

ΑΣΚΛΗΠΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2018

Τόμος 06, Τεύχος 2

ΠΕΡΙΟΔΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ ΤΟΥ Γ. Ν. "ΑΣΚΛΗΠΕΙΟΝ ΒΟΥΛΑΣ"

- Κλινικά Σημαντικά Αντιερυθροκυτταρικά Αντισώματα σε Ασθενείς που Πρόκειται να Μεταγισθούν σε ένα Γενικό Νοσοκομείο
- Η Χρήση των Διφωσφονικών στην Παιδική Ηλικία
- Αυτοκτονία στην Εφηβεία: Παρουσίαση Περιστατικών - Σύνομη Βιβλιογραφική Ανασκόπηση
- Ετερόπλευρη Πτώση Άκρου Ποδός
- Οξεία Εμφάνιση Οροαρνητικής Αυτοάνοσης Ηπατίτιδας. Μια Ενδιαφέρουσα Περίπτωση
- Ο Ρόλος των Αναστολέων της 5α Ρεδοκτάσης στην Πρόληψη του Καρκίνου του Προστάτη
- Αξιολόγηση Ειδικών Αντισωμάτων Έναντι Παρβοϊού Β19 σε Ασθενείς με Υποψία Λοίμωξης
- Χειρουργική Αντιμετώπιση Αιμορροΐδων: Milligan - Morgan VS HAL-RAR
- Λανθάνων Αυτοάνοσος Σακχαρώδης Διαβήτης των Ενηλίκων LADA. Βραχεία Ανασκόπηση



ISSN 1109-3587

ANNALS OF ASKLEPION VOULA'S HOSPITAL

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ

Επιστημονικό Συμβούλιο Γενικού Νοσοκομείου
«Ασκληπιείον Βούλας»

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ**Πρόεδρος:**

Μ. Διγαλάκης

Αναπλ. Πρόεδρος:

Φ. Ζερβού Βάλβη

Τακτικά μέλη:

Γ. Μακρυγιαννάκης

Α. Παστρούδης

Ε. Χαμόδρακα

Σ. Γκίνη

Π. Ν. Πεντάζος

Ε. Ασημακοπούλου

Α. Πανά

Π. Σπηλιωτακοπούλου

Αναπληρωματικά μέλη:

Θ. Λούφα

Κ. Ρούμπης

Ν. Τζανάκης

Κ. Κώσης

Ε. Παυλάκη

Ε. Σχορτσιανίτη

Γ. Χαραλαμπόδης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**Διευθυντής Σύνταξης:**

Φ. Ζερβού Βάλβη

Αναπλ. Διευθυντής Σύνταξης:

Θ. Λούφα

Μέλη:

Σ. Γκίνη

Αικ. Δημητρίου

Η. Κάσσο

Μ. Κουράκος

Α. Κουτσίκου

Κ. Κώσης

Α. Μπαλανίκα

Κ. Μπιλίρη

Α. Νομικός

Ε. Παπαγεωργίου

Ε. Παυλάκη

Λ. Πουλημένος

Ι. Ραφτάκης

Ν. Ρούσσο

Ε. Σεραφετινίδης

Ε. Σταυρουλάκη

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΤΥΠΩΣΗΣ

Μυτιληναίος ΑΕ

Παπαστράτου 73Α & Ψαρρών, 18546 Πειραιάς

Τηλ.: 210 42 12 555, e-mail: info@mytilinaios.com

Το περιοδικό εκδίδεται δις ετησίως.

ΕΔΡΑ ΕΚΔΟΣΗΣ Βασ. Παύλου 1, Βούλα ΤΚ 16673

Τηλ. & Fax: 213 216 3760 e-mail: scientific@asklepiefio.gr

Διανέμεται δωρεάν

PROPRIETOR - PUBLISHER:

Scientific Committee of the General Hospital
"Asklepieion Voula's"

SCIENTIFIC COMMITTEE**President:**

M. Digalakis

Ass. President:

F. Zervou Valvi

Members:

G. Makrygiannakis

A. Pastroudis

E. Chamodraka

S. Gini

P. N. Pentazos

E. Asimakopoulou

A. Pana

P. Spiliotakopoulou

Ass. Members:

Th. Loufa

K. Roubis

N. Tzanakis

K. Kotsis

E. Pavlaki

E. Schortsianiti

G. Charalampoudis

EDITORIAL BOARD:**Editor-in-chief:**

F. Zervou Valvi

Ass. Editor-in-chief:

Th. Loufa

Members:

S. Gini

A. Dimitriou

I. Kassos

M. Kourakos

A. Koutsikou

K. Kotsis

A. Balanika

K. Biliri

A. Nomikos

E. Papageorgiou

E. Pavlaki

L. Poulimenos

I. Raftakis

N. Roussos

E. Serafetinidis

E. Stavroulaki

PRODUCTION - PROMOTION:

Mytilinaios SA

73A, Papastratou & Psarron str., 18546 Piraeus Greece

Tel.: +30 210 42 12 555, e-mail: info@mytilinaios.com

The journal is published biannually.

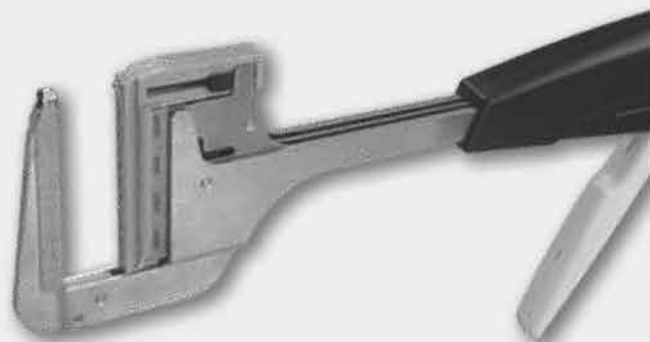
ADDRESS 1 Vas. Pavlou str., Voula, 16673

Phone & Fax: 213 216 3760, e-mail: scientific@asklepiefio.gr

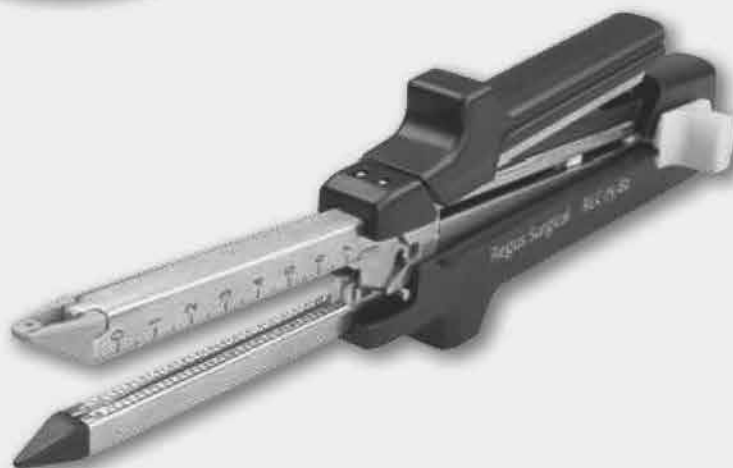
Free of charge

Περιεχόμενα

Οδηγίες για τους Συγγραφείς	6
Σημείωμα Σύνταξης	8
Κλινικά Σημαντικά Αντιερυθροκυτταρικά Αντισώματα σε Ασθενείς που Πρόκειται να Μεταγγισθούν σε ένα Γενικό Νοσοκομείο <i>Ζαφειρούλα Αλεξανδροπούλου, Ελισσάβετ Σπανούδη, Βασιλική Λαβούτα</i>	9
Η Χρήση των Διφωσφονικών στην Παιδική Ηλικία <i>Αγγελική Γιαννοπούλου, Νεκτάριος Κορρές, Φλώρα Ζερβού-Βάλβη</i>	12
Αυτοκτονία στην εφηβεία: Παρουσίαση περιστατικών - Σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση <i>Ευφροσύνη Τσεκούρα, Ευαγγελία Σμπαρούνη</i>	18
Ετερόπλευρη Πτώση Άκρου Ποδός <i>Ελένη Αγαπίου, Ευστράτιος - Στυλιανός Πυργελής, Ιωάννης Σιούτης, Νικόλαος Ρούσσος</i>	22
Οξεία Εμφάνιση Οροαρνητικής Αυτοάνοσης Ηπατίτιδας. Μια Ενδιαφέρουσα Περίπτωση <i>Αθανάσιος Κοντός, Θεόδωρος Κατσίκας, Αικατερίνη Σερέτη, Αδαμαντία - Ζήση Σερμπετζόγλου, Στυλιανή Ηρακλειανού</i>	32
Ο Ρόλος των Αναστολέων της 5α Ρεδοукτάσης στην Πρόληψη του Καρκίνου του Προστάτη <i>Κωνσταντίνος Σταματίου, Κωνσταντίνος Ζιούτος</i>	34
Αξιολόγηση Ειδικών Αντισωμάτων Έναντι Παρβοϊού Β19 σε Ασθενείς με Υποψία Λοίμωξης <i>Αγγελική Γεωργάκη, Χριστίνα Λούκα, Βαΐα Παπαδούλη, Φωτεινή Μητροπούλου, Νεκταρία Ρεκλεΐτη, Ιωάννης Δανιήλ, Βασιλική Μαμάλη, Ολυμπία Ζαρκωτού, Καίτη Θέμελη-Διγαλάκη</i>	39
Χειρουργική Αντιμετώπιση Αιμορροΐδων: Milligan-Morgan VS HAL-RAR. <i>Χρήστος Ιωαννίδης, Γεώργιος Καπογιαννάντος, Κωνσταντίνος Πολυχρονόπουλος, Ιωάννα Γώγουλου, Δημήτριος Μαργαρίτης, Ρομίνα Αλεβίζου, Φίλιππος Μπέκος, Νικόλαος Καραχοτζίτης, Μιχαήλ Διγαλάκης</i>	43
Λανθάνων Αυτοάνοσος Σακχαρώδης Διαβήτης των Ενηλίκων LADA. Βραχεία Ανασκόπηση. <i>Θεοδώρα Β. Λούφα, Αγγελική Γιαννοπούλου - Μιχαλοπούλου, Νατάσα - Ελένη Λουτσίδα</i>	46



- Highest Quality Standards
- Conform European Regulations
- Direct and Professional Contact
- Customer Oriented



Οδηγίες για τους Συγγραφείς

Τα ΑΣΚΛΗΠΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ είναι έκδοση του Επιστημονικού Συμβουλίου του Γενικού Νοσοκομείου «Ασκληπείον Βούλας»
Σκοπός του είναι η ενημέρωση και η ανάδειξη του πραγματοποιούμενου επιστημονικού έργου.

Κατηγορίες κειμένων

Το περιοδικό δημοσιεύει κείμενα τα οποία αναφέρονται σε θέματα Επιστημών Υγείας των ακόλουθων κατηγοριών:

1. Άρθρα Σύνταξης: Σύντομα άρθρα ανασκόπησης και σχολιασμού επίκαιρων θεμάτων Υγείας, τα οποία γράφονται με προτροπή της Συντακτικής Επιτροπής. Όταν εκφράζουν συλλογικά την σύνταξη του περιοδικού είναι ανυπόγραφα, άλλως υπογράφονται από τους συγγραφείς.
2. Κύρια άρθρα. Πρόκειται για επίκαιρα θέματα που γράφονται με προτροπή της Συντακτικής Επιτροπής από επιστήμονα υγείας με ειδικές γνώσεις.
3. Θεματικές ενότητες
4. Ανασκοπήσεις
5. Ερευνητικές εργασίες
6. Πρακτικά θέματα
7. Παρουσιάσεις δραστηριοτήτων Τμημάτων του Νοσοκομείου
8. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις
9. Βραχείες δημοσιεύσεις που έχουν έκταση μέχρι 2.000-2.500 λέξεις. Αυτές θα δημοσιεύονται σύντομα και μετά από αξιολόγηση της Συντακτικής Επιτροπής.
10. Επαγγελματικά θέματα
11. Εκπαιδευτικά θέματα (Στρογγυλά Τραπέζια, Σεμινάρια, Ημερίδες, Διαλέξεις)
12. Γενικά θέματα
13. Βιβλιοπαρουσιάσεις
14. Περίληψεις άρθρων επιστημόνων υγείας που έχουν δημοσιευθεί πρόσφατα σε επιστημονικά έντυπα του εξωτερικού.
15. Επιστολές προς τη Συντακτική Επιτροπή, οι οποίες αφορούν σε α) κρίσεις για το περιοδικό, β) κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, γ) κριτικές βιβλίων κ.ά. Οι επιστολές δημοσιεύονται μετά από έγκριση της Συντακτικής Επιτροπής.

Έκταση άρθρων

Τα κύρια άρθρα και οι θεματικές ενότητες είναι τα άρθρα της μεγαλύτερης έκτασης και πρέπει να έχουν έκταση μέχρι 10.000 λέξεις και 100 βιβλιογραφικές παραπομπές, οι ανασκοπήσεις πρέπει να έχουν έκταση μέχρι 8.000 λέξεις και 80 βιβλιογραφικές παραπομπές, οι ερευνητικές εργασίες μέχρι 6.000 λέξεις και 60 παραπομπές, τα πρακτικά θέματα μέχρι 3.500 λέξεις και 40 παραπομπές, οι δε επιστολές προς τη Συντακτική Επιτροπή είναι τα μικρότερα και πρέπει να έχουν έκταση μέχρι 400 λέξεις. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα για τη δημοσίευση άρθρου μεγαλύτερης έκτασης.

Προδιαγραφές κειμένων

1. Τα κείμενα υποβάλλονται για δημοσίευση αποκλειστικά ηλεκτρονικά στον Διευθυντή Σύνταξης στην ηλεκτρονική διεύθυνση scientific@asklepierio.gr
2. Πρέπει να είναι γραμμένα στη νεοελληνική δημοτική γλώσσα, με μονοτονικό σύστημα ή στην αγγλική. Ο διορθωτής του περιοδικού έχει το δικαίωμα να τροποποιεί γλωσσικά το κείμενο, χωρίς όμως να αλλοιώνει το ύφος του συγγραφέα.
3. Τα κείμενα πρέπει να είναι πληκτρολογημένα σε πρόγραμμα Word 1997-2003, με χαρακτήρες 12 στιγμών. Επίσης να είναι μορφοποιημένα σε διπλό διάστημα, με γραμματοσειρές Arial ή Times New Roman.
4. Όλες οι κατηγορίες των εργασιών πρέπει να περιλαμβάνουν τις εξής ενότητες: i) Σελίδα τίτλου, ii) περίληψη στην ελληνική και λέξεις - κλειδιά, iii) κείμενο της εργασίας, iv) περίληψη στην αγγλική και λέξεις-κλειδιά στην αγγλική, v) βιβλιογραφικές παραπομπές, vi) λεζάντες, vii) πίνακες και viii) εικόνες. Κάθε ενότητα αρχίζει με ξεχωριστή σελίδα. Η αρίθμηση όλων των σελίδων ακολουθεί την προαναφερόμενη σειρά των ενότητων.
Σελίδα τίτλου Περιλαμβάνει: α) τον τίτλο της εργασίας, β) το ονοματεπώνυμο και τον τίτλο του συγγραφέα ή των συγγραφέων, γ) το ίδρυμα προέλευσης της εργασίας, δ) το συνέδριο στο οποίο έχει ενδεχομένως ανακοινωθεί η εργασία, ε) το όνομα, την διεύθυνση, το τηλέφωνο και το e-mail του συγγραφέα με τον οποίο θα γίνεται η αλληλογραφία, στ) την κατηγορία της εργασίας, ζ) την πηγή χρηματοδότησης της έρευνας, εάν υπάρχει.

Ελληνική περίληψη Περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, το κείμενο της περίληψης και 3-5 λέξεις-κλειδιά. Η περίληψη πρέπει να έχει έκταση περίπου 200 λέξεων. Στις ερευνητικές

εργασίες, η περίληψη περιλαμβάνει τον σκοπό, το υλικό και την μέθοδο, τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα. Στις ανασκοπήσεις περιλαμβάνει στοιχεία από όλα τα κεφάλαια της ανασκόπησης καθώς και τα συμπεράσματα. Στο τέλος αυτής της σελίδας γράφονται οι λέξεις-κλειδιά, οι οποίες είναι μεμονωμένοι όροι ή μικρές φράσεις που αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους λεξικογράφησης και αναφέρονται στο Index Medicus και Dental Index.

Κείμενο Οι ανασκοπήσεις πρέπει να περιλαμβάνουν εισαγωγή για το θέμα, όλες τις σύγχρονες βιβλιογραφικά τεκμηριωμένες απόψεις, κριτική ανάλυση των απόψεων αυτών και τα συμπεράσματα. Οι ερευνητικές εργασίες πρέπει να αποτελούνται από τα κεφάλαια: Εισαγωγή, Υλικό και Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συζήτηση και Συμπεράσματα. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις πρέπει να αποτελούνται από σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, εκτενή παρουσίαση της περίπτωσης και συζήτηση. Στις υπόλοιπες κατηγορίες των άρθρων το κείμενο διαμορφώνεται ανάλογα με τις απαιτήσεις του θέματος.

Βιβλιογραφικές παραπομπές Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο, στους πίνακες και στις λεζάντες των εικόνων προσδιορίζονται με αραβικούς αριθμούς ως εκθέτη. Η αρίθμηση των βιβλιογραφικών παραπομπών γίνεται κατ' αύξοντα αριθμό με την σειρά που αυτές εμφανίζονται στο κείμενο. Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές που αναφέρονται στο κείμενο, αναγράφονται στον βιβλιογραφικό κατάλογο, ο οποίος αρχίζει σε ξεχωριστή σελίδα μετά το κείμενο. Οι συντμήσεις των τίτλων περιοδικών πρέπει να γράφονται σύμφωνα με το Index Medicus και Dental Index. Για τις συντμήσεις των ελληνικών περιοδικών οι συγγραφείς πρέπει να συμβουλευθούν τον σχετικό κατάλογο του ΙΑΤΡΟΤΕΚ.

Παραδείγματα γραφής των βιβλιογραφικών παραπομπών: Περιοδικό: Αναφέρονται με την σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων των συγγραφέων μέχρι έξη (όταν είναι περισσότεροι ακολουθεί η ένδειξη «et al» προκειμένου για ξενόγλωσσα άρθρα ή «και συν.» προκειμένου για ελληνικά άρθρα), ο τίτλος της εργασίας, η συντομογραφία του περιοδικού, το έτος, ο τόμος, το τεύχος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης. Π.χ. Graziani F, Vescovi P, Campisi G, Favia G, Gabriele M, Gaeta GM et al: Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. J Oral Maxillofac Surg 2012; 70(11): 2501-7.

Σημειωτέον ότι η συντομογραφία του περιοδικού Ασκληπιακά Χρονικά είναι Ασκληπ Χρον και η αγγλική του συντομογράφηση Annals Asklep Hosp (από το Annals of Asklepieion Hospital). Βιβλίο, εγχειρίδιο, μονογραφία: Αναφέρονται με την σειρά τα επώνυμα και αρχικά των ονομάτων των συγγραφέων, ο τίτλος του βιβλίου, ο αριθμός έκδοσης, η πόλη έκδοσης, ο εκδότης, το έτος, άνω - κάτω τελεία και η σελίδα. Π.χ. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL: Dental Management. 5th ed. St. Louis. Mosby. 1997: 274. Αν η βιβλιογραφική παραπομπή αποτελεί κεφάλαιο ενός βιβλίου που έχει γραφεί από άλλο συγγραφέα, η αναφορά γίνεται ως εξής: Mitchell PF: Pain Management in the Hospital. In: Zambito RF, Black

HA, Tesch LB, eds. Hospital Dentistry Practice and Education. St. Louis. Mosby. 1997: 223-242. Πρακτικά Συνεδρίου: Αναφέρονται με την σειρά τα επώνυμα και αρχικά των ονομάτων των συγγραφέων, ο τίτλος της εργασίας, ο τίτλος του συνεδρίου, έτος έκδοσης των πρακτικών, σελίδες, οργανωτής, τόπος. Π.χ. Welbury R: The role of the dental team in child protection. Τόμος Πρακτικών 27ου Πανελληνίου Οδοντιατρικού Συνεδρίου, 2007, σελ. 49, Ελληνική Οδοντιατρική Ομοσπονδία, Αθήνα. Ιστοσελίδες: <http://www.dentalcare.com/soap/intermed/conhea.htm>, όπως αυτό εμφανίζεται την (ημερομηνία αναζήτησης).

Αγγλική περίληψη Περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, τα ονοματεπώνυμα των συγγραφέων, το κείμενο της περίληψης και 3-5 λέξεις-κλειδιά. Η έκταση των περιλήψεων θα πρέπει να κυμαίνεται από 300 έως 350 λέξεις. Κατά τα άλλα ισχύουν τα αναφερόμενα στην ελληνική περίληψη.

Πίνακες Δακτυλογραφούνται σε χωριστή σελίδα που περιλαμβάνει και τη λεζάντα. Αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς που αναφέρονται στο κείμενο. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών και οι τυχόν απαιτούμενες διευκρινίσεις, αναγράφονται στο τέλος του πίνακα.

Εικόνες Τα σχήματα, τα διαγράμματα και οι φωτογραφίες πρέπει να μην εμπεριέχονται στη ροή του κειμένου της εργασίας αλλά να κατατίθενται ηλεκτρονικά σε μορφή αρχείων JPG το καθένα αποθηκευμένο ξεχωριστά. Οι λεζάντες των εικόνων γράφονται σε ξεχωριστή σελίδα με τον αύξοντα αριθμό τους και υποβάλλονται επίσης ηλεκτρονικά. Επισημαίνεται ότι εάν στις εικόνες εμφανίζεται το πρόσωπο του ασθενούς, η Συντακτική Επιτροπή κατά τη δημοσίευση θα καλύπτει τους οφθαλμούς με μαύρη ταινία για λόγους σεβασμού των προσωπικών δεδομένων.

Κρίση εργασίας

Η κρίση των εργασιών γίνεται από δύο κριτές που επιλέγονται από την Συντακτική Επιτροπή. Η Συντακτική Επιτροπή έχει το δικαίωμα να προτείνει τροποποιήσεις ή να απορρίπτει τα άρθρα που δεν ακολουθούν τις ανωτέρω οδηγίες.

Ειδικές επισημάνσεις

Για την παραλαβή κάθε επιστημονικής εργασίας για δημοσίευση, επισυνάπτεται υποχρεωτικά ενυπόγραφη διαβεβαίωση των συγγραφέων ότι η εργασία δεν έχει κατατεθεί σε άλλο επιστημονικό περιοδικό, ότι δεν περιέχει αυτούσιες προτάσεις από άλλες επιστημονικές δημοσιεύσεις (εκτός από ορισμούς, νόμους, διατάξεις και κανόνες) καθώς και ότι στο φωτογραφικό υλικό αναφέρεται σαφώς η πηγή. Τα δημοσιευμένα άρθρα, των εικόνων συμπεριλαμβανομένων, αποτελούν ιδιοκτησία του περιοδικού. Προκειμένου να αναδημοσιευθούν απαιτείται η άδεια της Συντακτικής Επιτροπής και του συγγραφέα.

Τα δημοσιευμένα άρθρα των Ασκληπιακών Χρονικών εκφράζουν τις απόψεις των συγγραφέων και όχι αναγκαστικά του Επιστημονικού Συμβουλίου ή/και της Συντακτικής Επιτροπής.

Σημείωμα Σύνταξης

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Με ιδιαίτερη χαρά ο Πρόεδρος του Επιστημονικού Συμβουλίου και η Διευθύντρια Σύνταξης του περιοδικού «Ασκληπειακά Χρονικά» παραδίδουμε και το 2ο Τεύχος του 6ου Τόμου, πλούσιο σε ύλη.

Με ικανοποίηση δεχθήκαμε και τρία άρθρα συναδέλφων από το Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο» και ένα το οποίο εκπονήθηκε σε συνεργασία με συνάδελφο του ΚΑΤ, που μας εδραιώνουν την πεποίθηση ότι το περιοδικό μας βαθμιαία θα έχει περαιτέρω ευρεία απήχηση.

Από αυτή την θέση η υπογράφουσα Διευθύντρια Σύνταξης θα ήθελα να σας γνωστοποιήσω ότι λόγω της ανάληψης των καθηκόντων του Διευθυντή Ιατρικής Υπηρεσίας, από τον επόμενο τόμο θα συνδράμω την έκδοση των «Ασκληπειακών Χρονικών» από την θέση του Αναπληρωτή Διευθυντή Σύνταξης. Η Διεύθυνση Σύνταξης -με τις πολλές υποχρεώσεις αλλά και την ανάλογη ικανοποίηση- περνάει στην μέχρι τώρα Αναπληρώτρια Διευθύντρια Σύνταξης κ. Θεοδώρα Λούφα, έμπειρη και εργατική συνάδελφο που έχει αποδείξει έμπρακτα την αγάπη της για το περιοδικό. Η κ. Λούφα θα πλαισιώνεται από νέο δυναμικό Συντακτικής Επιτροπής.

Το Νοσοκομείο μας είναι άξιο και ικανό να έχει το δικό του επιστημονικό βήμα μέσα από την συνεχιζόμενη έκδοση του περιοδικού και σε αυτό όλοι πρέπει να συμβάλλουμε. Η γνώση και η δημιουργία είναι καθοριστικά για το προφίλ του Νοσοκομείου.

Με την πεποίθηση ότι η κοινή μας προσπάθεια θα ενδυναμώνεται, σας χαιρετούμε.

