που σκοπό έχουν να πλουτίσουν το επιστημονικό λεξιλόγιο. Ένας από τους στόχους της ιατρικής εκπαίδευσης θα πρέπει να είναι να διδάσκει τους γιατρούς πώς να επιλέγουν μέσα από

το απέραντο πλήθος τις ουσιαστικές εκείνες πληροφορίες που θα συμπληρώνουν ή θα ανανεώνουν την υπάρχουσα γνώση. Στον κάθε γιατρό απομένει να συνθέσει το κείμενο της γνώσης και να μάθει να το διαβάσει και να το εφαρμόζει στην πράξη με διάκριση και σύνεση. Αυτό απαιτεί χρόνο και προσπάθεια, που όμως τελικά δεν μπορεί παρά να οδηγήσει σε περισσότερη σοφία.

ABSTRACT

Papagiannis A. Information, knowledge and wisdom in medical education and practice. *Hell Jatr*, 2001, 67: 95-98.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Eliot T.S.* Choruses from ‘The Rock’. In: Selected Poems. London: Faber & Faber, 1954.
2. *Γαρδίκας ΚΔ.* Ειδική Νοσολογία. 4η έκδοση, Αθήνα: Παρισιάνος, 1984.
3. *The Steering Committee of the Physicians’ Health Study Research Group.* Preliminary report: findings from the aspirin component of the ongoing Physicians’ Health Study. *N Engl J Med* 1988, 318: 262-4.
4. *Relman AS.* Reporting the aspirin study: the Journal and the media. *N Engl J Med* 1988, 318: 918-20.
5. *Σύκας Ν.* Εισαγωγή στην Τεκμηριωμένη Ιατρική (Evidence Based Medicine). *Ιατρικά Θέματα* 2000 (20): 30-34.
6. *Gray JAM.* Where’s the chief knowledge officer? *BMJ* 1998, 317: 832.
7. *HON Code of Conduct.* Στην ιστοσελίδα: www.hon.ch.
8. *Moynihan R, Bero L, Ross-Degnan D, et al.* Coverage by the news media of the benefits and risks of medications. *N Engl J Med* 2000, 342: 1645-50.
9. *Gotzsche PC.* Why we need a broad perspective on meta-analysis. *BMJ* 2000, 321: 585-6.
10. *Stern JM, Simes RJ.* Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997, 315: 640-5.
11. *Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR.* Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *BMJ* 2000, 320: 1574-7.

Αλληλογραφία:

Α. Παπαγιάννης
Πατρ. Γρηγορίου Ε’ 42
542 49 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

A. Papagiannis
42, Patr. Gregoriou E’ Str.
GR 54 249 Thessaloniki
Greece