Ο Πρόεδρος του Επιστημονικού Συμβουλίου
Δρ Μιχαήλ Διγαλάκης

Η Διευθύντρια Σύνταξης και Δ.Ι.Υ.
Δρ Φλώρα Ζερβού-Βάλβη



Κλινικά Σημαντικά Αντιερυθροκυτταρικά Αντισώματα σε Ασθενείς που Πρόκειται να Μεταγγισθούν σε ένα Γενικό Νοσοκομείο

Ζαφειρούλα Αλεξανδροπούλου, Ελισσάβετ Σπανούδη, Βασιλική Λαβούτα
Τμήμα Αιμοδοσίας, Γενικό Νοσοκομείο «Ασκληπιείο Βούλας»

Clinical Significant Anti-red Blood Cells Antibodies in Patients
who Need to Receive Blood Transfusion in a General Hospital

Z. Alexandroupoulou, E. Spanoudi, V. Lavouta
Blood Bank Department of "Asklepieion Voula's" General Hospital

9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταγγισιοθεραπείας
Καβάλα 13-15 Μαΐου 2011

Κατηγορία εργασίας: Ερευνητική Εργασία

Αλληλογραφία: Ζαφειρούλα Αλεξανδροπούλου, Πωγωνίου 25 Παπάγου, 6972863574, e-mail: roulale2015@gmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Αυτή η αναδρομική μελέτη ανίχνευσης
αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων κάλυψε την
περίοδο 2010-2015**

**Από ένα σύνολο 21384 ασθενών, ανιχνεύθηκαν
αντισώματα σε 628 ασθενείς (2,94%)**

**Το ποσοστό ανίχνευσης αντισωμάτων κατά την
διάρκεια της πενταετίας συμφωνεί με τα δεδομένα
της διεθνούς βιβλιογραφίας σε αντίστοιχες μελέτες.**

**Κλινικά σημαντικά ΑΑ βρέθηκαν στο 72,34% (204)
των ασθενών της Ορθοπαιδικής και στο 53,23% (74)
της Παθολογικής.**

**Παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό
αλλοανοσοποίησης στους άνω των 60 ετών και**

**στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό στις
γυναίκες (52,46%) έναντι των ανδρών (30,23%)**

**Σε 518 ασθενείς (82,5%) ανιχνεύτηκε ένα
αλλοαντίσωμα, δυο ΑΑ σε 53 (8,44%) και τρία ή
περισσότερα σε 7 (1,11%).**

**Υπήρξε έντονη συσχέτιση μεταξύ του συνολικού
αριθμού των μεταγγίσεων και του αριθμού
των αντισωμάτων που βρέθηκαν. Η συχνότητα
ευαισθητοποίησης των ασθενών ως προς το Σύστημα
Rh και Kell βάζει το ερώτημα αν θα πρέπει να
επικρατήσει στην αιμοδοσία η μετάγγιση ερυθρών
συμβατών ως προς τον φαινότυπο Rh και Kell.**

**Λέξεις κλειδιά: Αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα,
αλλοανοσοποίηση, μετάγγιση αίματος.**

ABSTRACT

The present retrospective study of red cell antibodies identification covered the period from 2010 to 2015.

From a total number of 21384 patients, antibodies were detected in 628 patients (2,94%).

The antibody detection rate over the five-year period is consistent with the data of the international literature in corresponding studies.

Clinically significant AA were found in 72.34% (204) of the Orthopaedic Unit patients and in 53.23% (74) of the Pathology Unit patients.

A higher rate of alloimmunization was observed in patients over the age of 60 while the prevalent is

higher in women (52.46%) than in men (30.23%).

In 518 patients (82.5%) was detected one AA, in 53 were detected two AAs (8.44%) and three or more AAs were detected in 7 cases (1.11%).

There was a strong positive correlation between the total number of transfusions and the number of the antibodies detected. The patients' alloimmunization frequency for the Rh and Kell System raises the question of whether transfusion of Rh and Kell compatible phenotypes should prevail in the blood donation.

Key words: Anti-red blood cells antibodies; alloimmunization; blood transfusions

Σκοπός

Η εκτίμηση της συχνότητας των κλινικά σημαντικών αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων σε ασθενείς για τους οποίους ζητήθηκε μετάγγιση στο Νοσοκομείο μας.

Υλικά και μέθοδοι

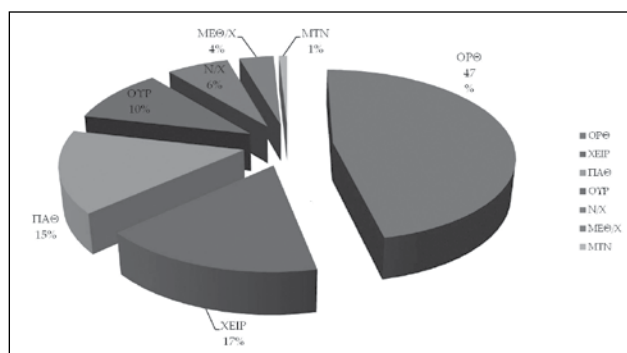
Ελέγχθηκαν για αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα (AA) 21.384 ασθενείς, 46% (9.775) άνδρες και 54% (11.609) γυναίκες, για τους οποίους ζητήθηκε μετάγγιση στο διάστημα 2010 έως 2015.

Από αυτούς το 46,7% (9.972) νοσηλεύτηκαν στην ορθοπαιδική κλινική, 16,7% (3.570) στην Χειρουργική, 15,3% (3.278) στην παθολογική, 10,34% (2.211) στην Ουρολογική, 6,54% (1.398) στην Νευροχειρουργική, 3,63% (776) στην ΜΕΘΧ και 0,84% (179) στην MTN (εικ.1).

Σε όλους τους ασθενείς έγινε ομάδα ABO, Rh φαινότυπος, Kell και έλεγχος παρουσίας AA (screening test) με τρία κύτταρα γνωστού αντιγονικού φαινοτύπου. Χρησιμοποιήθηκε ο πλήρως αυτοματοποιημένος Αναλυτής Αυτοαντιδράσεων της Ortho βασισμένος στην τεχνική συγκόλλησης σπληνών με μικροσφαιρίδια.

Αποτελέσματα

Αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα βρέθηκαν στο 2,94%



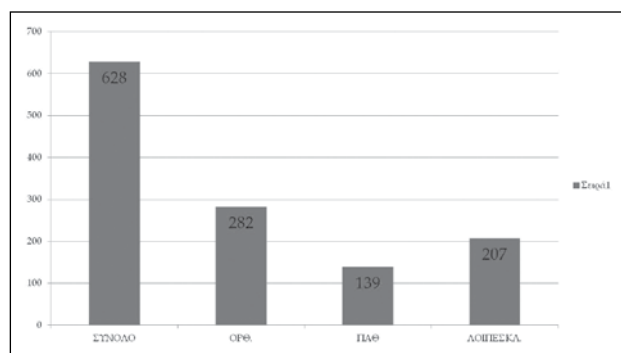
Εικόνα 1: Ποσοστό ασθενών ελεγχθέντων στις κλινικές

(628) του συνόλου των ασθενών. Από αυτούς 2,23% (218) ήταν άνδρες και 3,6% (410) γυναίκες. Από τους ασθενείς με αντίσωμα το 44,9% (282) προέρχονταν από την ορθοπαιδική κλινική, από την οποία προέρχεται και ο μεγαλύτερος αριθμός των ελεγχθέντων και το 22,13% (139) από την Παθολογική (εικ. 2).

Η συχνότητα αλλοανοσοποίησης στους ασθενείς της ορθοπαιδικής κλινικής ανέρχεται στο 2,83% και της Παθολογικής στο 4,24%. Αν και οι ασθενείς της ΜΕΘΧ αποτελούν μόλις το 3,63% του συνόλου των ασθενών για τους οποίους ζητήθηκε μετάγγιση, η συχνότητα αλλοανοσοποίησης ανήλθε στο 4,12%. Κλινικά σημαντικά AA βρέθηκαν στο 72,34% (204) των ασθενών της Ορθοπαιδικής και στο 53,23% (74) της Παθολογικής (εικ. 3,4).

Η ταυτοποίηση των αντισωμάτων έγινε με Panel ερυθρών 11 κυττάρων απλών και επεξεργασμένων με ένζυμο της ίδιας Εταιρείας. Σε σύνθετα περιστατικά χρησιμοποιήθηκαν επιπρόσθετες τεχνικές (προσρόφησης, έκλουσης).

Τα AA που ταυτοποιήθηκαν κατά σειρά συχνότητας ήταν: anti-Kell(155) 24,7%, anti-D(110) 17,52%, anti-E(69) 10,98%, anti-Jka(45) 7,16%, anti-M(41) 6,53%, anti-C(35) 5,57%, anti-c(29) 4,62%, anti-Lea(26) 4,14%, anti-Fya(13) 2,07%, anti-Leb(13) 2,07%, anti-Cw (10) 1,59%, anti-e(8) 1,27%, anti-Jkb(6) 0,95%, anti-Fyb(5) 0,79%, anti-Kpa(5) 0,79%, anti-S(4) 0,64%, anti-s (3) 0,48%, anti-N (3) 0,48%, και



Εικόνα 2: Αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα βρέθηκαν στο 2,94% (628) του συνόλου των ασθενών

anti-P1(1) 0,16%,37(5,9%) αντισώματα έμειναν αδιευκρίνιστα. Αυτοαντισώματα βρέθηκαν σε 17 ασθενείς (6 άνδρες, 11 γυναίκες) τα περισσότερα των οποίων ήταν anti-e ενώ ανιχνευτήκαν και 2 με ειδικότητα anti-f (εικ.5).

Στις γυναίκες εντοπίστηκαν συχνότερα τα anti-D (20,5% έναντι 11,92% των ανδρών), τα anti-c (6,09% έναντι 1,83% των ανδρών) και τα anti-Jka (8,04% έναντι 5,5% των ανδρών), ενώ στους άνδρες τα anti-E(15,13% έναντι 8,8% των γυναικών). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην συχνότητα αλλοανοσοποίησης μεταξύ ανδρών και γυναικών στα υπόλοιπα AA (εικ.6).

Παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό αλλοανοσοποίησης στους άνω των 60 ετών και στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό στις γυναίκες (52,46%) έναντι των ανδρών (30,23%) (εικ.7).

Ως προς τον αριθμό των AA ανά ασθενή, ανιχνεύτηκε ένα AA σε 518 ασθενείς (82,5%), δυο AA σε 53 (8,44%), τρία ή περισσότερα σε 7 (1,11%). Σε 10 (1,59%) βρέθηκε ψυκροσυγκολλητίνη. Σε 25 (41,7%) ασθενείς βρέθηκαν αντισώματα έναντι του Rh, σε 14 (23,3%) ταυτοποιήθηκαν AA έναντι Rh και έναντι άλλου αντιγόνου, σε 12 (20%) AA έναντι Rh και Kell, σε 5 (8,3%) AA έναντι Kell και άλλου αντιγόνου και σε 4 (6,7%) ταυτοποιήθηκαν άλλα AA.

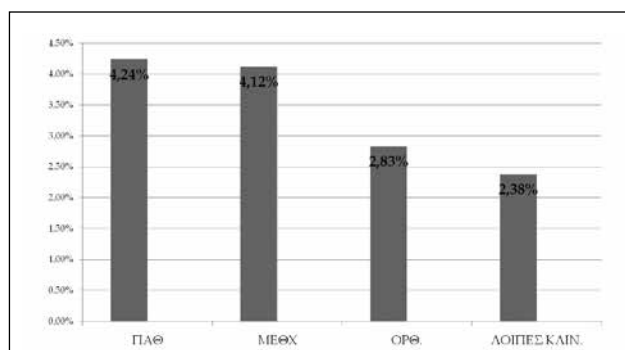
Στους ασθενείς που παρουσίασαν 2 ή περισσότερα AA το ένα AA το αφορούσε το σύστημα Rh ή Kell ή και τα δυο.

Σε κανένα ασθενή δεν αναφέρθηκε οξεία ή επιβραδυνόμενη αιμόλυση.

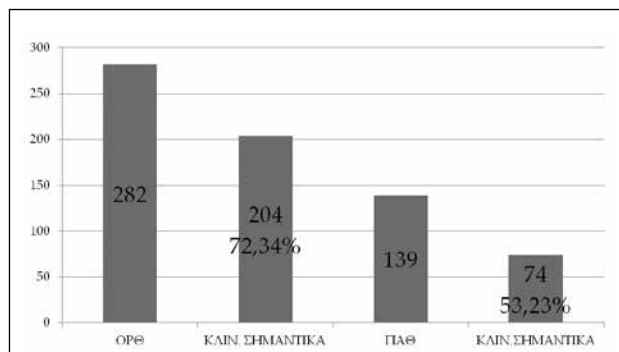
Το ποσοστό ανίχνευσης αντισωμάτων κατά την διάρκεια της πενταετίας συμφωνεί με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας σε αντίστοιχες μελέτες.

Συμπέρασμα

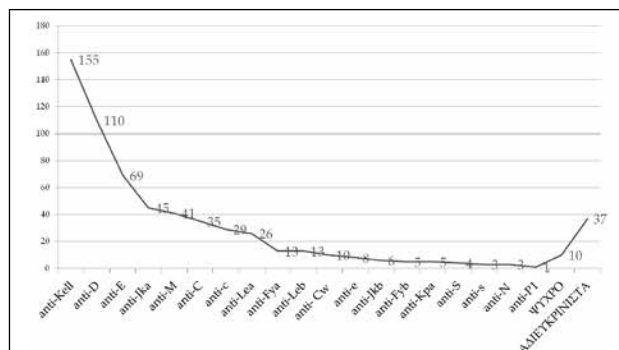
Η συχνότητα ευαισθητοποίησης των ασθενών ως προς το Σύστημα Rh και Kell, βάζει το ερώτημα αν θα πρέπει να επικρατήσει στην αιμοδοσία η μετάγγιση ερυθρών συμβατών ως προς τον φαινότυπο Rh και Kell. Η αναζήτηση αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων πριν τη διασταύρωση, και η εν συνεχεία μετάγγιση ερυθρών αρνητικών ως προς τα αντίστοιχα αντιγόνα οδηγεί στην πρόληψη ανεπιθύμητων αντιδράσεων όπως οι αιμολυτικές αντιδράσεις.



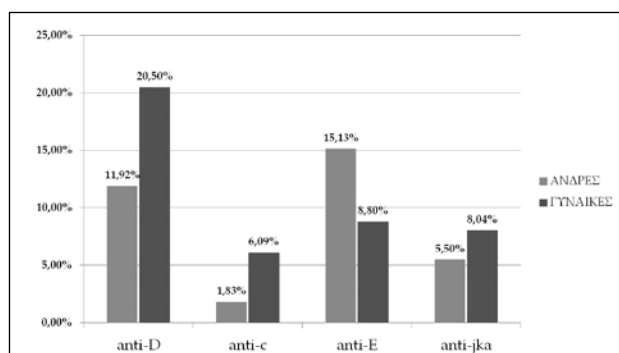
Εικόνα 3: Η συχνότητα αλλοανοσοποίησης στους ασθενείς της ορθοπεδικής κλινικής ανέρχεται στο 2,83% και της Παθολογικής στο 4,24% και ΜΕΘ στο 4,12%.



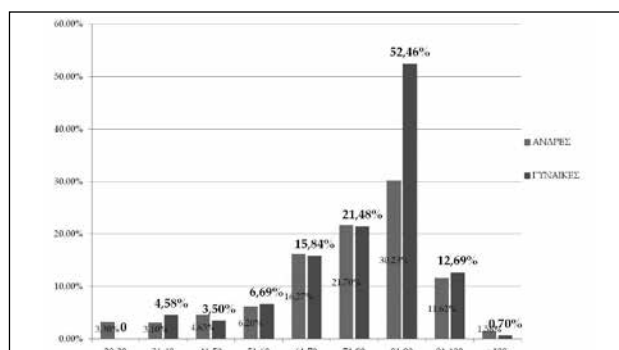
Εικόνα 4: Κλινικά σημαντικά AA βρέθηκαν στο 72,34% (204) των ασθενών της Ορθοπεδικής και στο 53,23% (74) της Παθολογικής



Εικόνα 5: Αυτοαντισώματα βρέθηκαν σε 17 ασθενείς (6 άνδρες, 11 γυναίκες) τα περισσότερα των οποίων ήταν anti-e ενώ ανιχνευτήκαν και 2 με ειδικότητα anti-f



Εικόνα 6: Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην συχνότητα αλλοανοσοποίησης μεταξύ ανδρών και γυναικών στα υπόλοιπα AA



Εικόνα 7: Παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό αλλοανοσοποίησης στους άνω των 60 ετών και στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό στις γυναίκες (52,46%) έναντι των ανδρών (30,23%)

Η χρήση των διφωσφονικών στην παιδική ηλικία

Αγγελική Γιαννοπούλου¹, Νεκτάριος Κορρές², Φλώρα Ζερβού-Βάλβη¹

¹Οδοντιατρικό Τμήμα - Ειδική Μονάδα ΑΜΕΑ, Γ.Ν. "Ασκληπιείο Βούλας"

²Α' Ορθοπαιδική Κλινική Γ.Ν.Α. "ΚΑΤ"

The Use of Bisphosphonates in children

A.Giannopoulou¹, N. Korres², F. Zervou-Valvi¹

¹Dental Department of "Asklepieion Voula's" General Hospital

²KAT First Department of Orthopaedics and Trauma

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση

Αλληλογραφία: Αγγελική Γιαννοπούλου, Οδοντιατρικό Τμήμα - Ειδική Μονάδα ΑΜΕΑ Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

Βούλας, Β. Παύλου 1, ΤΚ 16673, Βούλα, τηλ. 2132163320

e-mail: a.tsironi@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα διφωσφονικά άλατα είναι ενώσεις που στο μόριό τους φέρουν δύο φωσφορικές ομάδες. Πρόκειται για κατηγορία συνθετικών φαρμάκων που έχουν παρόμοια δομή με το φυσικό πυροφωσφορικό οξύ. Θεωρούνται ότι έχουν ισχυρή αντιοστεοκλαστική και αντιοστεοαπορροφητική δράση μέσω καταστολής των οστεοκλαστών.

Τα τελευταία χρόνια τα διφωσφονικά έχουν χρησιμοποιηθεί σε παιδιά για τη θεραπεία ενός αυξανόμενου αριθμού διαταραχών που σχετίζονται κυρίως με γενικευμένη ή εντοπισμένη οστεοπόρωση, γενετικές και επίκτητες μεταβολικές παθήσεις των οστών, ετεροτοπικές ασβεστοποιήσεις σε μαλακούς ιστούς και για υπερασβεσταιμία. Η χρήση διφωσφονικών σε παιδιατρικούς ασθενείς θεωρείται ασφαλής. Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψη ο κίνδυνος

πιθανών σοβαρών συνεπειών στην ενηλικίωση.

Δεν υπάρχουν σαφώς καθορισμένα κριτήρια για τη θεραπεία με διφωσφονικά σε παιδιατρικούς ασθενείς, επομένως είναι υποχρεωτική η ακριβής επιλογή των ασθενών που θα μπορούσαν να επωφεληθούν από τα διφωσφονικά. Απαιτείται έντονη αυστηρή παρακολούθηση των παιδιατρικών ασθενών που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με διφωσφονικά.

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να παράσχει μια περίληψη των σημερινών γνώσεων σχετικά με ορισμένες κύριες γενικές πτυχές της δομής, των μηχανισμών δράσης, της φαρμακοκινητικής των διφωσφονικών και να επικεντρωθεί στις τελευταίες εξελίξεις της θεραπείας με διφωσφονικά σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Λέξεις κλειδιά: διφωσφονικά, οστεοπόρωση, ατελής οστεογένεση, υπερασβεσταιμία, κορτικοστεροειδή

ABSTRACT

Bisphosphonates are synthetic analogues of pyrophosphate that inhibit bone resorption by their action on osteoclasts. In recent years, bisphosphonates have been used in children for treatment of a growing number of disorders associated primarily with generalized or localized osteoporosis, genetic and acquired metabolic bone diseases, heterotopic calcifications in soft tissues, and for hypercalcemia.

The use of bisphosphonates in pediatric patients has been proven safe; however, the risk of potential severe consequences into adulthood should be kept in mind. Well-defined criteria for bisphosphonates

treatment in pediatric patients are not specified, therefore an accurate selection of patients who could benefit from bisphosphonates is mandatory. A strict follow-up of pediatric patients receiving long-term bisphosphonate therapy is strongly recommended.

The purpose of this review is to provide a summary of current knowledge on some main general aspects of the structure, mechanisms of action, pharmacokinetics of bisphosphonates, and to focus on the latest advances of bisphosphonate treatment in pediatric patients.

Key words: bisphosphonates; osteoporosis; osteogenesis imperfecta; hypercalcaemia; corticosteroids.

Εισαγωγή

Τα διφωσφονικά εξαιτίας της μεγάλης ομοιότητας τους με το ανόργανο οστό, χρησιμοποιήθηκαν εξ αρχής ως παράγοντες ανίχνευσης των οστών, με τη μέθοδο των ραδιοϊσοτόπων, προκειμένου να ανευρίσκονται οστικές μεταστάσεις και άλλες σκελετικές βλάβες¹. Τα διφωσφονικά άλατα σήμερα έχουν καθιερωθεί στη θεραπεία και πρόληψη σκελετικών επιπλοκών που σχετίζονται με ασθένειες όπου λαμβάνει χώρα οστεοκλαστική δραστηριότητα, όπως το πολλαπλό μυέλωμα, καρκίνοι διαφόρων οργάνων με οστικές μεταστάσεις, νόσος Paget, ενώ χρησιμοποιούνται ευρέως στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης.

Η υγεία των οστών παρότι είναι ένα ιδιαίτερα σημαντικό ζήτημα στην παιδική ηλικία, συχνά είναι υποτιμημένο. Συνολικά, οι πρωτογενείς και δευτεροπαθείς διαταραχές ευαισθησίας των παιδικών οστών είναι σχετικά συχνές, προκαλούν σημαντική νοσηρότητα και έχουν τη δυνατότητα να μειώνουν τη μακροχρόνια αντοχή των οστών. Η εμπειρία των τελευταίων ετών έχει δείξει ότι η θεραπεία με διφωσφονικά είναι ασφαλής σε παιδιατρικούς ασθενείς, παρόλο που δεν έχουν προσδιορισθεί πλήρως οι πιθανές δυσμενείς συνέπειες στην ενηλικίωση.

Ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η συνοπτική παρουσίαση της φαρμακοκινητικής των διφωσφονικών που είναι σχετικές με την κλινική τους εφαρμογή καθώς και η αναφορά στις κύριες παιδιατρικές διαταραχές των οστών στις οποίες έχει αποδειχθεί θετική επίδραση στην έκβαση της νόσου. Επιπλέον, να παρουσιασθούν αφενός οι πιθανές δυσμενείς επιδράσεις που σχετίζονται με τη θεραπεία με διφωσφονικά και αφετέρου μερικά γενικά μέτρα για τη σωστή και ασφαλή χρήση τους.

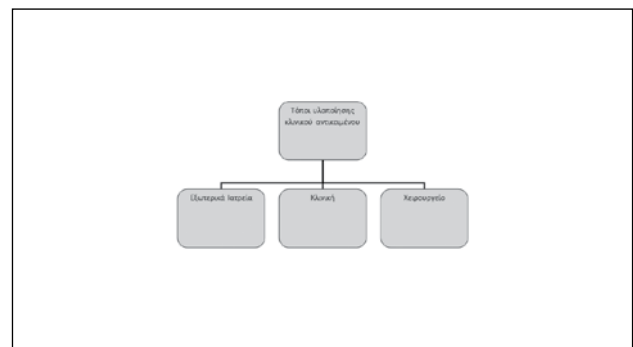
Χημική δομή και μηχανισμός δράσης

Τα διφωσφονικά αποτελούν συνθετικά παράγωγα ανάλο-

γα των πυροφωσφορικών αλάτων. Τα διφωσφονικά άλατα αποτελούνται από δύο φωσφονικές ομάδες ενωμένες με φωσφοαιθερικούς δεσμούς σε κεντρικό άνθρακα (P-C-P δομή) (εικ. 1). Οι δύο φωσφονικές ομάδες είναι απαραίτητες τόσο για τη σύνδεση με το ανόργανο μέρος του οστίτη ιστού, όσο και για την αντιαπορροφητική δράση με κυτταρική διαμεσολάβηση. Μετατροπές σε μία από τις δύο ομάδες μπορεί να μειώσουν δραματικά την ικανότητα σύνδεσης των διφωσφονικών αλάτων με το ανόργανο τμήμα του οστού και τη βιοδιαθεσιμότητά τους². Οι άλλες δύο θέσεις του ατόμου του άνθρακα είναι δυνατό να συνδεθούν ομοιοπολικά με άλλο άτομο άνθρακα ή οξυγόνου ή αλογόνου ή θείου ή αζώτου, οδηγώντας σε έναν τεράστιο αριθμό πιθανών ενώσεων. Αυτές οι δύο ομάδες, αναφέρονται συνήθως ως R1, R2³ και είναι υπεύθυνες για το μεγάλο φάσμα δράσεων.

Τα διφωσφονικά επιδρούν στον υδροξυαπατίτη και στο ανόργανο μέρος του οστού:

1. Εμποδίζοντας την εκ νέου καθίζηση φωσφορικού ασβεστίου του διαλύματος.
2. Καθυστερώντας τον μετασχηματισμό του άμορφου



Εικόνα 1: Χημική δομή διφωσφονικών αλάτων

υδροξυαπατίτη σε κρυσταλλικό.

3. Εμποδίζοντας τη συσσωμάτωση και τη διάλυση των κρυστάλλων⁴.

Μετά τη μεταφορά τους στις αντίστοιχες σκελετικές θέσεις, όλα τα διφωσφονικά εμποδίζουν την οστική απορρόφηση με ενδοκυτταρικές δράσεις στους οστεοκλάστες. Η ιστική και κυτταρική στοχοποίηση οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η οστική απορρόφηση αναστέλλεται με άμεση επίδραση των διφωσφονικών στους οστεοκλάστες ή σε άλλα οστικά κύτταρα του άμεσου μικροπεριβάλλοντος των οστεοκλαστών. Ανάλογα με τη δομή και τη συγκέντρωσή τους στο μικροπεριβάλλον του οστού επηρεάζουν διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους οστίτη ιστού. Τα διφωσφονικά φαίνεται πως διαφοροποιούνται κυρίως ως προς τους βιοχημικούς στόχους, μετά την ενδοκύτωση τους από οστεοκλάστες.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα διφωσφονικά είναι διαθέσιμα ως ενδοφλέβια ή από του στόματος σκευάσματα (Πιν. 1). Η χορήγηση αυτών από του στόματος, στα παιδιά, δεν είναι καλώς ανεκτή, οι δε γνώσεις μας σχετικά είναι περιορισμένες. Προκειμένου να διευκολυνθεί η απορρόφηση (μικρότερη από το 1% της χορηγούμενης δόσης), θα πρέπει να χορηγηθούν σε νήστες ασθενείς, συνοδευόμενα από αρκετή ποσότητα ύδατος.

Τα διφωσφονικά κυκλοφορούν ελεύθερα στο αίμα και συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ως ενεργά συνδέονται με τα οστά εντός 12-24 ωρών. Δεσμεύουν εκλεκτικά τα οστά με υψηλό κύκλο εργασιών και έχουν ανομοιογενή κατανομή. Απελευθερώνονται, μόνο μετά την απορρόφηση του οστού. Ο χρόνος της ημίσειας διάρκει-

Πίνακας 1: Διφωσφονικά διαθέσιμα σε κλινικές μελέτες, χημική δομή, οδός χορήγησης, η δραστηριότητα σε σχέση με την επιδιδρονάτη

Name	R1	R2	Oral	Parenteral	Relative potency	USA
Etidronate	OH	CH ₃	+	+	1	+
Clodronate	C	Cl	+	+	10	
Tiludronate	H	CH ₂ -S-phenyl-Cl	+		10	+
Pamidronate	OH	CH ₂ CH ₂ NH ₂	+	+	100	+
Neridronate	OH	(CH ₂) ₅ NH ₂			100	
Olpadronate	OH	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	+		100-1000	
Alendronate	OH	(CH ₂) ₃ NH ₂	+		100-1000	+
Ibandronate	OH	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)(pentyl)		+	1000-10000	
Risedronate	OH	CH ₂ -3-pyridine	+		1000-10000	+
Zoledronate	OH	CH ₂ -(imidazole)		+	>1000	+

Διαμορφωμένος από: Tarak Srivastava Z Uri S. Alon: The role of bisphosphonates in diseases of childhood. Eur J Pediatr 2003;162:735-751.

ας ζωής των διφωσφονικών στα οστά είναι μεγάλος, κυμαινόμενος από 1 – 10 έτη, ανάλογα του ρυθμού οστικού μεταβολισμού και το είδος τους⁵. Σύμφωνα με μελέτες, είναι ενεργά μόνο εφόσον είναι προσδεμένα στην επιφάνεια των οστών, και βιολογικά αδρανή, όταν βρίσκονται στο εσωτερικό του οστίτη ιστού³. Από την απορροφούμενη ποσότητα, 20%-80% καταλαμβάνεται από το σκελετό και το υπόλοιπο απεκκρίνεται αμετάβλητο με τα ούρα⁶.

Κλινική χρήση σε παιδιά

Η ισχυρή ικανότητα των διφωσφονικών να αναστέλλουν την οστική απορρόφηση, έχει χρησιμοποιηθεί, στους ενήλικες για τη θεραπεία οστεοπόρωσης, νόσο Paget, υπερασβεστιαμία προκαλούμενη από κακοήθειες οστών, υπερπαραθυρεοειδισμό, αθηροσκληρώση.

Η γνώση μας σχετικά με την δράση των διφωσφονικών στα παιδιά είναι περιορισμένη, παρότι συνεχώς αυξάνουν οι δημοσιεύσεις που δείχνουν τη χρησιμότητά τους σε διάφορες παθήσεις και μεταβολικά νοσήματα των οστών. Ο μεγαλύτερος πληθυσμός των παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με διφωσφονικά αντιστοιχεί σε παιδιά με ατελή οστεογένεση.

Ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση: η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι δευτερεύουσα εκδήλωση, συνεπεία διαταραχών ενδοκρινικών, νευρολογικών αιματολογικών και γαστρεντερικών, ή θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή.

Μελέτη του Gloneux και συν.⁷ σε 30 παιδιά με σοβαρή ατελή οστεογένεση, αναφέρει ότι η ενδοφλέβια χορήγηση παμιδρονάτης για χρονικό διάστημα 4 έως 6 μηνών επέφερε βελτίωση της οστικής πυκνότητας, της κινητικότητας, της συχνότητας καταγμάτων, μείωση του χρόνιου οστικού άλγους και μείωση των βιοχημικών δεικτών οστικής απορρόφησης. Διάφορες μελέτες και κλινικές παρατηρήσεις^{8,9} οδήγησαν στην αυξανόμενη χρήση αυτής της θεραπείας, σε παιδιά με μέτρια ή σοβαρή ατελή οστεογένεση¹⁰. Επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια χορήγηση παμιδρονάτης έχει δοθεί αρκετές φορές, αν και λίγες μελέτες αναφέρουν τα αποτελέσματα από τη χορήγηση άλλων διφωσφονικών, όπως από του στόματος χορήγηση αλενδρονάτης¹¹, ιμπαδρονάτης¹², ή ενδοφλεβίως νεριδρονάτης¹³. Σήμερα η συνήθως συνιστώμενη δόση παμιδρονάτης για παιδιά με ατελή οστεογένεση είναι 1 mg/kg ανά ημέρα, εγχέεται ενδοφλεβίως σε διάλυμα με φυσιολογικό ορό 0,9% ανά 4ωρο για τρεις συνεχόμενες ημέρες κάθε 4 μήνες¹⁰. Σε βρέφη, συνιστάται μικρότερη δόση σε μικρότερα χρονικά διαστήματα, 0,5 mg/kg καθημερινά για 3 ημέρες, κάθε 6-8 εβδομάδες¹⁴. Προκειμένου να ελεγχθεί η ανοχή στο φάρμακο, η χρησιμοποιούμενη δόση κατά τον πρώτο κύκλο θα πρέπει να είναι μικρότερη¹⁰.

Τα αποτελέσματα μίας συγχρονικής συγκριτικής μελέτης μεταξύ ασθενών με ατελή οστεογένεση που υποβλήθηκαν σε πρώτη θεραπεία με διφωσφονικά και ασθενών που έλαβαν θεραπεία με διφωσφονικά κατά την ενηλικίω-

ση έδειξαν ότι, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία κατά την παιδική ηλικία παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα λειτουργικότητας, ιδιαίτερα οι ασθενείς που έπασχαν από λιγότερο σοβαρές μορφές ατελούς οστεογένεσης¹⁵.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η χορήγηση διφωσφονικών σε παιδιά με δευτεροπαθή οστεοπόρωση όπου παρατηρείται ότι εμποδίζεται η ανάπτυξη καταγμάτων, σε παρατεταμένη ακινητοποίηση, νευρολογικές ή μυϊκές παθήσεις^{16,17}. Σε 18 μικρούς οστεοπορωτικούς ασθενείς μη περιπατητικούς¹⁸ πάσχοντες από εγκεφαλική παράλυση και άλλες νευρομυϊκές διαταραχές, στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλεβίως παμιδρονάτη 3 mg/kg επαναλαμβανόμενα κάθε τέσσερις μήνες, παρατηρήθηκε βελτίωση οστικής πυκνότητας, ιδιαίτερα στην οσφυϊκή μοίρα, καθώς και ευεργετικές κλινικές επιπτώσεις, όπως μείωση πόνου, απουσία νέων καταγμάτων μετά από ένα έτος θεραπείας. Μία θετική απάντηση καταγράφηκε ως προς την οστική πυκνότητα του συνόλου του σώματος, κατόπιν χορήγησης από του στόματος αλενδρονάτης σε 16 αγόρια που έπασχαν από μυϊκή δυστροφία Duchenne¹⁹. Επίσης κατόπιν χορήγησης αλενδρονάτης, μειώθηκε σημαντικά η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων σε 10 μη περιπατητικά παιδιά με δευτεροβάθμια οστεοπενία, συνεπεία αχρηστίας, είτε με κινητική ή εγκεφαλική βλάβη δισχιδούς ράχης²⁰. Μία φορά την εβδομάδα από του στόματος χορήγηση αλενδρονάτης, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την οστική πυκνότητα όγκου της οσφυϊκής μοίρας, μειώνει την απέκκριση από τα ούρα N-telopeptide, ως βιοχημικού δείκτη οστικής απορρόφησης σε παιδιά με ισχυρή θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή²¹. Σε μια ομάδα 17 παιδιών με οστεοπενία ή οστεοπόρωση, μετά από χορήγηση παμιδρονάτης ή ζολεδρονικού οξέος (1 mg παμιδρονάτη = 0,025 mg ζολεδρονικού οξέος) για 6-43 μήνες, έδειξαν θετική επίδραση στην οστική πυκνότητα, καθώς και διατήρηση του αποτελέσματος για 18-44 μήνες μετά την θεραπεία²². Τα διφωσφονικά έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ανοργανοποίησης και της έκτοπης οστεοποίησης σε παιδιά με δερματομυοσίτιδα²³, οστεοποιοί μυοσίτιδα²⁴, και προοδευτική οστεοποιοί ινοδυσπλασία²⁵. Η πλειοψηφία αυτών των μελετών βασίζεται στη χορήγηση δινάτριου άλματος ετιδρονάτης, σε περιορισμένο αριθμό ασθενών, με ετερογενή αποτελέσματα.

Οστεοπόρωση ως επιπλοκή από χρήση κορτικοστεροειδών: Μελέτες σε μικρούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διφωσφονικά, έδειξαν σημαντική βελτίωση²⁶ στην οστική πυκνότητα, στα κατάγματα και στον πόνο²⁷. Άλλες μελέτες υποστηρίζουν τη χορήγηση διφωσφονικών για την πρόληψη της επαγόμενης από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωσης στα παιδιά²⁸.

Τα διφωσφονικά έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της υπερασβεστιασμίας που προκαλείται από ασθένειες όπως ο καρκίνος²⁹, η μεταμόσχευση μυελού των οστών σε οστεοπέτρωση³⁰, παρατεταμένη ακινητοποίηση³¹, τοξικότητα από βιταμίνη Α³², ολική παρεντερική θρέψη³³, σύνδρομο Williams³⁴, τοξίκωση από βιταμίνη D³⁵, υπεραπα-

ραθυρεοειδισμό³⁶.

Η εμπειρία από τη χρήση των διφωσφονικών σε παιδιά με νεφροπάθειες είναι πολύ περιορισμένη, αν και έχουν καταγραφεί θετικά αποτελέσματα³⁷.

Μερικές μελέτες επίσης αναφέρουν τη χρήση των διφωσφονικών σε παιδιά με καρκίνο^{38,39}. Σε μία μελέτη 2 παιδιατρικοί ασθενείς με πόνο από οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) έλαβαν παμιδρονάτη για σπονδυλικά κατάγματα³⁹. Μια άλλη αναδρομική μελέτη έδειξε ότι ζολεδρονάτη χρησιμοποιήθηκε σε 19 παιδιατρικούς ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο³⁹. Παρά την περιορισμένη χρήση των διφωσφονικών σε παιδιά, η θεραπεία με διφωσφονικά μπορεί να βελτιώσει τον έλεγχο του πόνου και την κινητικότητα και να αποτρέψει τα κατάγματα σε παιδιά με χαμηλή οστική πυκνότητα που προκαλούνται από τον καρκίνο ή την ακολουθούμενη θεραπεία⁴⁰. Επιπλέον, τα διφωσφονικά μπορεί να βελτιώσουν την οστική αντοχή και τον έλεγχο του πόνου σε παιδιά με μεταστατική νόσο σε μία ή περισσότερες θέσεις των οστών³⁸. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι η πρώιμη επιθετική θεραπεία με διφωσφονικά μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση βρέφους με γενικευμένη αρτηριακή ασβεστοποίηση που οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο ABCC6. Η γενικευμένη αρτηριακή ασβεστοποίηση της βρεφικής ηλικίας (GACI) είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή με υψηλή παιδική θνησιμότητα, που όπως περιγράφεται οφείλεται στη μετάλλαξη του γονιδίου ENPP1 και λιγότερο συχνά στη μετάλλαξη του ABCC6. Η επιθετική διφωσφονική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατό σε ασθενείς με αρτηριακή ασβεστοποίηση λόγω των μεταλλάξεων ABCC6 ή ENPP1. Η ηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου με αρτηριακές διαβαθμίσεις. Οι μοριακές εξετάσεις είναι επίσης απαραίτητες για την αξιολόγηση πιθανής συννοσηρότητας σε αυτούς τους ασθενείς και για τη διαχείριση της εγκυμοσύνης για το μέλλον⁴¹.

Η θεραπεία με διφωσφονικά είναι το επίκεντρο της φαρμακολογικής παρέμβασης σε νέους με σκελετική ευαισθη-

Πίνακας 2: Διφωσφονικά που χορηγούνται σε παιδιά για τη θεραπεία διαταραχών που σχετίζονται με γενικευμένη οστεοπόρωση

No	Cause (s)	Condition	Drug	Dose	Duration ^a
8		Idiopathic osteoporosis	Pamidronate	150-300 mg/day po	2.2-4.2 years
1		Idiopathic osteoporosis	Pamidronate	10 mg/day iv x 18 days 300 mg/day po	1 year
9		Idiopathic osteoporosis	Residronate	3 mg/day po	4 months
		Primary or secondary osteoporosis	Pamidronate	3-7 mg/kg per day po	1.3-6.7 years
38		Corticosteroid induced osteoporosis	Olsodronate	0.5 mg/kg per day po	1 year
2		Corticosteroid induced osteoporosis	Alendronate	3-10 mg/day po	1 year
4		Corticosteroid induced osteoporosis	Clodronate	400 mg/day po	1 year
			Alendronate	3.25 mg/day iv x 3 days, repeat 1 month	
1		Corticosteroid induced osteoporosis	Pamidronate	300 mg iv over 9 months	1 year
6		Cerebral palsy	Pamidronate	1 mg/kg per day x 3 days q 1 month	1 year
2		Cerebral palsy	Pamidronate	0.4 mg/kg iv q 1 month	1 year
1		Cerebral palsy	Etidronate	7.5 mg/kg per day po x 2 weeks q 1 month	18 months
17		Thalassemia	Alendronate	10 mg/day po	2 years
			Clodronate	100 mg q 19 days im	
16		Cystic fibrosis	Pamidronate	30 mg iv q 1 month	2 years
13		Cystic fibrosis	Pamidronate	30 mg iv q 1 month	6 months
12		Cystic fibrosis	Pamidronate	30 mg iv q 1 month	1 year
1		Congenital erythropoietic porphyria	Pamidronate	150-300 mg/day po	11 months
1		Congenital erythropoietic porphyria	Clodronate	1600 mg/day po	1 year
1		Severe congenital neutropenia	Etidronate	100 mg/day po	8 months

a The duration of therapy and/or follow-up reported in the manuscript

σία. Τα αποδεικτικά στοιχεία για τη χρήση τους σε ποικίλες συνθήκες παραμένουν περιορισμένα αν και οι κλινικές εμπειρίες είναι πολλές. Παρά τη διαδεδομένη χρήση της διφωσφονικής θεραπείας για πάνω από τρεις δεκαετίες, εξακολουθεί να υπάρχει σημαντική διαμάχη σχετικά με τη χρήση της και το ασφαλές ανώτατο όριο δόσης σε παιδιά⁴². Στον πίνακα 2 εμφανίζεται η χορήγηση διφωσφονικών σε παιδιά για την αντιμετώπιση διαταραχών που σχετίζονται με γενικευμένη οστεοπόρωση, με διάρκεια θεραπείας ανάλογη της εκάστοτε καταγραφείσας μελέτης, όπως παρουσιάζεται σε άρθρο των Tarak Srivastava και U. Alon⁴³. Παρ' όλες τις πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές που έχουν εκδοθεί και οι οποίες παρέχουν μια προσέγγιση βασισμένη στην τεκμηρίωση, όπου είναι δυνατόν, απαιτείται περαιτέρω έρευνα σε όλες τις κλινικές εφαρμογές, προκειμένου να ενισχυθούν οι συστάσεις που έγιναν⁴⁴.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση διφωσφονικών σε παιδιά

Τα διφωσφονικά γενικά είναι καλώς ανεκτά από τους παιδιατρικούς ασθενείς⁴⁵. Η οξεία φάση της αντίδρασης, όπως πυρετός, κακουχία, ναυτία, διάρροια, και πόνος των μυών ή των οστών συμβαίνει στα περισσότερα παιδιά με την έναρξη της ενδοφλέβιας ή από του στόματος θεραπείας. Αυτά τα συμπτώματα αρχίζουν και διαρκούν μόνο λίγες μέρες, από την αρχική έκθεση και σπάνια επαναλαμβάνονται στις επόμενες δόσεις. Η υπασβεσταιμία, υποφωσφαταιμία και υπομαγνησισαίμια έχουν παρατηρηθεί πολύ λιγότερο συχνά, είναι συνήθως ασυμπτωματικές, και διαρκούν λίγες μέρες. Για να περιορισθούν αυτές οι παρενέργειες, χορηγείται βιταμίνη D και ασβέστιο πριν και κατά τη διάρκεια θεραπείας με διφωσφονικά. Για τα πιο ισχυρά διφωσφονικά, όπως το ζολεδρονικό οξύ, προτείνονται χαμηλότερες δόσεις⁴⁶.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χορήγηση διφωσφονικών σε ενήλικες, όπως η ραγοειδίτιδα, θρομβοπενία, ή έλκη του οισοφάγου ή του στόματος είναι σπάνιες στα παιδιά. Άσηπτη νέκρωση της γνάθου δεν έχει αναφερθεί σε παιδιά ή εφήβους μέχρι σήμερα^{47,48}. Θεωρείται επιβεβλημένη η ενδελεχής οδοντιατρική αξιολόγηση, πριν και κατά τη διάρκεια θεραπείας σε παιδιά με κακή στοματική υγεία. Άλλα προβλήματα μπορεί να είναι μοναδικά για τους νεότερους ασθενείς. Έχει καταγραφεί σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια, με την έναρξη της θεραπείας με παμιδρονάτη σε βρέφη με προηγούμενο ιστορικό αντιδραστικής νόσου των αεραγωγών⁴⁹. Σε κορίτσια εφηβικής ηλικίας, υπάρχει ανησυχία για πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις στην αναπαραγωγική υγεία⁵⁰. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αλενδρονάτης και παμιδρονάτης υπολογίζεται σε έτη⁵¹, και οι παράγοντες αυτοί μπορεί να απελευθερωθούν από τα οστά αρκετά χρόνια μετά τη λήξη της θεραπείας. Επειδή τα φάρμακα αυτά διαπερνούν εύκολα τον πλακούντα, μπορούν να

επηρεάσουν την ανάπτυξη του εμβρύου⁵². Η έκταση των κινδύνων δεν είναι πλήρως γνωστή.

Από τις σημαντικότερες ανησυχίες, σχετικά με τις παρενέργειες των διφωσφονικών σε νεότερους ασθενείς, είναι υπερβολική μοντελοποίηση και αναδιαμόρφωση των οστών^{53,54}. Η θεραπεία με υψηλές δόσεις δεν έχει εμφανίσει καθυστερημένη επούλωση των αυτόματων καταγμάτων, αλλά μπορεί να εμφανίσει καθυστερημένη επούλωση σε οστεοτομίες παιδιών με ατελή οστεογένεση¹¹.

Συμπεράσματα

Τα διφωσφονικά αποτελούν αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία για τα παιδιά με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή, ή οφειλόμενη σε χρόνια νοσήματα οστεοπόρωση. Χρειάζονται επιπλέον κλινικές μελέτες σε παιδιά ώστε να διευκρινιστεί η δόση, η συχνότητα και η διάρκεια της χορήγησης ανάλογα με το υποκείμενο νόσημα και τη βαρύτητά του.

Βιβλιογραφία

1. Bisaz S, Jung A, Fleisch H: Uptake by bone of pyrophosphate, diphosphonates and their technetium derivatives. *Clin Sci Mol Med* 1978;54:265-268.
2. Ebtino FH, Francis MD: Mechanisms of action of etidronate and other bisphosphonates. *Rev Contemp Pharma - cother* 1998;9:233-243.
3. Vasikaran SD: Bisphosphonates: an overview with special reference to alendronate. *Ann Clin Biochem* 2001;38:608-623.
4. Russell RGG, Watts NB, Ebtino FH, Rogers MJ: Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos* 2008;19:733-759.
5. Lin JH: Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996;18:75-85.
6. Russell RG, Croucher PJ, Rogers MJ: Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int* 1999;9:S66-S80.
7. Glorieux FH I, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R: Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339:947-952.
8. Astrom E, Soderhall S: Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 1998;87:64-68.
9. González E, Pavia C, Ros J, Villaronga M, Valls C, Escóla J: Efficacy of low dose schedule pamidronate infusion in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(5):529-33.
10. Zeitlin L, Rauch F, Travers R, Munns C, Glorieux FH: The effect of cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type V. *Bone* 2006;38:13-20.
11. Pizones J, Plotkin H, Parra-Garcia JI, Alvarez P, Gutierrez P, Bueno A et al: Bone healing in children with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Pediatr Orthop* 2005;25 (3): 332-5.
12. Sakkars R, Kok D, Engelbert R, van Dongen A, Jansen M, Pruijs H, et al: Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2004;363 (9419):1427-31.
13. Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S, Donadi L, Adami S, Tato L: Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 2006;149 (2):174-9.
14. Munns CF, Rauch F, Glorieux FH: Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and

histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res* 2005;20:1235-1243.

15. Feehan AG, Zacharin MR, Lim AS, Simm PJ: A comparative study of quality of life, functional and bone outcomes in osteogenesis imperfecta with bisphosphonate therapy initiated in childhood or adulthood. *Bone*. 2018;113:137-143.
16. Simm PJ, Johannesen J, Briody J, McQuade M, Hsu B, Bridge C et al: Zoledronic acid improves bone mineral density, reduces bone turnover and improves skeletal architecture over 2 years of treatment in children with secondary osteoporosis. *Bone*. 2011;49(5):939-43.
17. Bowden SA, Mahan JD: Zoledronic acid in pediatric metabolic bone disorders. *Transl Pediatr* 2017;6(4):256-268.
18. Allington N, Vivegnis D, Gerard P: Cyclic administration of pamidronate to treat osteoporosis in children with cerebral palsy or a neuromuscular disorder: a clinical study. *Acta Orthop Belg* 2005;71:91-97.
19. Hawker GA, Ridout R, Harris VA, Chase CC, Fielding LJ, Biggar WD: Alendronate in the treatment of low bone mass in steroid-treated boys with Duchennes muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(2): 284-8.
20. Sholas MG, Tann B, Gaebler-Spira D. Oral bisphosphonates to treat disuse osteopenia in children with disabilities: a case series. *J Pediatr Orthop* 2005;25:326-331.
21. Rudge S, Hailwood S, Horne A, Lucas J, Wu F, Cundy T: Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44 (6):813-8.
22. Waterhouse KM, Auron A, Srivastava T, Haney C, Alon US: Sustained beneficial effect of intravenous bisphosphonates after their discontinuation in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22 (2):282-7.
23. Ambler GR, Chaitow J: Rapid improvement of calcinosis in juvenile dermatomyositis with alendronate therapy. *J Rheumatol* 2005;32:1837-1839.
24. Russell RG, Smith R, Bishop MC, Price DA: Treatment of myositis ossificans progressiva with a diphosphonate. *Lancet*. 1972 1;(7740):10-1.
25. Dua T, Kabra M: Familial fibrodysplasia ossificans progressiva: trial with etidronate disodium. *Indian Pediatr* 2001;38:1305-1309.
26. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A et al: Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2000;43(9).
27. Geusens P, Menten J, Vosse D, Vanhoof J, van der Linden S: Recovery from severe glucocorticoid-induced osteoporosis in an adolescent boy. *J Clin Densitom* 2001;4:389-394.
28. Yuzaburo Inoue, corresponding author, Kanako Mitsunaga, Takeshi Yamamoto, Koki Chiba, Fumiya Yamaide, Taiji Nakano: Early use of alendronate as a protective factor against the development of glucocorticoid-induced bone loss in childhood-onset rheumatic diseases: a cross-sectional study. *Pediatr Rheumatol Online J*.2018;16:36.
29. Andiran N, Alikasifoglu A: Use of bisphosphonates for resistant hypercalcemia in children with acute lymphoblastic leukemia: report of two cases and review of the literature. *Turk J Pediatr* 2006;48:248-252.
30. Rawlinson PS, Green RH: Malignant osteopetrosis: hypercalcaemia after bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1991;66:638-639.
31. Go T: Low-dose oral etidronate therapy for immobilization hypercalcaemia associated with Guillain-Barre syndrome. *Acta Paediatr* 2001;90:1202-1204.
32. Doireau V, Macher MA: Vitamin A poisoning revealed by hypercalcemia in a child with kidney failure. *Arch Pediatr* 1996;3:888-890.
33. Bryowsky JJ, Bugnitz MC, Hak EB: Pamidronate treatment for hypercalcemia in an infant receiving parenteral nutrition. *Pharmacotherapy* 2004;24:939-944.
34. Cagle AP, Waguespack SG: Severe infantile hypercalcemia associated

with Williams syndrome successfully treated with intravenously administered pamidronate. *Pediatrics* 2004;114:1091-1095.

35. Atabek ME, Pirgon O, Sert A: Oral alendronate therapy for severe vitamin D intoxication of the infant with nephrocalcinosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:169-172.
36. Sellers E, Sharma A, Rodd C: The use of pamidronate in three children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1998;12:778-781.
37. El-Husseini AA, El-Agroudy AE, El-Sayed MF, Sobh MA, Ghoneim MA: Treatment of osteopenia and osteoporosis in renal transplant children and adolescents. *Pediatr Transplant*. 2004;8(4):357-61.
38. August, KJ, Dalton, A, Katzenstein, HM: The use of zoledronic acid in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(4):610-614.
39. Anghelescu, D, Goldberg, JL, Faughnan, LG: Comparison of pain outcomes between two anti-GD2 antibodies in patients with neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(2):224-228.
40. Goldbloom, EB, Cummings, EA, Yhap M: Osteoporosis at presentation of childhood ALL: management with pamidronate. *Pediatr Hematol Oncol*. 2005;22(7):543-550.
41. Akhtar Ali S, Ng C, Votava-Smith JK, Randolph LM, Pitukcheewanont P: Bisphosphonate therapy in an infant with generalized arterial calcification with an ABCC6 mutation. *Osteoporos Int*. 2018 Sep 11. doi: 10.1007/s00198-018-4639-x. [Epub ahead of print].
42. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I et al: Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(17)4:CD005324.
43. Srivastava T, Alon US: The role of bisphosphonates in diseases of childhood. *Eur J Pediatr* 2003;162:735-751.
44. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafrikas A et al: Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(3):223-233. .
45. Gandrud LM, Cheung JC, Daniels MB, Bachrach LK: Low-dose intravenous pamidronate reduces fractures in childhood osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol* 2003;16 (6): 887-92.
46. Munns CF, Rajab MH, Hong J, Briody J, Högl W, McQuade M: Acute phase response and mineral status following low dose intravenous zoledronic acid in children. *Bone* 2007;41(3):366-70. .
47. Nasomyont N, Hornung LN, Gordon CM, Wasserman H: Outcomes following intravenous bisphosphonate infusion in pediatric patients: A 7-year retrospective chart review. *Bone*. 2019;121:60-67.
48. Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D et al: Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008;42(5): 841-7.
49. Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH: Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004;35 (1):231-4.
50. Marini JC: Do bisphosphonates make children's bones better or brittle? *N Engl J Med* 2003;349:423-426.
51. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV et al: Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2007;12:1700-1707.
52. Papapoulos SE, Cremers CL: Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med* 2007;356:1075-1076.
53. asanwala RF, Sanghrajka, Bishop NJ, Högl W: Recurrent Proximal Femur Fractures in a Teenager With Osteogenesis Imperfecta on Continuous Bisphosphonate Therapy: Are We Overtreating? *J Bone Miner Res*. 2016;31(7):1449-54. .
54. Whyte MP, Wenkert D: Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003;349:457-463.

Αυτοκτονία στην εφηβεία: Παρουσίαση περιστατικών - Σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση

Ευφροσύνη Τσεκούρα, Ευαγγελία Σμπαρούνη
Παιδιατρική Κλινική, Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

Suicide in adolescence: Case series - Review of literature

E. Tsekoura, E. Smparouni

Paediatric Department, "Asklepieion Voula's" General Hospital, Athens, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η απόπειρα αυτοκτονίας δεν είναι ένα συχνό αλλά αποτελεί υπαρκτό πρόβλημα στην εφηβεία. Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ., υπολογίζεται ότι 62.000 έφηβοι έχασαν τη ζωή τους το 2016 ως αποτέλεσμα αυτοτραυματισμού. Η αυτοκτονία αποτελεί μία από τις τρεις κύριες αιτίες θανάτου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Ο σημαντικός ρόλος των ιατρών στην πρόληψη φαίνεται από το γεγονός ότι οι μισές περιπτώσεις εφήβων που αυτοκτόνησαν είχαν επισκεφθεί ιατρό 3 μήνες πριν από την απόπειρά

τους.

Σκοπός μας είναι να ευαισθητοποιήσουμε την παιδιατρική κοινότητα περιγράφοντας τρεις περιπτώσεις απόπειρας αυτοκτονίας που αντιμετωπίστηκαν στο τμήμα μας καθώς επίσης να περιγράψουμε το φαινόμενο όπως αυτό καταγράφεται διεθνώς.

Λέξεις κλειδιά: αυτοκτονία, αυτοτραυματισμός, εφηβεία, αυτοκτονία στην εφηβεία, σχολικός εκφοβισμός, μέσα κοινωνικής δικτύωσης

ABSTRACT

Suicidal attempt is not a frequent but it is an existing problem in adolescence. According to W.H.O., it is estimated that 62.000 adolescents died in 2016 as a result of self-harm. It is one of the three main causes of death in puberty. Doctor's important role in prevention is revealed in epidemiological data shown that 50% of cases had visited a doctor three months before their attempt.

In order to sensitize the pediatric community, we describe three cases of either suicidal attempt or suicide in puberty that were referred to our department.

Key words: suicide; self-harm in pediatrics; adolescence; puberty; suicide in adolescents; bullying; social media imperfecta; corticosteroids.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αυτοκτονία στην εφηβεία αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας που αφορά όλες τις χώρες παγκοσμίως. Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ., υπολογίζεται ότι 62.000 έφηβοι έχασαν τη ζωή τους το 2016 ως αποτέλεσμα αυτοτραυματισμού¹. Η αυτοκτονία αποτελεί την τρίτη αιτία θανάτου στις ηλικίες από 15-19 ετών¹. Περίπου το 90% των εφήβων παγκοσμίως ζουν σε χώρες χαμηλού ή μεσαίου εισοδήματος αλλά πάνω από το 90% των αυτοκτονιών σε αυτή την ηλικιακή ομάδα διαδραματίζονται σε αυτά τα κράτη¹. Οι απόπειρες αυτοκτονίας μπορεί να είναι αποτέλεσμα παρόρμησης ή να σχετίζονται με αίσθημα απελπισίας ή μοναξιάς¹. Συνήθεις μέθοδοι αυτοκτονίας συνιστούν για τα μέν αγόρια τα όπλα, η ασφυξία (κυρίως ο απαγχονισμός) και τα τροχαία ατυχήματα ενώ για τα κορίτσια η λήψη υπερβολικής δόσης φαρμάκου και ο αυτοτραυματισμός με αιχμηρό αντικείμενο². Ο ρόλος του ιατρού υπογραμμίζεται από το γεγονός ότι οι μισοί νέοι που διέπραξαν απόπειρα αυτοκτονίας είχαν επισκεφθεί έναν επαγγελματία υγείας τους τελευταίους τρεις μήνες πριν από την πράξη τους².

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Περίπτωση 1: Έφηβη, 14 ετών, προσκομίστηκε με ΕΚΑΒ, συνοδεία της μητέρας της, λόγω γενικευμένων τονικοκλονικών σπασμών μετά από λήψη υπερβολικής δόσης μεφαιναμικού οξέος με σκοπό την αυτοκτονία. Από το ιστορικό αναφέρεται συγκρουσιακό διαζύγιο των γονέων, καταθλιπτική συμπτωματολογία, αυτοκτονικός ιδεασμός, δυσκολία στην κοινωνικοποίηση με πρόσφατη αλλαγή σχολικού πλαισίου ενώ την ημέρα της απόπειρας προηγήθηκε ρήξη στη σχέση της με το αντίθετο φύλο. Βρισκόταν υπό μη συστηματική παρακολούθηση από παιδοψυχολόγο, η οποία είχε ενημερώσει τους γονείς για την ανάγκη παρέμβασης αλλά εκείνοι το είχαν υποεκτιμήσει. Η φυσική εξέταση αποκάλυψε

σημάδια αυτοτραυματισμού με αιχμηρό αντικείμενο σε πήχεις και μηρούς. Από τον εργαστηριακό έλεγχο είχε φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία και αρνητική τοξικολογική εξέταση ούρων. Αντιμετωπίστηκε συντηρητικά με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και όλη η οικογένεια ετέθη υπό παιδοψυχιατρική παρακολούθηση. Εξήλθε σε καλή γενική κατάσταση χωρίς νέο επεισόδιο σπασμών.

Περίπτωση 2: Έφηβη, 13 ετών, προσκομίστηκε μετά από εισαγγελική εντολή λόγω δημοσίευσης σε μέσο κοινωνικής δικτύωσης της πρόθεσής της για απόπειρα αυτοκτονίας. Η δημοσίευση ήταν ανώνυμη και διερευνήθηκε άμεσα από τη Διεύθυνση Δίωξης Ηλεκτρονικού Εγκλήματος, η οποία εντόπισε την έφηβη και ενημέρωσε την Εισαγγελία Ανηλίκων που διέταξε την άμεση μεταφορά της σε Παιδιατρικό Τμήμα. Οι γονείς της έλειπαν λόγω επαγγελματικών υποχρεώσεων ενώ η ίδια μαζί με την αδελφή της βρίσκονταν υπό την επιτήρηση της γιαγιάς τους. Από την παιδοψυχιατρική εκτίμηση, εμφάνιζε εσωστρεφή συμπεριφορά και δυσκολία στην κοινωνικοποίηση. Έφερε σημάδια αυτοτραυματισμού στους πήχεις. Ο εργαστηριακός έλεγχος δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Οι γονείς ειδοποιήθηκαν άμεσα και παρευρέθησαν στο πλευρό της το συντομότερο δυνατό. Χορηγήθηκε φαρμακοθεραπεία και διακομίστηκε σε Παιδοψυχιατρικό Τμήμα για περαιτέρω αντιμετώπιση.

Περίπτωση 3: Έφηβος, 14 ετών, προσκομίστηκε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών νεκρός ύστερα από απαγχονισμό που διέπραξε στην οικία του ενώ τα μέλη της οικογένειάς του απουσίαζαν. Διενεργήθηκε καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση χωρίς επιτυχή έκβαση. Είχε αφήσει ένα σημείωμα ενοχοποιώντας τους συνομηλίκους του για σχολικό εκφοβισμό. Οι γονείς αναφέρεται ότι είχαν αναζητήσει το προηγούμενο διάστημα συμβουλευτική καθοδήγηση σχετικά με τα προβλήματα κοινωνικοποίησης στο σχολείο που παρουσίαζε το παιδί τους.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα περιστατικά που περιγράφουμε αποτελούν τυπικές περιπτώσεις απόπειρας αυτοκτονίας που είχαν δώσει ήδη ενδείξεις. Οι παράγοντες που προδιαθέτουν σε απόπειρα αυτοκτονίας είναι πολύπλευροι και περιλαμβάνουν γενετικούς παράγοντες-ψυχικές διαταραχές (κυρίως κατάθλιψη), παράγοντες προσωπικότητας, ομοφυλοφιλία, σχολικό εκφοβισμό, προηγούμενη απόπειρα αυτοκτονίας, οικογενειακό ιστορικό αυτοκτονικής συμπεριφοράς, προβληματική σχέση γονέα-παιδιού, μη σωστή χρήση του διαδικτύου, δυνατότητα πρόσβασης σε μέσα αυτοκτονίας (π.χ. όπλα), επιβλαβή κατανάλωση αλκοόλ και χρήση ναρκωτικών ουσιών, ιστορικό σεξουαλικής ή σωματικής κακοποίησης, εξαθλιωμένη οικονομική κατάσταση, χρόνιες παθήσεις και γενικά αρνητικά γεγονότα ζωής^{2,3,4}. Η επικοινωνία των εφήβων μέσω μέσων κοινωνικής δικτύωσης σχετικά με την αυτοκτονική συμπεριφορά και η εύρεση στο διαδίκτυο λεπτομερούς περιγραφής των μεθόδων αυτοκτονίας αποτελεί επείγουσα ανησυχία της εποχής μας για αυτή την ηλικιακή ομάδα^{1,5}. Είναι ελπιδοφόρο ότι η Ελλάδα κατέχει μία από τις χαμηλότερες θέσεις στην Ευρώπη σε ποσοστά αυτοκτονιών² αλλά την ίδια στιγμή είναι ανησυχητικό το γεγονός ότι παρουσιάζει αυξητική τάση πιθανόν εξαιτίας των αλλαγών στην οικονομική κατάσταση της χώρας. Εντούτοις ελλιπής παραμένει η πλήρης καταγραφή του φαινομένου. Σε πρόσφατη καταγραφή των ΗΠΑ (2017) φαίνεται ότι η αυτοκτονία δεν παρατηρείται πριν από το 10^ο έτος ζωής ενώ από αυτή την ηλικία και μέχρι τα 34 έτη ζωής αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου με πρώτη αιτία τους μη σκόπιμους τραυματισμούς/ατυχήματα και τρίτη τις κακοήθειες για τις ηλικίες 10-14 ετών και τις ανθρωποκτονίες για τις ηλικίες 15-35 ετών. Η πρόληψη του φαινομένου απαιτεί μέτρα στοχευμένα γενικά στους νέους αλλά και πρωτοβουλίες επικεντρωμένες στις ομάδες υψηλού κινδύνου⁴. Τέτοια μέτρα πρόληψης αποτελούν η αναγνώριση των προειδοποιητικών σημείων και η εξάλειψή τους (για παράδειγμα, αποφυγή στρεσογόνων καταστάσεων και δημιουργία σχέσης εμπιστοσύνης μεταξύ γονέων-εφήβου)⁴, η αυστηρή απομάκρυνση ή η ασφαλής αποθήκευση θανατηφόρων μέσων όπως όπλα^{3,4,6}, φαρμακευτικές ουσίες⁷, οικιακά δηλητήρια⁸ και αιχμηρά αντικείμενα, η προαγωγή της φυσικής άσκησης και των ομαδικών δραστηριοτήτων^{2,4}. Υψίστης σημασίας αποτελεί η δημιουργία προστατευτικού ιστού δηλαδή η ανάπτυξη σχέσεων εμπιστοσύνης ανάμεσα στον έφηβο και σε άτομα ώριμα και ικανά να τον καθοδηγήσουν και να τον στηρίξουν σε δύσκολες καταστάσεις όπου η αυτοκτονία προβάλλει ως διέξοδος⁹. Ο κλινικός ιατρός δεν πρέπει ποτέ να αποφεύγει να ρωτήσει τον έφηβο για πιθανές αυτοκαταστροφικές σκέψεις καθώς αυτό αποτελεί προληπτικό μέτρο². Παράλληλα, η αναζήτηση βοήθειας από ειδικούς δεν πρέπει να θεωρείται από τον έφηβο ως κοινωνικός στιγματισμός¹⁰. Η φροντίδα των

εφήβων με αυτοκτονικό ιδεασμό ή αυτοκτονική συμπεριφορά θα βελτιωθεί από τη μία πλευρά με την αύξηση των γνώσεων και των δεξιοτήτων των παιδιάτρων αλλά και την εξοικείωσή τους με το φαινόμενο και από την άλλη πλευρά με την άμεση πρόσβαση σε κατάλληλους κοινοτικούς πόρους και σε επαγγελματίες ψυχικής υγείας^{3,9}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adolescent mental health, WHO, 2018.
2. Greydanus, D. E., Bacopoulou, F., & Tsalamani, E. (2009). Suicide in Adolescents: A Worldwide Preventable Tragedy. *The Keio Journal of Medicine*, 58(2), 95-102.
3. Shain, B. (2016). Suicide and Suicide Attempts in Adolescents. *Pediatrics*, 138(1): e20161420.
4. Hawton, K., Sanders, K. E., & O'Connor, R. C. (2012). Self-harm and suicide in adolescents. *The Lancet*, 379(9834), 2373-2382.
5. Pirkis J, Norderntoft M. Media influences on suicide and attempted suicide. In: O'Connor RC, Platt S, Gordon J, eds. *International Handbook of Suicide Prevention*: Wiley-Blackwell; 2011.
6. Brent D, Bridge J. Firearms availability and suicide: evidence, interventions and future directions. *Am Behav Sci* 2003; 46: 1192-210.
7. Hawton K, Simkin S, Deeks J, et al. UK legislation on analgesic packs: before and after study of long term effect on poisonings. *BMJ* 2004; 329: 1076.
8. Pearson M, Konradsen F, Gunnell D, et al. A community-based cluster randomised trial of safe storage to reduce pesticide self-poisoning in rural Sri Lanka: study protocol. *BMC Public Health* 2011; 11: 879.
9. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with suicidal behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(7 Suppl):24S-51S.
10. Fortune S, Sinclair J, Hawton K. Help-seeking before and after episodes of self-harm: a descriptive study in school pupils in England. *BMC Public Health* 2008; 8: 369.

Ετερόπλευρη Πτώση Άκρου Ποδός

Ελένη Αγαπίου¹, Ευστράτιος - Στυλιανός Πυργελής², Ιωάννης Σιούτης¹, Νικόλαος Ρούσσος¹

¹Κλινική Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας,

²Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Unilateral Drop Foot

E Agapiou¹, Ef-S. Pyrgelis², J. Sioutis¹, N. Roussos¹

¹Department of Physical and Rehabilitation Medicine of "Asklepieion Voulas" General Hospital²KAT First Department of First

²Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, Eginition Hospital

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ετερόπλευρη πτώση άκρου ποδός αποτελεί ένα κλινικό σημείο με το οποίο θα έρθει συχνά αντιμέτωπος ο κλινικός ιατρός. Ακόμα κι αν δεν άπτεται της ειδικότητάς του οφείλει να έχει γενικές γνώσεις αναφορικά με τη διάγνωση, την εντόπιση και την αντιμετώπιση. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να εστιάσει στη διαφορική διάγνωση της πτώσης άκρου ποδός μεταξύ των συχνότερων αιτιών με εντόπιση στο περιφερικό νευρικό σύστημα, να αναφερθεί στη συχνότερη αυτών, την πάρεση περονιαίου νεύρου και να παραθέσει τρόπους αντιμετώπισης. Για το λόγο αυτό απαραίτητο υπόβαθρο αποτελεί η γνώση της ανατομίας της περιοχής. Εξίσου σημαντική είναι η γνώση των συχνότερων αιτιών πάρεσης περονιαίου νεύρου, με ιδιαίτερη μνεία στην ιδιοπαθή πάρεση, τη διαβητική νευροπάθεια και τη νόσο Charcot-Marie-Tooth. Η κλινική εικόνα είναι το πρώτο και

σημαντικότερο βήμα για τη σωστή διάγνωση και εντόπιση της βλάβης, ενώ ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος είναι εξίσου βοηθητικός καθώς παρέχει στοιχεία για το είδος, τη βαρύτητα και την πρόγνωση της βλάβης. Η αρχική θεραπεία της πάρεσης περονιαίου νεύρου είναι συντηρητική με παρακολούθηση για 3-6 μήνες. Επί ενδείξεων βέβαια απαιτείται χειρουργική παρέμβαση. Συνολικά η πρόγνωση μιας τέτοιας βλάβης είναι καλή. Δυστυχώς η λάθος εντόπιση της βλάβης σε περίπτωση πτώσης άκρου ποδός δεν είναι ασύνηθες φαινόμενο. Η σωστή εντόπιση με τη βοήθεια κλινικής εξέτασης, απεικονιστικού και ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου είναι υψίστης σημασίας ώστε να οδηγήσει σε μία επιτυχή αντιμετώπιση.

Λέξεις κλειδιά: πτώση άκρου ποδός, πάρεση περονιαίου νεύρου, ηλεκτρομυογράφημα κάτω άκρου

ABSTRACT

Unilateral drop foot is a well known clinical manifestation which many patients will present. Although not all medical specialties deal with the investigation and the treatment of this entity, every

physician should be aware of some basic principles and ways of management. The purposes of this review is focusing on differential diagnosis among .

Key words: drop foot; peroneal nerve palsy; electrodiagnostic studies of lower limb.

ANATOMIA

Η βάση στη διαφορική διάγνωση της πτώσης άκρου ποδός είναι η γνώση της ανατομίας και συγκεκριμένα της νευροανατομίας ξεκινώντας από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα στον εγκέφαλο και καταλήγοντας στους μυς του άκρου ποδός. Παρακάτω παραθέτουμε βασικά στοιχεία της ανατομίας του περιφερικού νευρικού συστήματος που θα μας βοηθήσουν στην κλινική εξέταση και θα καθοδηγήσουν τη διαγνωστική μας σκέψη.

Το οσφυοϊερό πλέγμα, το οποίο εντοπίζεται στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα και το οπισθοπλάγιο τοίχωμα της πύελου, σχηματίζεται από τους πρόσθιους κλάδους των Ο1-Ι4 νευρικών ριζών και αποτελείται από δύο τμήματα, το άνω και το κάτω. Το άνω σχηματίζεται από κλάδους των Ο1-Ο4 ριζών με ποικίλη συμμετοχή της Θ12 νευρικής ρίζας και το κάτω σχηματίζεται από το υπόλοιπο τμήμα της Ο4 και από κλάδους των Ο5-Ι4 νευρικών ριζών. Το πλέγμα αυτό παρέχει κινητική και αισθητική νευρώση στην πυελική ζώνη και τα κάτω άκρα. Τα μεγαλύτερα νεύρα τα οποία ξεκινούν από το άνω τμήμα του πλέγματος είναι το λαγονοϋπογάστριο νεύρο (Θ12-Ο1), το λαγονοβουβωνικό (Ο1), το αιδιομηριαίο (Ο1-Ο2), το έξω επιπολής μηριαίο (Ο2-Ο3) το μηριαίο (Ο2-Ο4) και το θυροειδές (Ο2-Ο4). Από το κάτω αντίστοιχα ξεκινούν το άνω γλουτιαίο (Ο4-Ι1), το κάτω γλουτιαίο (Ο5-Ι2), το ισχιακό (Ο4-Ι), το κάτω επιπολής μηριαίο (Ι1-Ι3) και το αιδιοϊκό (Ι2-Ι4)¹.

Το ισχιακό νεύρο, το παχύτερο και μεγαλύτερο νεύρο του σώματος, είναι ένα από τα νεύρα του οσφυοϊερού πλέγματος και προέρχεται από τις ρίζες Ο4 έως Ι2 (κατά άλλους Ι3). Εξέρχεται από την πύελο περνώντας από το μείζον ισχιακό τμήμα κάτωθεν του απιοειδούς μυός, εισέρχεται στο μηρό κάτω από το όριο του μείζονος γλουτιαίου μυός, μεταξύ ισχιακού κυρτώματος και μείζονος τροχαντήρα και εισδύει στο οπίσθιο διαμέρισμα του μηρού. Ουσιαστικά αποτελείται από δύο μοίρες, την περονιαία και την κνημιαία, με την πρώτη να πορεύεται επί τα εκτός της δεύτερης. Περίπου στην κορυφή του ιγνυακού βόθρου διαιρείται στους δύο κύριους κλάδους του, το κνημιαίο (εντός) και το κοινό περονιαίο νεύρο (εκτός). Το κνημιαίο νεύρο διασχίζει προς τα κάτω τον ιγνυακό βόθρο, εισχωρεί στο οπίσθιο διαμέρισμα της κνήμης και συνεχίζει την πορεία του στο πέλμα του ποδιού. Στην κνήμη το κνημιαίο νεύρο δίνει δύο κλάδους που νευρώνουν του μυς οπίσθιου διαμερίσματος και δύο υποδόριους κλάδους, το γαστροκνήμιο (πορεύεται μεταξύ κεφαλών γαστροκνήμιου μυός, διαγράφει αγκύλη γύρω από τον έσω σφυρό και καταλήγει στο πέλμα) και τον έσω πτερνικό (εκφύεται χαμηλά στην κνήμη, κοντά στα σφυρά). Το κοινό περονιαίο νεύρο φέρεται κατά μήκος του έσω χείλους του δικέφαλου μηριαίου, μέχρι πίσω από την κεφαλή της περόνης και στρέφεται γύρω από τον αυχένα της περόνης. Εκεί αποσχίζεται σε δύο κλάδους: το επιπολής και το εν τω βάθει περονιαίο²⁻⁴.

Το ισχιακό νεύρο νευρώνει τους μύες του οπίσθιου δι-

αμερίσματος του μηρού (κνημιαία μοίρα: τετράγωνο μηριαίο, ημιμεμβρανώδη, ημιτενοντώδη, μακρά κεφαλή του δικέφαλου μηριαίου και περονιαία μοίρα: βραχεία κεφαλή δικέφαλου μηριαίου), ένα μέρος του μείζονος προσαγωγού (κνημιαία μοίρα) καθώς και τις αρθρώσεις ισχίου και γόνατος. Το κνημιαίο νεύρο δίνει νευρώση στους μύες γαστροκνήμιο, υποκνημίδιο, μακρό καμπτήρα δακτύλων, μακρό καμπτήρα μεγάλου δακτύλου, οπίσθιο κνημιαίο, καθώς και σε όλους τους μικρούς μύες του ποδός εκτός από τον βραχύ εκτείνοντα των δακτύλων. Το κοινό περονιαίο εφόσον εισέλθει στο έξω διαμέρισμα της κνήμης κάτωθεν του τένοντα του μακρού περονιαίου μυός χωρίζεται σε εν τω βάθει και επιπολής περονιαίο κλάδο⁵. Ο εν τω βάθει περονιαίος κλάδος νευρώνει το πρόσθιο τμήμα (πρόσθιο κνημιαίο, μακρό εκτείνοντα των δακτύλων, μακρό εκτείνοντα τον μεγάλο δάκτυλο, πρόσθιο περονιαίο και παρέχει αισθητικότητα μεταξύ πρώτου και δεύτερου δακτύλου. Αντίστοιχα το επιπολής περονιαίο νευρώνει το έξω διαμέρισμα, συμπεριλαμβανομένου τον μακρύ και βραχύ περονιαίο και παρέχει αίσθηση στα κατώτερα 2/3 της πρόσθιας και έξω επιφάνειας της κνήμης και στη ραχιαία επιφάνεια του άκρου ποδός⁶⁻⁸. Το κοινό περονιαίο νεύρο δίνει νευρώση στους μύες πρόσθιο κνημιαίο, μακρύ και βραχύ περονιαίο, μακρό και βραχύ εκτείνοντα των δακτύλων και στον μακρό εκτείνοντα του μεγάλου δακτύλου. Το κοινό περονιαίο είναι πιο ευάλωτο στην κεφαλή της περόνης καθώς εκεί γίνεται πιο επιφανειακό⁹, ενώ το εν τω βάθει και το επιπολής περονιαίο είναι πιο ευάλωτο στο άνω τμήμα της κνήμης, στην ποδοκνημική και τον άκρο πόδα¹⁰.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ - ΑΙΤΙΑ ΠΑΡΕΣΗΣ ΠΕΡΟΝΙΑΙΟΥ ΝΕΥΡΟΥ

Η πιο κοινή παγιδευτική νευροπάθεια στα κάτω άκρα είναι αυτή του περονιαίου νεύρου, με ποσοστό περίπου 15%¹¹. Οι περισσότεροι τραυματισμοί συμβαίνουν στο ύψος της κεφαλής της περόνης και μπορεί να είναι αποτέλεσμα διαφόρων παραγόντων. Η συχνότερη αιτία είναι η συνήθεια να κάθεται ο ασθενής για αρκετή ώρα με σταυρωμένα τα πόδια^{2,12-15}. Ένα πιθανό σύνδρομο διαμερίσματος στη γαστροκνημία μπορεί επίσης να οδηγήσει σε πίεση του περονιαίου νεύρου. Πρόκειται για επιγούσα χειρουργική κατάσταση η οποία συνδέεται συνήθως με κάποιο κάταγμα ή τραυματισμό στην περιοχή, αν και οίδημα και αιμορραγίες εντός των μυών του πρόσθιου διαμερίσματος της κνήμης μπορεί να συμβούν και μετά από έντονη αθλητική δραστηριότητα ιδίως σε άτομα που δεν είναι συνηθισμένα σε αυτήν¹⁵. Συχνά τραυματικά αίτια βλάβης περονιαίου νεύρου περιλαμβάνουν την εξάρθρωση γόνατος, σοβαρά διαστρέμματα ποδοκνημικής και αμβλύ τραύμα και σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση^{16,17}. Μεταβολικοί παράγοντες μπορεί επίσης να προδιαθέτουν σε μια τέτοια πάρεση, όπως σακχαρώδης διαβήτης, αλκοολισμός, ανεπάρκεια βιταμίνης Β, θυρεοτοξίκωση¹⁸, καθώς και η απώ-

λεια μεγάλου σωματικού βάρους^{11,19} το τελευταίο πιθανόν λόγω της απώλειας υποδόριου λίπους από την περιοχή. Η ιατρογενής προέλευση της βλάβης του περωναίου δυστυχώς δεν αποτελεί σπάνιο φαινόμενο. Κάτι τέτοιο μπορεί να εμφανιστεί μετά από χειρουργείο στην περιοχή του ισχίου (π.χ. ολική αρθροπλαστική), στην περιοχή του γόνατος (ολική αρθροπλαστική, οστεοτομή στο εγγύς τμήμα της περόνης)²⁰ αλλά και στην περιοχή της ποδοκνημικής. Πιθανόν το αίτιο να είναι η κακή θέση κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, η παρατεταμένη περίοδος κλινοστατισμού, πιεστικοί νάρθηκες ή κηδεμόνες καθώς και η πνευματική συμπίεση²¹ για πρόληψη της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης²¹⁻²⁵. Πιο σπάνια αίτια που μπορεί να προκαλέσουν βλάβη του νεύρου σε αυτήν την περιοχή είναι κίρσοι²⁶, κήλη νεύρου μέσω ελλείμματος της περιτονίας²⁷, νευρινώμα²⁸, γαγγλιώδης κύστη²⁹, σβάννωμα³⁰, σάρκωμα.

Μία συχνή νευροπάθεια που οφείλουμε να έχουμε υπόψιν μας είναι η διαβητική νευροπάθεια η οποία μπορεί να παρουσιαστεί με πτώση άκρου ποδός. Συνήθως βέβαια είναι αμφοτερόπλευρη και όχι ετερόπλευρη όπως μία μονονευροπάθεια ή κάποιο παγιδευτικό σύνδρομο¹⁸ ενώ συχνά συνοδεύεται από διάφορες αισθητικές διαταραχές οι οποίες έχουν κατανομή συνήθως κάλτσας (αιμωδίες, δυσαισθησίες, διαταραχή παλλισθησίας)³¹. Τα αχίλλεια αντανakλαστικά είναι κατηρηγμένα ενώ η αδυναμία αφορά κυρίως το μακρό εκτείνοντα του δακτύλου και όχι τη ραχιαία κάμψη. Υπάρχουν βέβαια και η διαβητική μονονευρίτιδα και η πολλαπλή μονονευρίτιδα του διαβήτη, όπου το αίτιο είναι αγγειίτιδα, ισχαιμία ή έμφρακτο του νεύρου. Η έναρξη είναι οξεία ενώ η μονονευρίτιδα αυτή είναι αυτοπεριοριζόμενη εντός εβδομάδων²⁸. Άλλα αίτια πολυνευροπαθειών περιλαμβάνουν τον HIV, τη σαρκοείδωση, τη διατροφική ανεπάρκεια, τον ΣΕΛ, πολυαρτηρίτιδα².

Η νόσος Charchot-mariee-tooth (CMT) είναι η πιο κοινή κληρονομούμενη περιφερική νευροπάθεια με συχνότητα περίπου 40/100000^{32,33} και αξίζει να αναφερθεί ακροθιγώς. Οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν συμμετρική προσβολή των άνω τμημάτων των άκρων με μυϊκή αδυναμία, κάματο και απώλεια αισθητικότητας ιδίως στα κάτω άκρα^{33,34}. Μερικά από τα συνήθη συμπτώματα είναι οι παραμορφώσεις άκρων ποδών (πλατυποδία, μεγάλη ποδική καμάρα, σφυροδακτυλία), η πτώση άκρου ποδός, η καλπαστική βάδιση, τα διαστρέμματα αστραγάλων, η κόπωση³³⁻³⁵, ο τρόμος άκρων χειρών, η ακροκυάνωση αλλά και αισθητικές διαταραχές (παραισθησίες, αιμωδίες, πόνος)³³. Για τη διάγνωση χρήσιμα στοιχεία αποτελούν τα κλινικά χαρακτηριστικά, η ύπαρξη κληρονομικότητας, συνήθως αυτοσωμική επικρατητική, το ηλεκτρομυογράφημα και οι κινητικές ταχύτητες αγωγής. Τα μοριακά τεστ αν και πολλές φορές πιστοποιούν τη διάγνωση, δεν είναι πάντα διαγνωστικά δεδομένου ότι πολλά γονίδια σχετίζονται με τη νόσο³⁶.

Πολύ πιο σπάνιες αιτίες πολλαπλής μονονευρίτιδας οι οποίες εκτός από την πτώση άκρου ποδός έχουν συνή-

θως και άλλα συνοδά συμπτώματα είναι ρευματοειδής αρθρίτιδα, νόσος Wegener, Churg Strauss σύνδρομο, νόσος Lyme.

ΠΤΩΣΗ ΑΚΡΟΥ ΠΟΔΟΣ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η πτώση άκρου ποδός συμβαίνει λόγω ενός βαθμού αδυναμίας ραχιαίας κάμψης άκρου ποδός και προκαλεί διαταραχή στη βάδιση. Ουσιαστικά αποτελεί ένα σύμπτωμα και όχι νόσο, στο οποίο καλούμαστε να κάνουμε διαφορική διάγνωση. Ακόμα κι αν υπάρχουν αρκετές κατατοπιστικές πληροφορίες από το ιστορικό (συνοδό οσφυαλγία, αισθητικές διαταραχές, κάκωση περόνης, πρόσφατο χειρουργείο στο ισχίο κ.α.) η πλήρης νευρολογική εξέταση είναι θεμελιώδους σημασίας και δεν πρέπει να παραλείπεται ούτε να γίνεται μερικώς.

Ο κλινικός ιατρός καλείται να αποφασίσει αρχικά αν πρόκειται για βλάβη κεντρικού τύπου (βλάβη εγκεφάλου ή νωτιαίου μυελού) ή περιφερικού τύπου (βλάβη σε πλέγμα, ρίζα, νεύρο και σε ποιο και σε μυ). Η πτώση άκρου ποδός μπορεί να υποκρύπτει κάποια παθολογία στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως φλοιϊκή βλάβη στο παράκεντρο λόβιο του κινητικού φλοιού, μετάσταση, μηνιγγίωμα, βλάβη νωτιαίου μυελού. Για το λόγο αυτό απαραίτητα στοιχεία της κλινικής εξέτασης είναι μεταξύ άλλων η εξέταση των τενόντιων αντανakλαστικών, η αναζήτηση σημείου Babinski, η εξέταση της μυϊκής ισχύος μυών στα κάτω άλλα και στα άνω άκρα και η εξέταση της αισθητικότητας. Μία βλάβη κεντρικού τύπου ξεχωρίζει εύκολα από την υπεροχή τενόντιων αντανakλαστικών, από την ανάδυση παθολογικών αντανakλαστικών (σημείο Babinski), την υπertonία (αυξημένη αντίσταση στην παθητική κίνηση που αυξάνεται με την ταχύτητα) και παράλληλα τη μείωση μυϊκής ισχύος η οποία δε θα αφορά έναν μόνο μυ και πιθανές διαταραχές αισθητικότητας, συνήθως υπαισθησία. Η πτώση άκρου ποδός κεντρικής αιτιολογίας συνήθως δε συνοδεύεται από πόνο ενώ οι πιο αδύναμες κινήσεις είναι συνήθως η ραχιαία κάμψη άκρου ποδός και η ανάσπαση έξω χείλους. Εφόσον αποκλεισθεί η κεντρικού τύπου βλάβη ξεκινά η διερεύνηση βλάβης περιφερικού τύπου, που είναι και ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης. Η αδρή εικόνα της ανατομίας του περιφερικού νευρικού συστήματος όπως αναφέρθηκε ανωτέρω αποτελεί βασική προϋπόθεση της σωστής εντοπιστικής διάγνωσης της βλάβης.

Η κλινική εξέταση ξεκινά επισκοπώντας τον ασθενή από την ώρα που περπατώντας μπαίνει στο εξεταστήριο. Η πτώση άκρου ποδός θα προκαλέσει μία διαταραχή στη βάδιση, η οποία αν παρατηρήσουμε θα έχει καλπαστική μορφή, δηλαδή μερική ή πλήρη αδυναμία ραχιαίας κάμψης άκρου ποδός και απότομη πτώση στο έδαφος. Ενώ η διαταραχή της βάδισης είναι εμφανής άμεσα, τυχόν μυϊκή ατροφία θα γίνει εμφανής περίπου 2 εβδομάδες μετά τον τραυματισμό³⁷. Συχνά πέρα από τη δυσκολία στη βάδιση, ο ασθενής πιθανόν να αναφέρει πόνο, αιμωδίες και άλλες

αισθητικές διαταραχές.

Πτώση του άκρου ποδός παρατηρείται όταν υπάρχει αδυναμία (μερική ή πλήρης) της ραχιαίας κάμψης του άκρου ποδός και των δακτύλων. Οι κύριοι μύες που είναι υπεύθυνοι για αυτές τις κινήσεις είναι ο πρόσθιος κνημιαίος, ο μακρός εκτείνων τον μεγάλο δάκτυλο και ο μακρός εκτείνων των δακτύλων και νευρώνονται από το εν τω βάθει περνιαίο νεύρο. Η νευρώση του πρόσθιου κνημιαίου μυός ξεκινά από τις ρίζες Ο4-Ι1, με μεγαλύτερη τη συνεισφορά της Ο5 ρίζας και λιγότερο της Ο4. Αντίστοιχα και η νευρώση των εκτεινόντων των δακτύλων ξεκινά από τις ρίζες Ο5-Ι1, με μεγαλύτερη συμμετοχή της Ο5 ρίζας. Είναι επομένως λογικό ότι οποιαδήποτε βλάβη σε αυτήν την πορεία θα μπορούσε να προκαλέσει πτώση του άκρου ποδός.

Τα κλινικά ευρήματα είναι καθοριστικά στην αιτιολογία της πτώσης άκρου ποδός όσον αφορά την εντόπιση της βλάβης. Αρχικά ζητείται από τον ασθενή να βαδίζει ελεύθερα για μερικά μέτρα ώστε να παρατηρήσουμε το βαθμό της πτώσης άκρου ποδός. Στη συνέχεια ζητείται να βαδίζει στα δάκτυλα και μετά στις πτέρνες ώστε να ελέγξουμε την ακεραιότητα των μυών που επιτελούν πελματιαία κάμψη και ραχιαία κάμψη αντίστοιχα, των υπεύθυνων ριζών και νευρών για την κάθε κίνηση. Και τέλος του ζητάμε να σταθεί στο ένα πόδι και προσέχουμε τη σταθερότητα της λεκάνης. Ελέγχουμε έτσι την ακεραιότητα του μέσου γλουτιαίου μυός (στο στηριζόμενο μέλος), του άνω γλουτιαίου νεύρου και των υπεύθυνων ριζών (κυρίως Ο5 και λιγότερο Ι1). Βλάβη σε οποιοδήποτε από τα άνωθεν προκαλεί πτώση της λεκάνης προς την υγιή πλευρά (σημείο Trendelenburg). Αδυναμία των μυών που εκτελούν ραχιαία κάμψη άκρου ποδός και έκταση δακτύλων παρατηρείται τόσο στην Ο5 ριζίτιδα όσο και στην περνιαία νευροπάθεια. Ωστόσο η Ο5 ριζίτιδα μπορεί να παρουσιάζει επίσης θετικό σημείο Trendelenburg και αδυναμία ανάσπασης του έσω χείλους του πέλματος, ενώ η βλάβη του περνιαίου νεύρου όχι². Επιβοηθητικά επίσης στοιχεία αποτελούν και η πιθανή μείωση των τενόντων αντανάκλαστικών της επιγονατίδος (σε βλάβη ριζών Ο4-Ο5) και του Αχιλλείου τένοντα (σε βλάβη Ι1 ρίζας)³⁸. Η εξέταση της αισθητικότητας, αν και απαραίτητο στοιχείο της εξέτασης πιθανόν να μην είναι εξίσου βοηθητική, εφόσον τα δερμοτόμια και τα νευροτόμια παρουσιάζουν αλληλεπικάλυψη και η ίδια η εξέταση είναι υποκειμενική από τη φύση της και επιρρεπής σε λάθη³⁹. Μειωμένη αισθητικότητα στο κάτω και έξω τμήμα κάτω άκρου καθώς και στη ραχιαία επιφάνεια άκρου ποδός είναι ενδεικτικά βλάβης επιπολής περνιαίου νεύρου ή της περνιαίας μοίρας του ισχιακού νεύρου. Ομοίως διαταραχές αισθητικότητας στη ραχιαία επιφάνεια των πρώτων δακτύλων υποδεικνύει βλάβη του εν τω βάθει περνιαίου νεύρου²². Οι ειδικές δοκιμασίες εξέτασης νευρών, δηλαδή το σημείο τάσης του ισχιακού νεύρου (σημείο Laseque) και το σημείο τάσης του μηριαίου νεύρου πρέπει επίσης να συμπληρώνουν την εξέταση⁴⁰.

ΕΝΤΟΠΙΣΤΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΤΩΣΗΣ ΑΚΡΟΥ ΠΟΔΟΣ

Η συχνότερη αιτία πτώσης άκρου ποδός, όπως αναφέρθηκε, είναι η περνιαία νευροπάθεια λόγω πίεσης του νεύρου με συνθηέστερη εντόπιση κάτωθεν της κεφαλής της περόνης. Εδώ πιθανόν να συνυπάρχει πόνος στο σημείο της πίεσης του νεύρου με αντανάκλαση είτε στο έξω τμήμα της κνήμης είτε στο μηρό⁴⁰. Στο έξω τμήμα της κνήμης καθώς και στο ραχιαίο τμήμα του άκρου ποδός μπορεί να είναι παρούσες και άλλες διαταραχές αισθητικότητας (αιμωδίες, παραισθησίες)². Η πίεση άνωθεν της κεφαλής της περόνης μπορεί να αναπαράγει τα αισθητικά συμπτώματα, ενώ αντίσταση στην ανάσπαση του έσω χείλους θα προκαλούσε πόνο⁴⁰. Το επιπολής περνιαίο νεύρο νευρώνει τους μυς μακρό και βραχύ περνιαίο (Ο5-Ι1), αδυναμία στους οποίους θα προκαλούσε αδυναμία πελματιαίας κάμψης και ανάσπασης του έσω χείλους, αλλά όχι πτώση άκρου ποδός, ενώ οι αισθητικές διαταραχές θα αφορούσαν το έξω τμήμα της κνήμης και του άκρου ποδός. Σε βλάβη μόνο του εν τω βάθει περνιαίου, το οποίο επηρεάζεται συχνότερα, θα παρατηρούνταν αδυναμία στη ραχιαία κάμψη πέλματος και των δακτύλων και μικρές διαταραχές αισθητικότητας μεταξύ 1^{ου} και 2^{ου} δακτύλου¹. Νευροπάθεια και του εν τω βάθει και του επιπολής περνιαίου νεύρου θα προκαλούσε αδυναμία ραχιαίας κάμψης του ποδιού και των δακτύλων καθώς και ανάσπασης έσω χείλους. Στις βαριές μορφές περνιαίας νευροπάθειας η πτώση άκρου ποδός είναι εμφανής, ενώ σε ηπιότερες η αδυναμία εκτιμάται με τη δοκιμασία βάδισης στις πτέρνες και με την εξέταση μυϊκής ισχύος. Η διαταραχή αισθητικότητας συνήθως εντοπίζεται στην έξω επιφάνεια του κάτω άκρου και στη ραχιαία επιφάνεια του ποδιού, με διατήρηση αισθητικότητας στο 5^ο δάκτυλο². Αξίζει να σημειωθεί ότι η ανώδυνη πτώση άκρου ποδός είναι πιθανότερο να οφείλεται σε περνιαία νευροπάθεια παρά σε ριζοπάθεια.

Μία πιθανή αιτία η οποία προσομοιάζει αρκετά στη βλάβη του περνιαίου νεύρου είναι ο τραυματισμός του ισχιακού νεύρου στο περνιαίο τμήμα, το οποίο όπως αναφέρθηκε, βρίσκεται στο έξω τμήμα του νεύρου και τραυματίζεται συχνότερα. Αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα τραυματισμού του ισχίου, χειρουργικής επέμβασης στο ισχίο ή ακόμα και ενέσεων ενδομυϊκών σε κακή θέση ή αιματώματος στη γλουτιαία χώρα. Η διαφορική διάγνωση σε αυτήν την περίπτωση είναι δύσκολη μόνο κλινικά και θα μπορούσε να επιτευχθεί με ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) με βελόνα στη βραχεία κεφαλή του δικέφαλου μηριαίου, η οποία λαμβάνει νευρώση από το περνιαίο τμήμα του ισχιακού νεύρου⁴¹.

Η Ο5 ριζοπάθεια μπορεί να προκαλέσει αδυναμία ραχιαίας κάμψης άκρου ποδός έως πτώση άκρου ποδός και συνήθως οφείλεται σε κήλη μεσοσπονδυλίου δίσκου στο επίπεδο Ο4-Ο5³⁸. Η αδυναμία αφορά τους περνιαίους, τους εκτείνοντες των δακτύλων και πιθανόν τον πρόσθιο

κνημιαίο, του οποίου η νεύρωση επιτελείται από την Ο5 ρίζα μέσω του κνημιαίου νεύρου. Έτσι εκτός από την αδυναμία ραχιαίας κάμψης, η οποία συνήθως είναι μερική, πιθανόν να συνυπάρχει και αδυναμία ανάσπασης έσω χείλους, που δεν υπάρχει στη περνιαία νευροπάθεια. Στη συγκεκριμένη περίπτωση οι ασθενείς εμφανίζουν δυσκολία στη βάδιση στις πτέρνες. Η συμμετοχή του κνημιαίου νεύρου, σε υποψία βλάβης ριζών, μπορεί επίσης να αποκλεισθεί με την εξέταση της ανάσπασης του έσω χείλους σε θέση παθητικής ραχιαίας κάμψης, διότι η ανάσπαση έσω χείλους σε θέση πελματιαίας κάμψης είναι ούτως ή άλλως αδύναμη²². Επίσης μπορεί να παρουσιάζεται συνόδος οσφυαλγία, ισχιαλγία, θετικό σημείο Trendelenburg και θετικό σημείο Laseque. Σε Ο5 ριζίτιδα η μυϊκή ισχύς της απαγωγής του ισχίου θα είναι μειωμένη¹⁵. Ο πόνος και οι διαταραχές αισθητικότητας εντοπίζονται στην πρόσθια-έξω επιφάνεια της κνήμης έως και τη ραχιαία επιφάνεια άκρου ποδός όπως και στη βλάβη περνιαίου αλλά και στην έξω επιφάνεια του μηρού και την έσω του άκρου ποδός, ιδίως στον μέγα δάκτυλο. Πιο σπάνια κάποια κήλη μεσοσπονδυλίου δίσκου μπορεί να πιέζει και να δίνει συμπτωματολογία από δύο ρίζες, την Ο5 και τη Ι1. Ωστόσο η κατάσταση αυτή διακρίνεται πιο εύκολα από τη βλάβη του κοινού περνιαίου λόγω της συμμετοχής περισσότερων μυών (αδυναμία και πελματιαίας κάμψης) καθώς και του πιθανού επηρεασμένου αχίλλειου αντανάκλαστικού³⁸. Οι γιατροί που ασχολούνται με τη σπονδυλική στήλη οφείλουν να έχουν υπόψιν τους ότι η ανώδυνη πτώση του άκρου ποδός ή αυτή με μη ειδικά αισθητικά συμπτώματα πιθανόν να οφείλεται σε πάρεση περνιαίου νεύρου, μονονευροπάθεια ισχιακού νεύρου, οσφυοϊερή πλεγματοπάθεια, πολυνευροπάθεια αλλά και σοβαρή Ο5 ριζίτιδα^{11,19}. Οι παραπάνω παθήσεις πρέπει να αποκλειστούν προτού αποφασιστεί ότι η αιτία είναι μία κήλη μεσοσπονδυλίου δίσκου με προοδευτική αδυναμία και σταδιακή μείωση του πόνου που χρήζει χειρουργικής αντιμετώπισης. Η προσβολή του οσφυοϊερού πλέγματος, που επίσης μπαίνει στη διαφορική διάγνωση, μπορεί να είναι είτε ιδιοπαθής είτε άλλης αιτιολογίας όπως σακχαρώδης διαβήτης, αγγειίτιδα, τραύμα στην περιοχή της πυέλου, καρκίνος στην περιοχή του εντέρου, τη κύστης, του προστάτη ή της μήτρας, άλλοι όγκοι της περιοχής (αιματώματα, αποστήματα), μετά από ακτινοθεραπεία και άλλα. Συχνά η νευροπάθεια οσφυοϊερού πλέγματος δεν παρουσιάζεται μεμονωμένα αλλά με τη συμμετοχή ριζών και νεύρων προκαλώντας οσφυοϊερή "ριζοπλεγματική νευροπάθεια" (lumbosacral radiculoplexus neuropathies). Από ηλεκτροφυσιολογικής απόψεως η οσφυοϊερή πλεγματοπάθεια ορίζεται ως η συμμετοχή τουλάχιστον 2 διαφορετικών ριζικών επιπέδων και τουλάχιστον δύο διαφορετικών περιφερικών νεύρων. Στην περίπτωση της μεμονωμένης πλεγματοπάθειας δεν υπάρχει απονεύρωση των παρασπονδυλικών μυών, κάτι που συμβαίνει επί συμμετοχής των ριζών¹. Ο απεικονιστικός έλεγχος της περιοχής με MRI είναι σημαντικός, αλλά η ακριβής εντόπιση της διά-

γνωσης απαιτεί ηλεκτροφυσιολογική μελέτη⁴².

Άλλη μία οντότητα η οποία μπορεί να ξεκινήσει ως ετερόπλευρη πτώση άκρου ποδός είναι η νόσος κατώτερου κινητικού νεύρωνα ή περνιαία μυϊκή ατροφία. Εδώ παρατηρούνται κλινικά χαρακτηριστικά ενδεικτικά βλάβης τόσο κατώτερου κινητικού νεύρωνα (αδυναμία, δεσμιδώσεις) όσο και ανώτερου (αύξηση τενόντιων αντανάκλαστικών και ανάδυση σημείου Babinski). Ηλεκτρομυογραφικά εδώ συνήθως παρατηρούνται παρατεταμένες ταχύτητες αγωγής. Η αμφοτερόπλευρη πτώση άκρου ποδός προσανατολίζει περισσότερο σε γενικευμένη νευροπάθεια, όπως κολλαγονικές νόσους, κατάχρηση αλκοόλ, σύνδρομο Guillain Barre και νόσο Charcot Marie-Tooth. Στην τελευταία συνήθως παρατηρούμε παρατεταμένες κινητικές ταχύτητες αγωγής.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Η εγγύτητα του κοινού περνιαίου με την κεφαλή της περόνης και η επιφανειακή του τοποθέτηση το καθιστούν επιρρεπές σε τραυματισμό είτε άμεσο είτε έμμεσο από τα γύρω μαλακά μόρια και οστικές δομές. Ακτινογραφίες γόνατος και ποδοκνημικής εκτελούνται συχνά ως πρώτος απεικονιστικός έλεγχος για τον αποκλεισμό τυχόν κατάγματος, μάζας ή αρθρίτιδας, ιδίως αν το ιστορικό του ασθενούς παραπέμπει σε μία από αυτές τις διαγνώσεις^{22,43}. Η αξονική τομογραφία πιθανόν να χρησιμοποιηθεί για να εκτιμήσει καλύτερα τυχόν παθολογία των οστών. Από την άλλη, η μαγνητική τομογραφία (MRI) και το υπερηχογράφημα, το δεύτερο ως μία προσεγγιστική και εύχρηστη μέθοδος εκτίμησης του κοινού περνιαίου νεύρου στην επιφανειακή του μοίρα⁴⁷, θεωρούνται πιο ειδικά στην εκτίμηση των μαλακών μοριών της περιοχής του γόνατος και της ποδοκνημικής, όπως χωροκατακτητικών βλαβών, οιδήματος και άλλα^{14,43-46}. Η απεικόνιση της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) με MRI επίσης εκτελείται συχνά για λόγους διαφοροδιάγνωσης και συνήθως αποκαλύπτει στοιχεία Ο5 ριζοπάθειας. Προκειμένου να αναδειχθούν στοιχεία ανατομίας του νεύρου απαιτείται μαγνητικός τομογράφος με συχνότητα 3-Tesla⁴³. Ανάλογα με τις ενδείξεις από το ιστορικό και την κλινική εξέταση διενεργούνται έγχρωμη υπερηχογραφία και η αγγειογραφία, οι οποίες μπορούν να εντοπίσουν και να αξιολογήσουν κάποιο ψευδοανεύρυσμα της ιγνυακής αρτηρίας^{47,48}.

ΗΛΕΚΤΡΟΜΥΟΓΡΑΦΗΜΑ

Εκτός από τον απεικονιστικό έλεγχο πολύτιμο εργαλείο στη διάγνωση αποτελεί ο νευροφυσιολογικός έλεγχος, ο οποίος οφείλει να επιβεβαιώσει ή να απορρίψει τις υποψίες που τέθηκαν με βάση την κλινική εξέταση. Με το νευροφυσιολογικό έλεγχο ο κλινικός ιατρός δύναται να καθορίσει την περιοχή της βλάβης, να δώσει πληροφορίες για το χρόνο τραυματισμού, να εκτιμήσει το είδος, τη σοβαρότητα (νευραπραξία, αξονότμηση, νευρότμηση) και την πρόγνωση αυτής^{14,49,50}.

Οι κινητικές ταχύτητες αγωγής και το ηλεκτρομυογράφημα είναι απαραίτητα σε υποψία βλάβης περονιαίου νεύρου και βοηθούν να εκτιμήσουμε την κινητική και την αισθητική μοίρα του περονιαίου νεύρου και των κλάδων του. Είναι χρήσιμα πέρα από την εντόπιση και τη βαρύτητα της βλάβης, στον έλεγχο της νευρολογικής ανάληψης⁵¹. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος πρέπει να διενεργείται σε όλους όσους έρχονται με πρωτοεμφανιζόμενη πτώση άκρου ποδός ως έλεγχος αναφοράς και να επαναλαμβάνεται κάθε 3 μήνες ως επανέλεγχος αναζητώντας σημάδια βελτίωσης ή επιδείνωσης. Σε περίπτωση μετατραυματικής ή μετεγχειρητικής παράλυσης ο έλεγχος πρέπει να διενεργείται 2-6 εβδομάδες μετά το γεγονός.

Σε γενικές γραμμές αν η βλάβη περιλαμβάνει απομυελίνωση παρατηρείται εστιακή καθυστέρηση ή μπλοκ αγωγής. Εάν η βλάβη είναι αξονική, τότε παρατηρείται μείωση του ύψους του κινητικού προκλητού δυναμικού σε όλες τις θέσεις διέγερσης. Ηλεκτρομυογραφική μελέτη με βελόνα μπορεί να καθορίσει με ακόμα μεγαλύτερη ακρίβεια την τοποθεσία της βλάβης. Οι μυς που εξετάζονται ως ρουτίνα για αυτόν τον σκοπό είναι δύο μυς που νευρώνονται από το εν τω βάθει περονιαίο, ένας από το επιπολής, ο οπίσθιος κνημιαίος, ακόμα ένας μυς που νευρώνεται από το κνημιαίο νεύρο (π.χ. έσω κεφαλή γαστροκνημίου) και η βραχεία κεφαλή του δικέφαλου μηριαίου. Αν κάποιος από τους μυς που νευρώνονται από το περονιαίο νεύρο παρουσιάσει παθολογικά ευρήματα τότε πρέπει να εξεταστούν περισσότεροι μυς οι οποίοι θα νευρώνονται από την Ο5 ρίζα αλλά όχι από το περονιαίο νεύρο (π.χ. ο οπίσθιος κνημιαίος) ώστε να αποκλεισθούν η ριζοπάθεια, η πλεγματοπάθεια και η ισχιακή νευροπάθεια⁵².

Κατά το νευροφυσιολογικό έλεγχο της πτώσης άκρου ποδός τοποθετούμε τον ασθενή σε πρηνή θέση και εξετάζουμε την κινητική αγωγιμότητα. Κινητικές ταχύτητες αγωγής πρέπει να μετρώνται στον βραχύ εκτείνοντα των δακτύλων και στον πρόσθιο κνημιαίο, με διέγερση που εφαρμόζεται άνωθεν της κεφαλής της περόνης και τα αποτελέσματα να συγκρίνονται και στα δύο άκρα. Επειδή ο βραχύς εκτείνων των δακτύλων στο 1/3 του πληθυσμού μπορεί να νευρώνεται από ένα βοηθητικό νεύρο από το επιπολής περονιαίο, διέγερση του περονιαίου μυός πρέπει επίσης να εκτελείται⁵³. Σε περίπτωση ανεύρεσης σημαντικού μερικού αποκλεισμού αγωγής (αποκλεισμός 100% είναι σπάνιος), υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να πρόκειται για μία απομυελινωτική προσβολή του περονιαίου νεύρου. Ο μερικός αποκλεισμός αγωγής οφείλει να είναι κατά προσέγγιση αντιστοίχος της μυϊκής αδυναμίας. Ένας αποκλεισμός 25% δε συνάδει με μια πλήρη πτώση άκρου ποδός υποδεικνύοντας ότι υπάρχει κάτι παραπάνω από μια απομυελινωτική βλάβη του περονιαίου νεύρου στην κεφαλή της περόνης.

Στη συνέχεια εκτελούμε μια πλήρη εξέταση, με αισθητική μελέτη του γαστροκνημιαίου και του επιπολής περονιαίου νεύρου, με κινητική μελέτη κνημιαίου και περονιαίου νεύρου, με F - κύμα κνημιαίου, Η-αντανακλαστικό του

υποκνημιδίου και ηλεκτρομυογράφημα τουλάχιστον πέντε μυών στο αδύναμο άκρο και τριών στο άλλο άκρο. Δεν έχουν όλες οι βλάβες του περονιαίου νεύρου εντοπισμένη απομυελίνωση και μερικό αποκλεισμό αγωγής. Αν η βλάβη του περονιαίου νεύρου είναι κυρίως αξονική, τότε θα πρέπει να κάνουμε εκτεταμένη ηλεκτρομυογραφική εξέταση για να βεβαιωθούμε ότι τα παθολογικά ευρήματα πραγματικά περιορίζονται σε μυς του περονιαίου νεύρου. Στις περισσότερες περιπτώσεις βλάβης περονιαίου νεύρου από συμπίεση το είδος της βλάβης είναι νευραπραξία (κατά Sunderland).

Αισθητικές ταχύτητες αγωγής πρέπει επίσης να εκτιμούν τους αισθητικούς κλάδους του κοινού περονιαίου, του επιπολής περονιαίου στο επίπεδο της ποδοκνημικής και το εν τω βάθει περονιαίο, καθώς οι ταχύτητες αγωγής του επιπολής περονιαίου μπορεί να είναι φυσιολογικές σε έδαφος νευροπάθειας του κοινού περονιαίου⁵¹. Μελέτες που εμπλέκουν άλλα νεύρα, όπως το κνημιαίο και το γαστροκνημιαίο βοηθούν στη διαφοροδιάγνωση άλλων καταστάσεων, όπως πλεγματοπάθεια ή βλάβη του ισχιακού νεύρου⁵³.

Η εξέταση του αισθητικού δυναμικού του περονιαίου νεύρου είναι εξίσου σημαντική εφόσον οι βλάβες ριζών δεν επηρεάζουν τα αισθητικά δυναμικά επειδή είναι προαγγλιακές βλάβες και οι βλάβες πλέγματος και περιφερικών νεύρων ελαττώνουν το εύρος των αισθητικών δυναμικών επειδή είναι μετααγγλιακές (νωτιαίο αισθητικό γάγγλιο)¹⁴. Ο ιατρός που εκτελεί το νευροφυσιολογικό έλεγχο οφείλει να έχει υπόψιν του κάποιες σημαντικές λεπτομέρειες όσον αφορά την αξιολόγηση των αισθητικών δυναμικών. Το αισθητικό δυναμικό του περονιαίου νεύρου είναι συνήθως μελέτη του επιπολής περονιαίου, έτσι μια νευραξονική βλάβη του εν τω βάθει περονιαίου νεύρου θα δώσει φυσιολογικά ευρήματα. Το ίδιο, μια πρώιμη (4-6 ημερών) νευραξονική βλάβη του κοινού περονιαίου νεύρου μπορεί να παρουσιάζει φυσιολογικά αισθητικά δυναμικά γιατί η βαλλεριανή εκφύλιση δεν έχει ολοκληρώσει το καταστρεπτικό της έργο. Μια εντοπισμένη, αμιγώς απομυελινωτική βλάβη του κοινού περονιαίου νεύρου δίνει επίσης φυσιολογικά ευρήματα, καθώς οι ταχύτητες αγωγής του επιπολής περονιαίου μπορεί να είναι φυσιολογικές σε έδαφος νευροπάθειας του κοινού περονιαίου⁵¹. Και από την άλλη, τα αισθητικά δυναμικά του περονιαίου νεύρου μπορεί να μην παράγονται λόγω μεγάλης ηλικίας, πολυνευροπάθειας, παχυσαρκίας ή οιδήματος.

Το ΗΜΓ με βελόνα βοηθά να καθοριστεί η εντόπιση και η σοβαρότητα της βλάβης. Μυς που νευρώνονται και από το επιπολής και από το εν τω βάθει περονιαίο πρέπει να εξετάζονται, όπως ο πρόσθιος κνημιαίος, ο οποίος βλάπτεται συχνότερα σε πάρεση περονιαίου. Μελέτες πρέπει να διεξάγονται και στη βραχεία κεφαλή δικέφαλου και σε μυς που νευρώνονται από το κνημιαίο νεύρο για να εντοπίσουν πιο εγγύς βλάβες (π.χ. ισχιακού νεύρου). Αν τα αποτελέσματα είναι παθολογικά εξετάζονται πιο εγγύς μυς, όπως γλουτιαίοι, οσφυοισχιακοί παρασπονδυλικοί. Τα

αποτελέσματα των κινητικών ταχυτήτων αγωγής και του ΗΜΓ μπορούν αν καθοδηγήσουν τη θεραπεία. Αν η βλάβη είναι προχωρημένη, τότε μπορεί να ενδείκνυται χειρουργική αποκατάσταση⁵¹.

Ο ηλεκτρομυογραφικός έλεγχος καθοδηγείται πάντα από τα ευρήματα της κλινικής μας εξέτασης. Ωστόσο ακόμα και αν ο τείνων την πλατεία περιτονία φαίνεται ισχυρός και η ανάσπαση του έσω χείλους του άκρου ποδός είναι ισχυρή, πρέπει να εξεταστούν με ΗΜΓ με βελόνα και κάποιοι μυς που δέχονται νεύρωση από την Ο5 ρίζα, αλλά όχι από το περνιαίο νεύρο. Αυτοί είναι ο τείνων την πλατεία περιτονία, ο οπίσθιος κνημιαίος, ο μέσος γλουτιαίος και ο ημιμεμβρανώδης. Αν βρούμε σε αυτούς τους μυς θετικά αιχμηρά κύματα, ινιδώσεις, σύνθετες επαναλαμβανόμενες εκφορτίσεις ή ελαττωμένη επιστράτευση κινητικών μονάδων με πολυφασικά ή μεγάλα δυναμικά κινητικών μονάδων, μπορούμε να πούμε ότι μια ριζοπάθεια Ο5 είναι πολύ πιθανή. Επί αμφιβολίας οφείλουμε να εξετάσουμε τους παρασπονδυλικούς μύες οι οποίοι δέχονται εννέρωση από κλάδους ριζών και όχι από κλάδους του οσφυοϊερού πλέγματος.

Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω θα κληθούμε να κάνουμε διαφορική διάγνωση και από τη βλάβη της περνιαίας μοίρας του ισχιακού νεύρου (ΠΜΙΝ). Η ΠΜΙΝ νευρώνει όλους τους μυς του κοινού περνιαίου νεύρου συν τη βραχεία κεφαλή του δικεφάλου μηριαίου. Επίσης οι βλάβες της ΠΜΙΝ είναι κυρίως αξονικές και δε θα συνοδεύονται από μερικό αποκλεισμό αγωγής περί την κεφαλή της περόνης.

Μια πτώση άκρου ποδός μπορεί να οφείλεται σε νόσο μυών, όπως σε μυοτονική δυστροφία. Εδώ υπάρχουν ευρήματα και σε άλλα επίπεδα όπως π.χ. σε μιμικούς μυς. Η βελόνα του ΗΜΓ μπορεί να αποκαλύψει μικρά πολυφασικά δυναμικά κινητικών μονάδων που επιστρατεύονταν εύκολα και μαζικά, ενώ παράλληλα ακούγονταν μυοτονικές εκφορτίσεις.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση της πτώση άκρου ποδός εξαρτάται από τη συμπτωματολογία του ασθενούς, τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας και βέβαια την ακριβή διάγνωση. Στις περιπτώσεις όπου υπάρχει πόνος πρέπει να αντιμετωπιστεί είτε με απλά παυσίπονα είτε με φάρμακα ειδικά για το νευροπαθητικό πόνο, όπως SSRI's, αντιεπιληπτικά, οπιοειδή και αγωνιστές μ-υποδοχέων. Στην αντιμετώπιση του πόνου μπορούν να βοηθήσουν και φυσικά μέσα όπως η θερμότητα, ο πάγος και η ιοντοφόρηση. Τα δύο πρώτα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε άτομα με διαταραχές αισθητικότητας καθώς μπορεί να προκαλέσουν βλάβη. Η ιοντοφόρηση είναι μία τεχνική που περιλαμβάνει τη διαδερμική μεταφορά ιοντικά φορτισμένων φαρμάκων (π.χ. αντιφλεγμονώδη, κορτιζόνη) στα μαλακά μόρια με τη χρήση ηλεκτρικού ρεύματος. Σε ασθενείς με διαταραχές αισθητικότητας δεν πρέπει να παραλείπεται ο καθημερι-

νός έλεγχος του πέλματος ώστε να εντοπιστούν και να αντιμετωπιστούν τυχόν έλκη πίεσης⁵⁴.

Η σωστή διάγνωση της βλάβης είναι υψίστης σημασίας ώστε να δοθεί κατάλληλη θεραπεία και να επιτευχθεί η μέγιστη λειτουργικότητα. Εκτός από κάποιες επείγουσες καταστάσεις οι οποίες χρήζουν άμεσης διερεύνησης και αντιμετώπισης (π.χ. ανοικτά τραύματα, σύνδρομο διαμερίσματος), οι περνιαίες νευροπάθειες παρακολουθούνται κλινικά και ηλεκτρομυογραφικά και αντιμετωπίζονται αρχικά συντηρητικά^{55,56}. Η αρχική προσέγγιση είναι μη χειρουργική, διότι μερική ή πλήρης αυτόματη ανάρρωση είναι πιθανή με την πάροδο του χρόνου. Αυτό ισχύει ιδίως στην περίπτωση της νευραπραξίας, όπου έχουν παρατηρηθεί εξαιρετικά αποτελέσματα με τη συντηρητική αντιμετώπιση⁵⁷. Σε περίπτωση συμπίεσης του νεύρου ένα γενικά αποδεκτό διάστημα αναμονής είναι αυτό των 3-6 μηνών⁹. Τροποποίηση κάποιων συνηθειών είναι σημαντική, όπως αποφυγή του σταυρώματος των ποδιών.

Η αποκατάσταση περιλαμβάνει φυσιοθεραπεία, φυσικά μέσα, ορθωτικές συσκευές, κνημοποδικούς νάρθηκες. Η νευρολογική ανάληψη μιας τέτοιας βλάβης συνήθως αναμένεται στους 3-6 μήνες. Εάν υπάρχει διατομή του νεύρου ή αξονική απώλεια, η ενδυνάμωση των απονευρωμένων μυών δε θα είχε νόημα. Το ίδιο ισχύει και στις περιπτώσεις πλήρους απώλειας μυϊκής ισχύος όπου οι ασκήσεις εύρους κίνησης αποτελούν τη μόνη φυσιοθεραπευτική παρέμβαση. Αντίθετα στις περιπτώσεις όπου οι διατομές του νεύρου είναι μικρές η ενδυνάμωση θα βοηθούσε σημαντικά στη λειτουργική ανάληψη. Για να επιτευχθεί ένα καλό πρότυπο βάδισης δε θα πρέπει να παραλείπεται και η διατήρηση εύρους κίνησης της ποδοκνημικής καθώς τυχόν ρικνώσεις και δημιουργία ραιβοίπποποδίας θα παρεμπόδιζαν τη βάδιση. Ανεξαρτήτως αιτιολογίας όλοι οι ασθενείς με αδυναμία ραχιαίας κάμψης άκρου ποδός πρέπει να ακολουθούν καθημερινά πρόγραμμα διατακτικών ασκήσεων ώστε να αποτραπούν οι ρικνώσεις, οι οποίες άπαξ και δημιουργηθούν εμποδίζουν κάθε παρέμβαση (όπως έναν κηδεμόνα). Όσον αφορά τις θεραπείες διέγερσης του περνιαίου νεύρου, αυτές κερδίζουν συνεχώς έδαφος σε βλάβες κεντρικής αιτιολογίας και προϋποθέτουν ένα ακέραιο περνιαίο νεύρο^{37,58}.

Στις περιπτώσεις που ο ασθενής παρουσιάζει αδυναμία έκτασης μόνο των δακτύλων, κάτι που συμβαίνει σε περιφερική βλάβη του εν τω βάθει περνιαίου νεύρου, ένα σταθερό υπόδημα θα ήταν αρκετό για να βελτιωθεί η βάδιση. Ένα πιο ειδικό υπόδημα, τύπου "rocker-bottom" ίσως να μείωνε περαιτέρω τις δαπάνες ενέργειας. Σε βλάβη του επιπολής περνιαίου νεύρου η τοποθέτηση μιας εξωτερικής σφήνας στον πάτο του υποδήματος θα μείωνε τον υπτιασμό που δημιουργείται και θα ήταν αρκετά βοηθητική. Σε βλάβη του εν τω βάθει περνιαίου νεύρου εγγύς (πιο κεντρικά) ο ασθενής δε θα δύνατο να εκτελέσει ραχιαία κάμψη όλου του άκρου ποδός και επομένως ένας κνημοποδικός κηδεμόνας θα ήταν απαραίτητος. Αυτός θα διατηρούσε την ποδοκνημική σε ουδέτερη θέση

και θα συντελούσε σε ένα φυσιολογικό βάδισμα. Επίσης και σε βλάβη κοινού περωναίου νεύρου, όπου το πέλμα θα είχε την τάση να βρίσκεται σε πελματιαία κάμψη και ανάσπαση του έσω χείλους, ένας κνημοποδικός κηδεμόνας θα ήταν απαραίτητος. Ωστόσο εδώ ο κηδεμόνας πρέπει να είναι περισσότερο σταθερός.

Μία πιο επιθετική προσέγγιση είναι απαραίτητη σε περίπτωση που η νευρική βλάβη (ακόμα και η νευραπραξία) παρουσιάζεται με πλήρη απώλεια μυϊκής ισχύος ή αισθητικότητας. Χειρουργική επέμβαση και αποσυμπίεση πρέπει να επιχειρείται και στις περιπτώσεις αιφνίδιας επιδείνωσης ή σε βλάβη χωρίς σημάδια βελτίωσης μέσα στους 3-6 μήνες. Σε περίπτωση ανοικτού τραύματος πρέπει να γίνεται επέμβαση εντός 72 ωρών⁵⁹. Η διόρθωση με συρραφή προτιμάται από τη διόρθωση με μόσχευμα, ενώ τα μικρότερα μοσχεύματα επιφέρουν καλύτερα αποτελέσματα^{60,61}. Σε μία σειρά με 381 ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε παρεμβατικές τεχνικές για διόρθωση της βλάβης του κοινού περωναίου νεύρου, αντιβαρική ή περισσότερο δυνατή ραχιαία κάμψη επιτεύχθηκε στο 75% των ασθενών που χρησιμοποίησαν μόσχευμα μικρότερο από 6 εκ.⁶⁰.

Στις περιπτώσεις που διαπιστωθεί συμπίεση του νεύρου από κάποιον παράγοντα (π.χ. γάγγλιο) πρώτο βήμα αποτελεί η εξάλειψη αυτού του παράγοντα ώστε να αποφευχθεί περαιτέρω συμπίεση και στη συνέχεια η ένταξη σε πρόγραμμα αποκατάστασης. Τα καλύτερα αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί με την αποκατάσταση του νεύρου χρησιμοποιώντας νευρόλυση, με την επάνοδο λειτουργικότητας να φτάνει έως και το 97% σε μία μελέτη⁶⁰. Εάν αυτό δεν είναι δυνατό, η χρήση αυτόλογων μοσχευμάτων είναι η αμέσως καλύτερη επιλογή, με το γαστροκνημιαίο νεύρο να είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο. Εναλλακτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν νευραγωγικοί αγωγοί (όπως φλέβες, βιοαπορροφήσιμοι αγωγοί), οι οποίοι έχειδειχθεί ότι δύναται να επανανευρώσουν μικρά κενά της τάξεως των 3 εκ, με συγκρίσιμα αποτελέσματα με αυτά των αυτόλογων μοσχευμάτων⁶².

Αν και η αποτελεσματικότητα της τενοντομεταφοράς δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί αποτελεί επιλογή ανάγκης σε περιπτώσεις όπως μεγάλη τμηματική απώλεια νεύρου ή μεγάλη απόσταση επανανεύρωσης. Αυτή η επέμβαση τυπικά περιλαμβάνει μεταφορά από τον οπίσθιο κνημιαίο τένοντα στη ραχιαία επιφάνεια του ποδιού ώστε να επιτευχθεί η ενεργητική ραχιαία κάμψη⁶³. Αυτό συνήθως διενεργείται σε συνδυασμό με αρθρόδεση της υποστραγαλικής άρθρωσης ένα χρόνο μετά τον τραυματισμό⁶⁴. Οι αρχές της νευρομεταφοράς δε διαφέρουν από αυτές της τενοντομεταφοράς. Έτσι, γίνεται προσπάθεια επιλογής του νεύρου με τη μεγαλύτερη συνέργεια, που στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι ένας κλάδος του κνημιαίου νεύρου⁶⁵.

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι οι περισσότερες περιπτώσεις πάρεσης περωναίου νεύρου ανακάμπτουν συν τω χρόνω με μη χειρουργικές μεθόδους. Χειρουργική αποκατάσταση διενεργείται είτε σε ανθεκτικές περιπτώ-

σεις που δεν παρουσιάζουν νευρολογική ανάληψη είτε σε κάποιες άλλες που καθιστούν την άμεση επέμβαση αναγκαία (π.χ. ένα οξύ ανοικτό τραύμα). Όταν η αποσυμπίεση ή η επισκευή του νεύρου είναι ανεπιτυχής και η πρόγνωση για αυτόματη ανάρρωση πτωχή, η τενοντομεταφορά ή η νευρομεταφορά πιθανόν να αποκαταστήσουν κάποια λειτουργικότητα.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Σε γενικές γραμμές η συντηρητική αντιμετώπιση αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής, εφόσον οι περισσότεροι ασθενείς αναρρώνουν σε διάστημα 3 έως 6 μηνών. Αυτό δε σημαίνει ότι όλοι οι ασθενείς θα παρουσιάσουν κλινική βελτίωση και αντίστοιχα κάποιοι θα παραμείνουν με μόνιμη διαταραχή βάδισης. Όταν παραμένει χωρίς θεραπεία η πάρεση περωναίου σχετίζεται με πτώση άκρου ποδός, ραιβοίπποποδία και μόνιμη αναπηρία σε ποσοστά 30-35%⁶⁶. Μία μερική πάρεση περωναίου νεύρου ανακάμπτει ταχύτερα λόγω της τοπικής ανανεύρωσης. Η επανανεύρωση μετά από μία πλήρη αξονική απώλεια επιτυγχάνεται με την αξονική ανάπτυξη από το κέντρο προς την περιφέρεια με ρυθμό συνήθως 1χιλ/ημέρα. Για αυτόν τον λόγο και βλάβες νεύρων κοντά στους μυς τους οποίους νευρώνουν έχουν καλύτερη πρόγνωση⁶⁷. Η ανάρρωση μετά από αξονική βλάβη όπως γίνεται κατανοητό απαιτεί συνήθως αρκετούς μήνες και μπορεί να είναι ατελής. Στην περίπτωση της απομυελινωτικής βλάβης ο άξονας του νεύρου παραμένει ανέπαφος και η επαναμυελίνωση ξεκινά συνήθως μετά από μερικές εβδομάδες¹⁴.

Βιβλιογραφία:

1. Brazis P, Masdeu J, Biller J. *Localization in clinical neurology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007
2. Agarwal P, Griffith A. *Peroneal mononeuropathy*. Emedicine. 2012
3. Bregman PJ, Schuenke M. *Current diagnosis and treatment of superficial fibular nerve injuries and entrapment*, Clin Podiatr Med Surg. 2016; 33(2):243-54 (ISSN: 1558-2302)
4. Richard LD, Wayne V, Adam WMM, Gray's Anatomy for Students, 2005 Elsevier
5. Rosse C, Gaddum-Rosse P. *Hollinshead's textbook of anatomy*. 5. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers; 1997
6. Kosinski C. *The course, mutual relations and distribution of the cutaneous nerves of the metatarsal region of leg and foot*. J Anat. 1926;60(3):274-297,
7. Hethfield KW, Williams JR. *Peripheral neuropathy and myopathy associated with bronchogenic carcinoma*. Brain. 1954;77(1):122-137,
8. Huelke DF. *The origin of the peroneal communicating nerve in adult man*. Anat Rec. 1958;132(1):81-92)
9. Fabre T, Piton C, Andre D, Lasseur E, Durandea A. *Peroneal nerve entrapment*. J Bone Joint Surg Am. 1998;80:47-53
10. Donovan A, Rosenberg ZS, Cavalcanti CF. *MR imaging of entrapment neuropathies of the lower extremity. Part 2. The knee, leg, ankle, and foot*. Radiographics. 2010;30(4):1001-1019
11. Cruz-Martinez A. *Peroneal neuropathy after weight loss*. J Peripher Nerv Syst. 2000;5:101-105

12. Yilmaz E, Karakurt L, Serin E, Güzel H. Peroneal nerve palsy due to rare reasons: a report of three cases. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2004;38(1):75–78
13. Sangwan SS, Marya KM, Kundu ZS, Yadav V, Devgan A, Siwach RC. Compressive peroneal neuropathy during harvesting season in Indian farmers. *Trop Doct.* 2004;34(4):244–246
14. Masakado Y, Kawakami M, Suzuki K, Abe L, Ota T, Kimura A: Clinical neurophysiology in the diagnosis of peroneal nerve palsy. *Keio J Med* 2008;57 (2):84–89
15. Stewart JD, Foot Drop: Where, why and what to do?, *Pract Neurol.* 2008; 8(3):158–69
16. Krych AJ, Giuseffi SA, Kuzma SA, Stuart MJ, Levy BA: Is peroneal nerve injury associated with worse function after knee dislocation? *Clin Orthop Relat Res* 2014;472(9):2630–2636
17. Brief JM, Brief R, Ergas E, Brief LP, Brief AA: Peroneal nerve injury with foot drop complicating ankle sprain: A series of four cases with review of the literature. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2009;67(4):374–377
18. Stewart JD. *Focal Peripheral Neuropathies.* New York: Elsevier; 1987. pp. 290–305
19. Shahar E, Landau E, Genizi J. Adolescence peroneal neuropathy associated with rapid marked weight reduction: case report and literature review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2007;11(1):50–54
20. Mont MA, Dellon AL, Chen F, Hungerford MW, Krackow KA, Hungerford DS. The operative treatment of peroneal nerve palsy. *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78(6):863–869
21. Fukuda H. Bilateral peroneal nerve palsy caused by intermittent pneumatic compression. *Intern Med.* 2006;45(2):93–94
22. Poage C, Roth C, Scott B. Peroneal nerve palsy: Evaluation and Management. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016 Jan;24(1):1–10
23. Kida K, Hara K, Sata T: Postoperative palsies of the common peroneal nerve and the tibial nerve associated with lateral position [Japanese]. *Masui* 2013;62(2): 217–219
24. Park JH, Hozack B, Kim P, et al: Common peroneal nerve palsy following total hip arthroplasty: Prognostic factors for recovery. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95(9): e551–e555
25. Zywił MG, Mont MA, McGrath MS, Ulrich SD, Bonutti PM, Bhav A: Peroneal nerve dysfunction after total knee arthroplasty: Characterization and treatment. *J Arthroplasty* 2011;26(3): 379–385
26. Yamamoto N, Koyano K. Neurovascular compression of the common peroneal nerve by varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;28(3):335–338
27. Yang LJ, Gala VC, McGillicuddy JE. Superficial peroneal nerve syndrome: an unusual nerve entrapment. Case report. *J Neurosurg.* 2006;104(5):820–823
28. Cebesoy O, Tutar E, Isik M, Arpacioğlu O. A case of isolated giant plexiform neurofibroma involving all branches of the common peroneal nerve. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2007;127(8):709–712
29. Greer-Bayramoglu RJ, Nimigan AS, Gan BS. Compression neuropathy of the peroneal nerve secondary to a ganglion cyst. *Can J Plast Surg.* 2008;16(3):181–183
30. Mahitchi E, Van Linthoudt D. Schwannoma of the deep peroneal nerve. An unusual presentation in rheumatology. *Praxis.* 2007;96(3):69–72
31. Llewellyn JG. The diabetic neuropathies: types, diagnosis & management. *J Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(10):ii15–ii19
32. Banchs I, Casasnovas C, Alberti A, De Jorge L, Povedano M, Montero J, et al. Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. *J Biomed Biotechnol.* 2009;2009:985415
33. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol.* 2009;8:654–667
34. Pareyson D, Scaiola V, Laurà M. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med.* 2006;8:3–22,15 Winn RH. *Youmans Neurological Surgery.* ed 6. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. pp. 2407–2408
35. Szigeti K, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:703–710
36. van Paassen BW, van der Kooij AJ, van Spaendonck-Zwarts KY, Verhamme C, Baas F, de Visser M. PMP22 related neuropathies : Charcot-Marie-Tooth disease type IA and Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:38
37. Weber DJ, Stein RB, Chan KM, Loeb GE, Richmond FJ, Rolf R, James K, Chong SL. BIONic WalkAide for correcting foot drop. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2004;6:4189–92
38. Berry H, Richardson PM. Common peroneal nerve palsy: a clinical and electrophysiological review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1976;39(12):1162–1171
39. Hage JJ, van der Steen LP, de Groot PJ. Difference in sensibility between the dominant and nondominant index finger as tested using the Semmes-Weinstein monofilaments pressure aesthesiometer. *J Hand Surg Am.* 1995;20(2):227–229
40. Pecina M, Krmpotic-Nemantic J, Markiewicz A. *Tunnel Syndromes.* 2. Boca Raton, FL: CRC Press; 1997. Peroneal Tunnel Syndromes; pp. 207–211
41. Katiirji B, Wilbourn AJ. High sciatic lesion mimicking peroneal neuropathy at the fibular head. *J Neurol Sci.* 1994; 121(2): 172–175
42. Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle. Principles and practice.* 4th ed. New York, NY: Oxford University Press, 2013
43. Spinner RJ, Atkinson JL, Scheithauer BW, Rock MG, Birch R, Kim TA, Kliot M, Kline DG, Tiel RL. Peroneal intraneural ganglia: the importance of the articular branch. *Clinical series. J Neurosurg.* 2003;99(2):319–27
44. Flores LP, Koerbel A, Tatagiba M. Peroneal nerve compression resulting from fibular head osteophyte-like lesions. *Surg Neurol.* 2005;64(3):249–52
45. Elhassan B, Steinmann SP: Entrapment neuropathy of the ulnar nerve. *J Am Acad Orthop Surg* 2007;15(11):672–681
46. Donovan A, Rosenberg ZS, Cavalcanti CF. MR imaging of entrapment neuropathies of the lower extremity. Part 2. The knee, leg, ankle, and foot. *Radiographics.* 2010;30(4):1001–1019
47. Visser LH. High-resolution sonography of the common peroneal nerve: detection of intraneural ganglia. *Neurology.* 2006;67:1473–5
48. Nodera H, Sato K, Terasawa Y, Takamatsu N, Kaji R. High-resolution sonography detects inflammatory changes in vasculitic neuropathy. *Muscle Nerve.* 2006;34(3):380–381
49. Rajabally YA, Narasimhan M. Electrophysiological entrapment syndromes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2011;44:444–447
50. Rempel DM, Diao E. Entrapment neuropathies : pathophysiology and pathogenesis. *J Electromyogr Kinesiol.* 2004;14:71–75
51. Marciniak C: Fibular (peroneal) neuropathy: Electrodiagnostic features and clinical correlates. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2013;24(1):121–137
52. Preston DC, Shapiro BE. Peroneal neuropathy. In: *Electromyography and neuromuscular disorders.* Philadelphia: Elsevier; 2005. pp. 343–54
53. Craig A: Entrapment neuropathies of the lower extremity. *PM R* 2013;5(5, suppl): S31–S40
54. Hagiwara Y, Hatori M, Kokubun S, Miyasaka Y. Gait

- characteristics of sciatic nerve palsy—a report of four cases. *Ups J Med Sci.* 2003;108:221–7
55. Garazzo D, Ferraresi S, Buffatti P. Surgical treatment of common peroneal nerve injuries: indications and results: a series of 62 cases. *J Neurosurg Sci.* 2004;48(3):105–12
56. Asp JP, Rand JA. Peroneal nerve palsy after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1990 Dec. (261):233–7.
57. Weber R, Boyd K, Mackinnon S: Repair and grafting of peripheral nerves, in Neligan P, ed: *Plastic Surgery*, ed 3. Philadelphia, PA, Elsevier, 2013, pp 464–478
58. Sheffler LR, Hennessey MT, Naples GG, Chae J. Peroneal nerve stimulation versus an ankle foot orthosis for correction of footdrop in stroke: impact on functional ambulation. *Neurorehabil Neural Repair.* 2006;20(30):355–60
59. Spinner RJ, Kline DG: Surgery for peripheral nerve and brachial plexus injuries or other nerve lesions. *Muscle Nerve* 2000;23(5):680–695
60. Kim DH, Murovic JA, Teil RL, Kline DG. Management and outcomes in 318 operative common peroneal nerve lesions at the LSU Health Sciences Center. *Neurosurgery.* 2004;54:1421–9
61. <https://emedicine.medscape.com/article/1234607-overview>
62. Ray WZ, Mackinnon SE: Management of nerve gaps: Autografts, allografts, nerve transfers, and end-to-side neurorrhaphy. *Exp Neurol* 2010;223(1):77–85
63. Ho B, Khan Z, Switaj PJ, et al: Treatment of peroneal nerve injuries with simultaneous tendon transfer and nerve exploration. *J Orthop Surg Res* 2014;9: 67–77
64. Epps CH. *Complications in orthopaedic surgery.* Philadelphia: JB Lipincott Company; 1994. pp. 473, 563, 568, 608–10, 757, 846, 1064–65, 1226–27, 1229
65. Nath RK, Lyons AB, Paizi M: Successful management of foot drop by nerve transfers to the deep peroneal nerve. *J Reconstr Microsurg* 2008;24(6):419–427
66. Aldea PA, Shaw WW: Lower extremity nerve injuries. *Clin Plast Surg* 1986;13(4): 691–699
67. Feinberg JH, Nadler SF, Krivickas LS. Peripheral nerve injuries in the athlete. *Sports Med.* 1997;24(6):385–408

Οξεία Εμφάνιση Οροαρνητικής Αυτοάνοσης Ηπατίτιδας. Μια Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

Αθανάσιος Κοντός, Θεόδωρος Κατσίκας, Αικατερίνη Σερέτη,
Αδαμαντία - Ζήση Σερμπετζόγλου, Στυλιανή Ηρακλειανού

Γ' Παθολογική Κλινική «Τζανείου» Νοσοκομείου Πειραιάς

Κατηγορία εργασίας: Ενδιαφέρουσα περίπτωση

Acute Appearance of Seronegative Autoimmune Hepatitis. A Case Report

A.Kontos, Th. Katsikas, Ai. Sereti, A. - Z. Sermpetzoglou, S. Iraklianiou

C' Internal Medicine Department of "Tzaneio" General Hospital of Piraeus

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αυτοάνοσος ηπατίτιδα (ΑΗ) μπορεί να εμφανισθεί με εικόνα οξείας ηπατίτιδας, που δεν διαχωρίζεται ευχερώς από τις κλασσικές οξείες ιογενείς ηπατίτιδες. Πρόκειται για ασθενή με διάγνωση ΑΗ η οποία εκδηλώθηκε με εικόνα οξείας ηπατίτιδας και χολόστασης και στην οποία απουσίαζαν οι ορολογικοί δείκτες αυτοανοσίας.

Λέξεις κλειδιά: **Αυτοάνοσος ηπατίτιδα, οξεία ηπατίτιδα, χολόσταση**

ABSTRACT

Autoimmune hepatitis (AH) may appear with a picture of acute hepatitis, which is not easily separated from classical acute viral hepatitis. This is a patient with AH diagnosis which was manifested by a picture of acute hepatitis and cholestasis and in which the autoimmune serological markers were absent.

Key words: **Autoimmune hepatitis; acute hepatitis; cholestasis**

Υλικό και μέθοδος

Ασθενής, θήλυ, ετών 63, με ιστορικό προηγηθείσας ηπατίτιδας Β, σακχαρώδους διαβήτη τύπου II, οστεοαρθρίτιδας (για την οποία ελάμβανε ΜΣΑΦ και παρακεταμόλη) προσήλθε λόγω οξείας εμφάνισης ίκτερου και δεκατικής πυρετικής κίνησης έως 37,5°C με συνοδό κόπωση από αρκετές εβδομάδες.

Στην ασθενή διενεργήθηκε πλήρης ορολογικός έλεγχος-προς αποκλεισμό άλλης οξείας ιογενούς ηπατίτιδας, νόσου Wilsono οποίος ήταν αρνητικός (Πίν. 1,2).

Εκ του απεικονιστικού ελέγχου με υπέρηχο και CT άνω κοιλίας, καθώς και Triplex σπληνοπυλαίου άξονα διαπιστώθηκε ήπαρ ελαφρώς αυξημένων διαστάσεων, παρουσία διάχυτων οζιδίων, διάταση πυλαίας φλέβας, σπληνομεγαλία και μικρή ποσότητα ασκτικού υγρού.

Με τον αποκλεισμό άλλων αιτιών οξείας ηπατίτιδας και σύμφωνα με τον διαγνωστικό αλγόριθμο υπερχολερυθραιμίας (εικ. 1), (Πιν. 3, 4), η ασθενής υποβλήθηκε σε βιοψία ήπατος, η ιστολογική εξέταση της οποίας ήταν συμβατή με αυτοάνοση ηπατίτιδα (περιπυλαία ηπατίτιδα) (εικ. 2, 3).

Συζήτηση

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα διακρίνεται σε δυο κατηγορίες: τύπου Ι με θετικά ANA, ASMA (έναντι λείων μυϊκών ινών, p-ANCA, ή σπανιότερα αντισώματα έναντι ηπατικών αντιγόνων ή αντιγόνων ήπατος-παγκρέατος (αντι-SLA/LP), όπου συχνά συνυπάρχουν και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ελκώδης κολίτιδα και τύπου II: μεαντισώματα

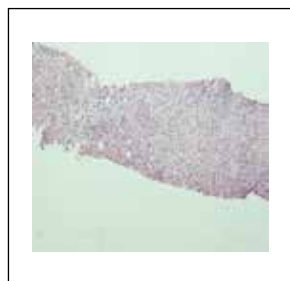
Η ασθενής τέθηκε σε πρεδνιζολόνη (75mg) με βελτίωση της κλινικής εικόνας και των βιοχημικών παραμέτρων.

Συμπεράσματα

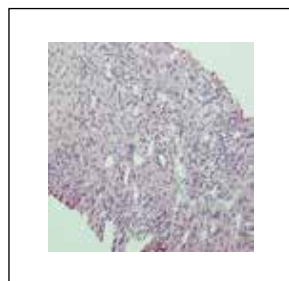
Μολονότι είναι γνωστό ότι η αυτοάνοση ηπατίτιδα μπορεί να εκδηλωθεί ως οξεία ηπατίτιδα, η διάγνωση είναι δυνατόν να καθυστερήσει λόγω βραδύτητας εκδήλωσης των αυτοαντισωμάτων στον ορό. Βάσει του διαγνωστικού αλγορίθμου δεν θα πρέπει να χρονοτριβεί η επεμβατική βιοψία ήπατος και επί υποψίας της νόσου η έναρξη θεραπείας πρέπει να γίνεται άμεσα.



Εικόνα 1: Διαγνωστικός αλγόριθμος υπερχολερουθριναιμίας



Εικόνα 2: Ηπατικός κύλινδρος με στοιχεία αυτοάνοσης ηπατίτιδας (ΗΕ x10)



Εικόνα 3: Διάταση πυλαίων διασθημάτων με υπερπλασία χοληφόρων και πυκνές φλεγμονώδεις διηθήσεις (HE x 40)

Πίνακας Ι: Εργαστηριακός έλεγχος εισόδου

WBC 4,560 K/μL	K. opoi 3.4 meq/l	SGOT 760 U/l
NEUT 52.2%	Na opoi 137.0 meq/l	SGPT 505 U/l
LYMPH 35.1%	LDH 1617 U/l	C.P.K 246 U/l
HCT 40%	Χοληρυθρίνη O ₂ /A ₁ 6,3/4,37	γ-GT 144 U/l
HB 12.3g/dL	C.P.K MB 44.0 U/l	ALP 95 U/l
PLT 135K/μL	Σάκχαρο 138 mg/dL	CR.P 21 mg/l
PT-INR 1.6	Ουρία 26 mg/dl	Όξινα λευκώματα 5.8 gr/l
APTT 45.5 sec	Κρεατινίνη 0.7 mg/dl	Αλβουμίνη 2.7

Πίνακας 2: Ορολογικός έλεγχος

LKM1 (-)	HAV (-)	B12 811
HBsAg (-)	Ανοσοσφαιρίνη IgG 2381	CEA (-)
Anti-HBsAb (+)	Ανοσοσφαιρίνη IgM 100	aFP (-)
Anti-core Ολικό (+)	ANA (-)	CA 125 62.50
Anti-core IgM(-)	ANCA (-)	CA 15.3 (-)
HbeAg (-)	Σερουπλάσμινη 0.39	CA 19.9 (-)
HbeAb(+)	ASMA 1/20 (αντίπερα Κ.Φ όρα)	
HCV (-)	T.S.H 1.79	

Πίνακας 3: Αναθεωρημένα κριτήρια για τη διάγνωση της AIH (International Autoimmune Hepatitis Group)

Διευκρινιστικές ερωτήσεις της συνέντευξης με το πλοίο			
Ερώτηση	Απάντηση	Ερώτηση	Απάντηση
Γνωρίζετε γαλά	7	Βασισμένοι είναι	7
		>5 γρ. λάργες	2
		<5 γρ. λάργες	2
ALP/ST ή ALI ενόλητες		Παραγωγή άλλων αποβλήτων κοιλότητας	2
<1.5	2		
1.5-3.0	0		
>3.0	2		
ΣΜΑ, ΣΜΑ Δ, αέρι (ΣΜΑ)			
<2.00	1	Αντικείμενα κοιλότητας	3
1.80	2	Αντικείμενα κοιλότητας/αποβλήτων	1
<1.40	1	Ποσότητα	1
<1.40	0	Τίποτα, κάτι να αποβλήτων	5
		Αποβλήτων κοιλότητας	3
		Μέγεθος αποβλήτων	1
Οξεία ΣΜΑ	4	ΣΜΑ ΣΜΑ 1 & 204	1
Διάρκεια παραγωγής αποβλήτων		Αποβλήτων άλλων αποβλήτων	1
Οξεία	3		
Αποβλήτων	3		
Αποβλήτων άλλων αποβλήτων		Αποβλήτων άλλων αποβλήτων	
ΣΜΑ	4	Ποσότητα	2
Οξεία	1	Ποσότητα	3
Ποσότητα αποβλήτων		Ποσότητα αποβλήτων	
Αποβλήτων άλλων αποβλήτων	>15	Αποβλήτων άλλων αποβλήτων	<17
Αποβλήτων άλλων αποβλήτων	10-15	Αποβλήτων άλλων αποβλήτων	10-15

Πίνακας 4: Νοσήματα που έχουν συσχετιστεί με αυτοάνοση ηπατίτιδα

<p>ΠΙΝΑΚΑΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΕΥΣΥΣΤΙΣΤΕΙ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΘΡΩΠΗ ΗΠΙΣΤΙΤΙΔΑ</p>	
Υπερθυρεοειδισμός	
Ρευματοειδής Αρθρίτιδα	
Θυρεοειδίτιδα Hashimoto	
Σύνδρομο Sjögren	
Αυτοάνοση Αμυλοτική Ανομία - ΣΕΑ	
Ιδιοπαθής Θρομβοκυτταλική Πορφύρα	
Νευρική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα	
Ελκώδης Κολίτιδα	
Μικτή Νόσος του Συνδετικού Ιστού	
Κολοκάκη	
Συστηματικό Σκληρόδερμα - Πολυμυοσίτιδα	
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1	
Αντιψωφολιτικό Σύνδρομο	
Άσπας διαβήτης	
Πτερυγοειδίτιδα	
Σύνδρομο Αυτοάνοσης Πολυενδοκρινεπάθειας τύπου Ι	
Μελαγχρωστική Κνίδωση	
Πτυερμονική βήχας	
Ευστασιολικό Σύνδρομο	
Στρωματοματιοειδίτιδα	
Μυσθόεινια	
Λιχνοειδής Πτυρίαση	
Αρθροκυτταλίδα / Νόσος Αδμαντίου-Behcet	

Ο Ρόλος των Αναστολέων της **5α Ρεδουκτάσης** στην Πρόληψη του Καρκίνου του Προστάτη

Κωνσταντίνος Σταματίου, Κωνσταντίνος Ζιούτος
Γενικό Νοσοκομείο «ΤΖΑΝΕΙΟ»

*The Role of the 5α Reductase Inhibitors
in Prevention of Prostate Cancer*

K. Stamatiou, K. Zioutos
General Hospital of "Tzaneio"

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η τεστοστερόνη στον προστάτη δε δρα άμεσα αλλά μέσω της μετατροπής της σε διυδροτεστοστερόνη (DHT), σε μία αντίδραση που καταλύεται από το ένζυμο 5α ρεδουκτάση. Η διυδροτεστοστερόνη είναι το κύριο και ισχυρότερο ανδρογόνο του προστατικού ιστού, υπεύθυνο για την ανάπτυξη και τη διατήρηση της λειτουργίας του αδενικού επιθηλίου του προστάτη και αποτελεί περισσότερο από το 90% του συνόλου των ανδρογόνων στον προστάτη. Οι αναστολείς της 5α ρεδουκτάσης, αναστέλλοντας την παραγωγή της διυδροτεστοστερόνης μέσα στον προστάτη αδέν, χρησιμοποιούνται σήμερα ευρέως στη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη και αυξημένο ενδιαφέρον υπάρχει στον πιθανό ρόλο τους στην πρόληψη του προστατικού καρκίνου. Στο συγκεκριμένο άρθρο γίνεται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στη χρήση τους στη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (ΚΥΠ) και την ενδεχόμενη χημειοπροστατευτική δράση τους στον προστατικό καρκίνο.

Λέξεις κλειδιά: Αναστολείς 5α ρεδουκτάσης, φιναστερίδη, καλοήθης υπερπλασία προστάτη, καρκίνος προστάτη, χημειοπροφύλαξη

ABSTRACT

Testosterone in prostate does not act directly but is converted to a more potent androgen, 5α dihydrotestosterone (DHT) by the enzyme 5α reductase (especially the isoform type 2).

90% of testosterone is converted to DHT within the prostate. 5α reductase inhibitors by inhibiting the enzyme 5α reductase are now in widespread use for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH) and recently have come under the spotlight in prevention of prostate cancer.

The following article reviews the literature and highlights the experience to date with 5α reductase inhibitors in BPH management and chemoprevention of prostate cancer.

Key words: 5α reductase inhibitors; finasteride; benign prostatic hyperplasia; prostate cancer; chemoprevention

Εισαγωγή

Η τεστοστερόνη στον προστάτη, αντίθετα με άλλα όργανα στόχους (σκελετικοί μύες, εγκέφαλος, σπερματικά σωληνάκια) δεν δρα άμεσα αλλά μέσω της μετατροπής της σε διυδροτεστοστερόνη (DHT) σε μία αντίδραση που λαμβάνει χώρα είτε στο κυτταρόπλασμα είτε στον πυρήνα του κυττάρου στόχου και καταλύεται από το ένζυμο 5α αναγωγάση (και κυρίως το ισοένζυμο του 2). Η διυδροτεστοστερόνη είναι το κύριο και ισχυρότερο ανδρογόνο του προστατικού ιστού υπεύθυνο για την ανάπτυξη και τη διατήρηση της λειτουργίας του αδενικού επιθηλίου του προστάτη και απαρτίζει πλέον του 90% του συνόλου των ανδρογόνων στον προστάτη. Η δράση της DHT πραγματοποιείται με ένωση της στον υποδοχέα ανδρογόνων. Στον πυρήνα, το σύμπλεγμα DHT/υποδοχέα ανδρογόνου συνδέεται σε ειδικές θέσεις του DNA, αυξάνοντας την μεταγραφή ανδρογόνο-εξαρτώμενων γονιδίων, την σύνθεση πρωτεϊνών προάγοντας τελικά τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό¹.

Ο ζωτικής σημασίας ρόλος των ανδρογόνων στην ανάπτυξη του φυσιολογικού αλλά και του καρκινικού προστατικού κυττάρου καθώς επίσης και η απουσία καλοήθους υπερπλασίας και προστατικού καρκίνου στα άτομα με συγγενή ανεπάρκεια της 5α αναγωγάσης τύπου 2 οδήγησαν στην υπόθεση ότι η αναστολή της 5α αναγωγάσης μπορεί να έχει ένα χημείο-προστατευτικό ρόλο. Κατά μία άποψη, εφόσον η αναστολή της μετατροπής της τεστοστερόνης σε διυδροτεστοστερόνη έχει σαν μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα την ενεργοποίηση γονιδίων που εμπλέκονται στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, η χορήγηση αναστολέων της 5-α αναγωγάσης όχι μόνο θα εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό αλλά και θα ευνοούσε την καταστροφή των άτυπων κυττάρων. Σε επιβεβαίωση των παραπάνω ορισμένες πιλοτικές μελέτες αναστολέων της 5α αναγωγάσης στην θεραπεία της ΚΥΠ ανέδειξαν παρεμπιπτόντως μείωση του ποσοστού προστατικού καρκίνου στην ομάδα αναστολέων της 5α αναγωγάσης σε σχέση με το ψευδοφάρμακο^{2,3}. Επιπλέον πειραματικές μελέτες απέδειξαν ότι η χορήγηση φιναστερίδης (finasteride) εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων (LNCaP) in-vitro⁴, η χορήγηση turosteride ανέστειλε την πρόοδο προστατικού καρκίνου σε πειραματόζωα⁵, ενώ η χορήγηση epristeride ανέστειλε την αύξηση καρκινικών κυττάρων ανθρώπινων και ζωικών προστατικών αδένων⁶. Σε αντίθεση όμως με τα πειραματικά μοντέλα, μια μικρής κλίμακας μελέτη ατόμων με υψηλό PSA και αρνητική βιοψία αποκάλυψε ότι παρά την χημειοπροφύλαξη με φιναστερίδη για 12 μήνες, η ομάδα της φιναστερίδης εμφάνισε καρκίνο στην επαναληπτική βιοψία σε μεγαλύτερη συχνότητα από εκείνη της ομάδας placebo⁷.

Σύμφωνα με τη δεύτερη άποψη, η αναστολή της 5α-reductase και η μη μετατροπή της τεστοστερόνης σε διυδροτεστοστερόνη θεωρητικά θα οδηγούσε

σε συσσώρευση τεστοστερόνης στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων του προστάτη. Τα διαρκώς αυξανόμενα επίπεδα τεστοστερόνης μπορούν μακροπρόθεσμα να οδηγήσουν στην ενεργοποίηση λανθάνοντων καρκινωμάτων⁸. Σε επιβεβαίωση της παραπάνω θεωρίας, μια μικρής κλίμακας πειραματική μελέτη ατόμων με υψηλά επίπεδα PSA ορού αποκάλυψε ότι η χορήγηση φιναστερίδης πιθανώς να επιταχύνει τη μετατροπή της προστατικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας σε διηθητικό καρκίνο. Άλλες ωστόσο μελέτες κατέδειξαν ότι τόσο η χορήγηση φιναστερίδης (εκλεκτικός αναστολέας της 5α αναγωγάσης) όσο και FK 143 (μη εκλεκτικός αναστολέας της 5α αναγωγάσης) μείωσε το ποσοστό ανάπτυξης προστατικού καρκίνου και την πρόοδο της νόσου σε πειραματόζωα^{9,10}. Πιο πρόσφατη μελέτη των Wurzel et al διαπίστωσε ότι οι αναστολείς της 5α-reductase όχι μόνο δεν αυξάνουν αλλά μειώνουν την ενδοπροστατική συγκέντρωση διυδροτεστοστερόνης και μάλιστα κατά 94% σχετικά με το ψευδοφάρμακο ενώ αντίθετα η διυδροτεστοστερόνη του ορού παραμένει σε σταθερά επίπεδα¹¹.

Η μακροχρόνια και μεγάλης κλίμακας μελέτη πρόληψης PCPT¹² δεν πέτυχε διευκρινίσει οριστικά το ρόλο των αναστολέων της 5-α-αναγωγάσης στην πρόληψη του καρκίνου του προστάτη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η χορήγηση της φιναστερίδης κατά τη διάρκεια της μελέτης οδήγησε σε μια μείωση της εμφάνισης καρκίνου κατά 24,8%. Παρότι η μελέτη κατέδειξε μια τόσο μεγάλη, κλινικά αποδεδειγμένη, μείωση στην εμφάνιση καρκίνου στην ομάδα μελέτης της φιναστερίδης και θα μπορούσε να συμπεράνει κανείς ότι η αναστολή της 5-α-αναγωγάσης μειώνει σημαντικά την επίπτωση, η ανεύρεση υψηλότερου ποσοστού κακώς διαφοροποιημένων καρκίνων (Gleason score 7-10) στην ομάδα της finasteride (6.4%) έναντι της ομάδας placebo (5.1%) δημιούργησε αμφιβολίες σε σχέση με την αποτελεσματικότητα και την επίδραση. Είναι χαρακτηριστικό άλλωστε ότι το εύρημα του υψηλού ποσοστού κακώς διαφοροποιημένων καρκίνων σε χρήστες finasteride εμφανίζεται παρεμπιπτόντως και σε άλλη μελέτη με διαφορετικό στόχο και σχεδιασμό (MTOPS). Τόσο η εξήγηση όσο και η σημασία του φαινομένου δεν έχουν διευκρινιστεί, έχουν δε προταθεί διάφορες υποθέσεις: 1) Η φιναστερίδη προκαλεί την ανάπτυξη κακώς διαφοροποιημένων προστατικών καρκίνων λόγω της αλλαγής του ορμονικού περιβάλλοντος, 2) αλλάζει τη μορφολογία του προστατικού κυττάρου καθιστώντας το μορφολογικά παρόμοιο με το καρκινικό προστατικό κύτταρο σε αντί-ανδρογονική θεραπεία, 3) με τη μείωση του προστατικού όγκου αναδεικνύει τους επιθετικότερους προστατικούς όγκους, 4) εκτρέπει κάποιους καρκίνους προς την επιθετικότερη μορφή, ή τέλος 5) παρέχει επιτυχή χημειοπροφύλαξη για όλους τους υπόλοιπους καρκίνους εκτός εκείνων που αναπόφευκτα θα εξελίσσονταν.

Η πρώτη άποψη που υποστηρίχτηκε αρχικά ως η πι-

θανότερη¹³, θα υποστηρίζονταν από μια βαθμιαία και προοδευτική αύξηση στην αναλογία των κακώς διαφοροποιημένων προστατικών καρκίνων κατά τη διάρκεια των 7 ετών της μελέτης στην ομάδα της φιναστερίδης¹⁴. Αντίθετα όμως με τα αναμενόμενα, αυτή ήταν αυξομειούμενη με χαρακτηριστική πτωτική τάση μετά το τέταρτο έτος η οποία έφθινε βαθμιαία μέχρι το τελευταίο έτος της μελέτης. Η δεύτερη άποψη, που στηρίζεται στην παρατήρηση των ιστολογικών αλλαγών στην μορφολογία του προστατικού κυττάρου κατά τη διάρκεια αντί-ανδρογονικής θεραπείας¹⁵, θεωρεί ότι η αλλοίωση της ιστολογικής εικόνας του προστατικού ιστού από τους αναστολείς της 5 α – reductase επηρεάζει την διαβάθμιση της ιστολογικής διαφοροποίησης του καρκίνου καθιστώντας τον μορφολογικά παρόμοιο με τα κακώς διαφοροποιημένα καρκινώματα. Η άποψη αυτή αποτελεί μια εναλλακτική πειστική εξήγηση της ανεύρεσης υψηλού ποσοστού κακώς διαφοροποιημένων καρκίνων στην ομάδα της φιναστερίδης. Πράγματι, τόσο η μελέτη υλικού βιοψιών όσο και η μελέτη παρασκευασμάτων προστατεκτομής κατέδειξαν χαρακτηριστικές αλλοιώσεις από την επίδραση της φιναστερίδης επάνω στον καρκινικό προστατικό ιστό¹⁶ κυρίως μικρό μέγεθος αδένων και εξαφάνιση του στρώματος μεταξύ των αδένων αλλά και άλλες χωροταξικές αλλοιώσεις τις ιστολογίας του αδένα¹⁷ που παραπέμπουν στις ατροφικές βλάβες που συχνά ενυπάρχουν σε σειρές καρκινικών κυττάρων υψηλόβαθμου Gleason score^{18,19}.

Η τρίτη άποψη βασίζεται στην δυσαναλογία των ατόμων από τις δύο ομάδες που υποβλήθηκαν τελικά σε βιοψία προστάτη. Πολύ περισσότερα άτομα από την ομάδα placebo οδηγήθηκαν στη βιοψία και ως εκ τούτου διαγνώστηκαν περισσότεροι και μεγαλύτερης ιστολογικής ποικιλίας καρκινώματα στην ομάδα αυτή σε σχέση με την ομάδα της φιναστερίδης. Σύμφωνα με την άποψη αυτή, υπήρξε μείωση της ανάγκης για χειρουργική επέμβαση προς θεραπεία των συμπτωμάτων της ΚΥΠ στην ομάδα της finasteride λόγω ακριβώς της φιναστερίδης. Πράγματι, καθώς οι ασθενείς της ομάδας της φιναστερίδης που υποβλήθηκαν σε προστατεκτομή ήταν λιγότεροι από την ομάδα placebo, λιγότεροι ήταν και οι μικροσκοπικοί καλά διαφοροποιημένοι καρκίνοι που αποτελούν συχνά τυχαίο εύρημα στο υλικό της προστατεκτομής. Η άποψη αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι ο αριθμός των καρκίνων υψηλόβαθμου Gleason score που εντοπίστηκαν στις βιοψίες ήταν σχεδόν ο ίδιος και στις δύο ομάδες. Επιπλέον, η απώλεια της διάγνωσης κάποιων καλά και μέτρια διαφοροποιημένων νεοπλασμάτων λόγω της αλλαγής στην τιμή του PSA και της απτικής εντύπωσης της ΔΕΠ αποτελεί άλλη μια πιθανή εξήγηση του μικρότερου ποσοστού ανίχνευσης όγκων καλής διαφοροποίησης στην ομάδα της φιναστερίδης. Καθώς μάλιστα όσο μικραίνει είναι το μέγεθος του αδένα τόσο περισσότερο εξασφαλίζεται η επαρκής δειγματοληψία, η παράλληλη μείωση του προστατικού όγκου στην ομά-

δα της finasteride αύξησε την πιθανότητα ανίχνευσης των επιθετικότερων προστατικών όγκων²⁰. Αντίθετα με τις προηγούμενες, η άποψη που υποστηρίζει ότι η φιναστερίδη εκτρέπει κάποιους καρκίνους προς την επιθετικότερη μορφή, μάλλον δεν ευσταθεί. Η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων δεν συνδέθηκε με ανευλοειδία του DNA σε στατιστικά σημαντικό βαθμό²¹ ούτε επέδρασε στην ιστολογική εμφάνιση²² αλλά και στην έκταση της υψηλόβαθμης PIN²³. Επιπλέον ενώ στους καρκίνους με Gleason score 1-3 η δραστηριότητα της 5-α-αναγωγής είναι ελάχιστη, στους καρκίνους με Gleason score 4 και 5 δεν αποδείχτηκε καμία επίδραση²⁴. Αληθοφάνης τέλος θα μπορούσε να είναι και η πέμπτη άποψη που πρεσβεύει ότι το αποτέλεσμα δεν αντιπροσωπεύει έναν αυξανόμενο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκινώματος υψηλής κακοήθειας αλλά μάλλον μια μείωση στον κίνδυνο ανάπτυξης όγκων χαμηλότερου βαθμού Gleason παρέχοντας επιτυχή χημειοπροφύλαξη για όλους τους υπόλοιπους καρκίνους εκτός εκείνους που αναπόφευκτα θα εξελίσσονταν.

Ορισμένοι ερευνητές μάλιστα υποστηρίζουν ότι η ντουταστερίδη (dutasteride) που αναστέλλει και τους δύο υποτύπους (τύπος 1 και 2) των αναστολέων της α αναγωγής θα έχει μεγαλύτερη χημειοπροφυλακτική δράση απ' ότι η φιναστερίδη¹⁷ η οποία αναστέλλει μόνο τον τύπο 2 (που πιθανότατα σχετίζεται λιγότερο με τον προστατικό καρκίνο). Τα αποτελέσματα της διπλής τυφλής τυχαίοποιημένης καλά σχεδιασμένης μελέτης REDUCE (8000 συμμετέχοντες, ηλικίας μεγαλύτερης από 55 έτη, επίπεδα PSA έως 2.5 ng/mL για τα άτομα ηλικίας μικρότερης από 60 έτη), που θα αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χημειοπροφύλαξης με ντουταστερίδη 0.5 mg αναμένονται με ενδιαφέρον²⁵. Εάν η χημειοπροφυλακτική δράση των αναστολέων της 5-α αναγωγής είναι επιτυχής, ακόμη και αυτή περιορίζεται στους καρκίνους που δυνητικά είναι λιγότερο επιθετικοί (στην περίπτωση που η εύρεση περισσότερων καρκινωμάτων υψηλής κακοήθειας δεν αποτελεί artifact), η ωφέλεια από την υιοθέτηση της θα ήταν πάρα πολύ μεγάλη από την μείωση του κόστους για την θεραπεία του προστατικού καρκίνου αλλά και την όποια μείωση των επεμβάσεων για την ΚΥΠ. Από την άλλη πλευρά τόσο το ίδιο το φάρμακο όσο και οι παρενέργειες και οι συνθήκες που σχετίζονται με την χρήση του θα εξακόντιζαν το κόστος μιας τέτοιας προσπάθειας σε δυσθεώρητα ύψη. Υποθέτοντας ότι το 60% των ανδρών στην ηλικία άνω των 55 ετών θα ήταν επιλέξιμοι για τη θεραπεία, και το 50% αυτών θα ελάμβανε τελικά χημειοπροφύλαξη, οι Steven B. Zeldin et al. υπολόγισαν ότι οι ετήσιες ιατρικές στις ΗΠΑ θα αυξάνονταν κατά \$2,2 δισεκατομμύρια για τα άτομα ηλικίας 55 έως 64 έτη και \$1,2 δισεκατομμύρια για τα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών μόνο από την συνταγογράφηση²⁶. Καθώς η φιναστερίδη¹⁷ μειώνει τα επίπεδα του PSA -του κύριου διαγνωστικού εργαλείου σήμερα στον προσυμπτωμα-

τικό έλεγχο- οι υποψήφιοι λήπτες χημειοπροφυλακτικής αγωγής -δηλαδή όλος ο ανδρικός πληθυσμός- θα έπρεπε όχι μόνο να καθορίσουν το επίπεδο PSA πριν από την έναρξη της αγωγής αλλά και να υποβληθούν σε βιοψία εάν το επίπεδο PSA είναι πάνω από την τιμή βάσης προσθέτοντας επιπλέον κόστος στο εγχείρημα. Επιπλέον, παρότι το σκεύασμα είναι καλώς ανεκτό καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη σεξουαλική λειτουργία σε μακρόχρονη χορήγηση δεν είναι σπάνιες²⁷ θεωρείται να είναι πιθανό μια αύξηση στη συνταγογράφηση φαρμάκων όπως των αναστολέων της 5PDE από άνδρες σεξουαλικά ενεργείς υπό χημειοπροφύλαξη, να πολλαπλασιαστεί περαιτέρω το κόστος μιας μαζικής χορήγησης.

Συμπέρασμα

Είναι πιθανώς πρώιμο να αποφανθεί κανείς για τη χρήση των αναστολέων της 5^α αναγωγής στην πρόληψη του προστατικού καρκίνου, καθώς οι μέχρι τώρα ενδείξεις δεν παρέχουν επαρκή στοιχεία για να τεκμηριωθεί η ακριβής επίδραση τους στην φυσική ιστορία του προστατικού καρκίνου. Επιπλέον ερωτήματα ηθικά και επιστημονικά πρέπει να απαντηθούν: Εφόσον η αλλαγή των διατροφικών συνηθειών μπορεί επίσης να επιτύχει μείωση του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη πάλι με τον ίδιο μηχανισμό²⁸⁻³¹ γιατί να μην προτιμηθεί η προώθηση ενός φυσικού τρόπου προφύλαξης. Το όφελος από τη μείωση του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη σε ένα άτομο μπορεί να αντιρροπηθεί από κάποιες πιθανές παρενέργειες -όπως η διαταραχή στην εκσπερμάτιση, η διαταραχή στη libido κλπ- όσο σπάνιες και αν είναι; Αν ναι σε ποιους; Σε πια ηλικία αρχίζει να χορηγείται; Πόσο συχνά; Σε όλους καθημερινά; Ίσως θα είχαμε περισσότερα χρήσιμα συμπεράσματα ως προς την χημειοθεραπευτική αποτελεσματικότητα της με σαφώς μικρότερο κόστος εάν με ένα καλά σχεδιασμένο πρωτόκολλο μελέτης οι αναστολείς της 5^α αναγωγής χορηγούνταν χημειοπροφυλακτικά σε ασθενείς με ιστορικό οικογενειακού καρκίνου του προστάτη.

Βιβλιογραφία

1. McConnell JD: Prostatic growth: New insights into hormonal regulation. *Br J Urol* 1995;76.
2. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002; 60:434-441.
3. Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, et al. Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2004;63:709-715.
4. Bologna, M., Muzi, P., Biordi, L., Festuccia, C. and Vicentini, C. Finasteride dose-dependently reduces the proliferation rate of the LnCap human prostatic cancer cell line in vitro. *Urology*, 1995;45: 282
5. Levy, M. A., Brandt, M., Sheedy, K. M., Dinh, J. T., Holt, D. A., Garrison, L. M. et al: Epristeride is a selective and specific uncompetitive inhibitor of human steroid 5 alpha-reductase isoform 2. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1994; 48: 197
6. Lamb, J. C., Levy, M. A., Johnson, R. K. and Isaacs, J. T. Response of rat and human prostatic cancers to the novel 5 alpha-reductase inhibitor, SK & F 105657. *Prostate*, 1992;21:15
7. Cote, R. J., Skinner, E. C., Slaem, C. E., Mertes, S. J., Stanczyk, F. Z., Henderson, B. E. et al: The effect of finasteride on the prostate gland in men with elevated serum prostate-specific antigen levels. *Br J Cancer*, 1998;78: 413
8. Pitts Jr WR. Letter re: chemoprevention of urological cancer. *J Urol* 2000; 163, 1260-1261.
9. Tsukamoto, S., Akaza, H., Onozawa, M., Shirai, T. and Ideyama, Y. A five-alpha reductase inhibitor or an antiandrogen prevents the progression of microscopic prostate carcinoma Roumeguere, T. et al: Is one set of sextant biopsies enough to rule out prostate cancer? Influence of transition and total prostate volumes on prostate cancer yield. *Eur Urol* 2000; 38: 218
10. Esmat, A. Y., Refaie, F. M., Shaheen, M. H. and Said, M. M. Chemoprevention of prostate carcinogenesis by DFMO and/or finasteride treatment in male Wistar rats.
11. Wurzel R, Ray P, Major-Walker KY, Bourbina Shannon J. Inhibition of type I and type II 5alpha-reductase with dutasteride (0.5 mg) significantly reduces intraprostatic dihydrotestosterone in BPH patients. Program and abstracts of the American Urological Association 2006; Annual Meeting; May 20-25 Atlanta, Georgia. Abstract 1635.
12. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349:215-224.
13. Scardino, P. T.: The prevention of prostate cancer—the dilemma continues. *N Engl J Med*, 2003;349: 297,
14. Andriole G, Bostwick D, Civantos F, Epstein J, Scott L, McConnell J. Roehrborn S. The effects of 5a-reductase inhibitors on the natural history, detection and grading of prostate cancer: current state of knowledge *J Urol*. 2005;174:2098-2104,
15. Kokontis, J. M. and Liao, S.: Molecular action of androgen in the normal and neoplastic prostate. *Vitam Horm* 1999; 55: 219
16. Harris, K. A. and Small, E. J.: Hormonal treatment for prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs*, 2001;10: 493
17. Montironi, R. and Diamanti, L.: Morphologic changes in benign prostatic hyperplasia following chronic treatment with a 5alpha-reductase inhibitor finasteride. Comparison with combination endocrine therapy. *J Urol Pathol*, 1996;4:123.
18. Glassman, D. T., Chon, J. K., Borkowski, A., Jacobs, S. C., Kyprianou, N.: Combined effect of terazosin and finasteride on apoptosis, cell proliferation and transforming growth factor beta expression in benign

prostatic hyperplasia. *Prostate*, 2001; 46: 45

19. Hochberg, D. A., Basillote, J. B., Armenakas, N. A., Vasovic, L., Shevchuk, M., Pareek, G. et al: Decreased suburethral prostatic microvessel density in finasteride treated prostates: a possible mechanism for reduced bleeding in benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2002;167:1731.

20. Kaplan S, 5-Alpha-Reductase Inhibitors and the Prevention of Prostate Cancer: An Expert Interview. *Medscape Urology*. 2006;8(1)

21. Ferguson, J., Zincke, H., Ellison, E., Bergstrahl, E. and Bostwick, D. G.: Decrease of prostatic intraepithelial neoplasia following androgen deprivation therapy in patients with stage T3 carcinoma treated by radical prostatectomy. *Urology*, 1994;44: 91.

22. Sommerville, M. and Rittmaster, R. S.: Effect of dutasteride on the detection of prostate cancer in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004; 64: 537

23. Montironi, R., Valli, M. and Fabris, G.: Treatment of benign prostatic hyperplasia with 5-alpha-reductase inhibitor: morphological changes in patients who fail to respond. *J Clin Pathol*, 1996;49:324.

24. Luo J, Dunn TA, Ewing CM, et al. Decreased gene expression of steroid 5 alpha-reductase 2 in human prostate cancer: implications for Finasteride therapy of prostate cancer. *Prostate* 2003; 57:134–139.

25. Gomella LG. Chemoprevention using dutasteride: the REDUCE trial. *Curr Opin Urol*. 2005; 15:29–32.

26. Zeliadt S, Etzioni R, Penson D, Thompson I, Ramsey S. Lifetime implications and cost-effectiveness of using finasteride to prevent prostate cancer *Am Jour Medi* 2005;118: 850–857

27. Thompson IM. Prostate cancer prevention with finasteride. Program and abstracts of the American Urological Association 2006; Annual Meeting; May 20-25, 2006; Atlanta, Georgia. Course 15 IC.

28. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, et al. «A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer». *J Natl Cancer Inst* 1993a; 85:1571.

29. Hirayama T. «Epidemiology of prostate cancer with special reference to the role of diet. (Monogr.)». *J. Natl Cancer Inst*. 1979; 53: 149-55.

30. Wang Y, Corr JG, Thaler HT, et al: Decreased growth of established human prostate LNCaP tumors in nude mice fed a low-fat diet. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1456.

31. Hamalainen EK, Adiercreutz H, Puska P, Pietinen P. Decrease of serum total and free testosterone during a low-fat high-fibre diet. *J Steroid Biochem*. 1983; 18: 369 -70.

Αξιολόγηση Ειδικών Αντισωμάτων Έναντι Παρβοϊού B19 σε Ασθενείς με Υποψία Λοίμωξης

Αγγελική Γεωργάκη, Χριστίνα Λούκα, Βαϊα Παπαδούλη, Φωτεινή Μητροπούλου, Νεκταρία Ρεκλείτη,
Ιωάννης Δανιήλ, Βασιλική Μαμάλη, Ολυμπία Ζαρκωτού, Καίτη Θέμελη-Διγαλάκη
Τμήμα Μικροβιολογίας, Γενικό Νοσοκομείο «ΤΖΑΝΕΙΟ»

Evaluation of Specific Antibodies to Parvovirus B19 in Patients with Suspected Infection

A. Georgaki, Ch. Louka, V. Papadoulis, F. Mitropoulou, N. Rekleiti, J. Daniil,
V. Mamali, O. Zarkotou, K. Themeli-Digalaki

Κατηγορία εργασίας: Ερευνητική εργασία

Microbiology Dept of "Tzaneio" General Hospital

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης ήταν η εξέταση σε δείγματα αίματος από 401 ασθενείς, 141 παιδιά και 260 ενήλικες (123 άνδρες / 137 γυναίκες). Ενενήντα (90/137) γυναίκες εξετάστηκαν ως μέρος του προγεννητικού ιατρικού τους σχεδίου, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς παρουσίασαν συμπτώματα ύποπτα για λοίμωξη (PB19) όπως πυρετός, εξάνθημα, πόνο στις αρθρώσεις, λευκοπενία, αναιμία και μυοκαρδίτιδα.

Ο προσδιορισμός των τίτλων IgM και IgG προς (B19v) πραγματοποιήθηκε με EIA (Virion / Serion, Wursburg-Germany). Μεγαλύτεροι τίτλοι αντισωμάτων IgM > 20IU ορίστηκαν ως οξεία λοίμωξη, υψηλοί τίτλοι IgM και IgG ερμηνεύτηκαν ως πρόσφατη και η παρελθούσα λοίμωξη περιεγράφηκε ως αυξημένος τίτλος αντισωμάτων IgG.

Επιβεβαιώθηκε η οξεία λοίμωξη σε 2 γυναίκες (2%) και 8 παιδιά (6%). Πρόσφατη λοίμωξη διαπιστώθηκε σε 19 παιδιά (13%), 11 άνδρες (9%) και 15 γυναίκες (11%). Αναλυτικά, 14 από τις 15 γυναίκες νοσηλεύθηκαν και 1 αντιμετωπίστηκε ως εξωτερικός

ασθενής. Η παρωχημένη λοίμωξη σε 5 παιδιά (4%), 29 άνδρες (24%) και 43 γυναίκες (31%), ανιχνεύθηκε. Η ανοσοποίηση παρατηρήθηκε στο 53% των γυναικών παραγωγικής ηλικίας. Η πρόσφατη λοίμωξη υπολογίστηκε σε ποσοστό 13% για το 2013, 7% για το 2014, 13% για το 2015 και 32% για το 2016. Η υψηλή εποχιακή παρουσίαση παρατηρήθηκε στα παιδιά την άνοιξη και στους ενήλικες το φθινόπωρο.

Συμπερασματικά αναφέρουμε ότι η λοίμωξη B19V είναι ένας σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας λοίμωξης σε ενήλικες και παιδιά. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην διαφορική διάγνωση σε παιδικά εξανθήματα, σε ενήλικες με αρθρίτιδα, απλασία, κρίσεις αιμολυτικής αναιμίας, λευκοπενία, ηπατίτιδα, μυοκαρδίτιδα και αυτοανοσία.

Επίσης, κατά τη διάρκεια της προγεννητικού ελέγχου θα πρέπει να συμπεριληφθεί ο προσδιορισμός της IgM & IgG B19V για την καλύτερη διαγνωστική προσέγγιση των εγκύων γυναικών.

Λέξεις κλειδιά: Ειδικά αντισώματα, Παρβοϊός B19, Λοίμωξη

ABSTRACT

Aim of the study was blood samples from 401 patients, 141 children and 260 adults (123 male/137 female), were tested, from January 2013 until December 2016. Ninety (90/137) women were examined as part of their prenatal medical plan, while the remaining patients manifested symptoms suspicious for (PB19) infection such as fever, rash, joint pain, leucopenia, anemia and myocarditis.

The determination of IgM and IgG titers to (B19V) was performed via EIA (Virion/Serion, Wursburg-Germany). Higher titers of IgM antibodies as acute infection were defined. High titers of IgM and IgG antibodies were interpreted as recent infection. Past infection was described as elevated titer of IgG antibodies.

Acute infection in 2 women (2%) and 8 children (6%), was confirmed. Recent infection was ascertained in 19 children (13%), 11 men (9%) and 15 women (11%). Analytically, 14 out of the 15

women were hospitalized and 1 was treated as an outpatient. Past infection in 5 children (4%), 29 men (24%) and 43 women (31%), was detected. Immunization was observed in 53% of women of productive age. Yearly, recent infection was estimated at a percentage of 13% for 2013, 7% for 2014, 13% for 2015 and 32% for 2016. High seasonal presentation, was observed in children during spring and in adults during autumn.

In conclusion, we mention that the B19V infection is an important factor viral infection in adults and children and should be considered in the diagnostic arsenal for baby rashes, even arthritis in adults, aplasia, crisis of hemolytic anemia, leucopenia, hepatitis, myocarditis, and autoimmunity

Also, in prenatal testing, the determination of IgM & IgG B19V specific for the best diagnostic approach of pregnant women should be included.

Key words: Specific Antibodies; Parvovirus B19; Infection

Εισαγωγή

Ο παρβοϊός B19 (B19V) ανήκει στους Parvoviridae, είναι υπεύθυνος για ποικιλία νόσων και είναι παγκοσμίως ευρέως διαδεδομένος.

Καλλιεργείται in vitro και είναι διαθέσιμες ορολογικές και μοριακές μέθοδοι ανίχνευσης αλλά απαιτούν προσεκτική ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Το πλήρες φάσμα νόσων του parvovirus στους ανθρώπους δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Υποψήφια ανασυνδυασμένα εμβόλια B19V έχουν αναπτυχθεί αλλά εμπορικά δεν είναι διαθέσιμα. Η λοίμωξη από τον ανθρώπινο parvovirus (B19V) σχετίζεται με εξανθήματα σε παιδιά σχολικής ηλικίας. Περίπου το 65% των εγκύων γυναικών στις ΗΠΑ έχει παλαιές λοιμώξεις και ενώ η συχνότητα εμφάνισης οξείας λοίμωξης B19V κατά την εγκυμοσύνη είναι ~ 1-2% σε περιόδους επιδημίας μπορεί να υπερβεί το 10% (2). Η μόλυνση με B19V κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι ως επί το πλείστον ασυμπτωματική για τη μητέρα και δεν προκαλεί βλάβη στο έμβρυο. Ωστόσο, σε εγκυες γυναίκες που έχουν ανοσοκαταστολή, με αιματολογικές παθήσεις ή μολυσμένα έμβρυα όπου υπάρχει εκτεταμένη φλεγμονή των ιστών και καταστροφή ερυθροκυττάρων, μπορεί να εμφανιστεί η θνησιμότητα και η σοβαρή νοσηρότητα¹.

Για την επιβεβαίωση της λοίμωξης B19V εφαρμόζεται η ανίχνευση αντισωμάτων στον ορό, με ανοσοενζυμικές μεθόδους ή έμμεσο ανοσοφθορισμό, ενώ οι δοκιμές με νουκλεϊνικά οξέα (PCR) δίνουν περαιτέρω πολύτιμη βοήθεια. Η ανίχνευση αντιγόνου χρησιμοποιείται σπάνια και η καλλιέργεια B19V δεν εφαρμόζεται στο ερ-

γαστήριο ρουτίνας. Μεταξύ των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών, η ανίχνευση του DNA B19V διενεργείται σε έλλειψη στην παραγωγή αντισωμάτων. Για τις εγκύους, συνιστάται επίσης η μέτρηση των επιπέδων των αντισωμάτων και του DNA στον ορό².

Υλικό

Ελήφθησαν δείγματα αίματος από 401 ασθενείς, 141 παιδιά και 260 ενήλικες (123 άνδρες και 137 γυναίκες), από τον Ιανουάριο του 2013 έως τον Δεκέμβριο του 2016. Ενενήντα (90/137) γυναίκες εξετάστηκαν ως μέρος του προγεννητικού ι ελέγχου, ενώ στους υπόλοιπους ασθενείς εκδηλώθηκαν συμπτώματα ύποπτα για λοίμωξη (B19V) όπως πυρετός, πόνος στις αρθρώσεις, λευκοπενία, αναιμία και μυοκαρδίτιδα.

Μέθοδος

Ο προσδιορισμός των τίτλων IgM και IgG προς (PB19) πραγματοποιήθηκε μέσω EIA (Virion / Serion, Wursburg-Germany). Τίτλοι αντισωμάτων IgM >20IU (αυξημένοι) ορίζονται ως οξεία λοίμωξη, καθώς και η ορομεταστροφή. Οι υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων IgM και IgG ερμηνεύτηκαν ως πρόσφατη μόλυνση. Η παλαιά λοίμωξη περιεγράφηκε ως αυξημένος τίτλος αντισωμάτων IgG.

Αποτελέσματα

Στην παρούσα μελέτη μας έχει επιβεβαιωθεί οξεία λοίμωξη σε 2 γυναίκες (2%) και 8 παιδιά (6%). Η πρόσφατη μόλυνση διαπιστώθηκε σε 19 παιδιά (13%), 11 άνδρες

(9%) και 15 γυναίκες (11%). Αναλυτικά, 14 από τις 15 γυναίκες νοσηλεύονταν και 1 αντιμετωπίστηκε ως εξωτερικός ασθενής. Η παλαιά λοίμωξη σε 5 παιδιά (4%), 29 άνδρες (24%) και 43 γυναίκες (31%), ανιχνεύθηκε (Πίν. 1). Η ανοσοποίηση παρατηρήθηκε στο 53% των γυναικών παραγωγικής ηλικίας. Η ετήσια πρόσφατη μόλυνση υπολογίστηκε σε ποσοστό 13% για το 2013, 7% για το 2014, 13% για το 2015 και 32% για το 2016. Η υψηλή εποχιακή παρουσίαση παρατηρήθηκε στα παιδιά κατά την άνοιξη και στους ενήλικες κατά το φθινόπωρο (Πίν. 2).

Συζήτηση

Παρά τη χρήση συνδυαστικών διαγνωστικών μεθόδων είναι δύσκολο να γίνει διάκριση μεταξύ οξείας, πρόσφατης και επίμονης λοίμωξης με hPV B19 και απαιτείται περαιτέρω έρευνα. Σε εγκυες γυναίκες αρνητικές για το parvovirus B19, όπου ήταν το μεγαλύτερο ποσοστό της μελέτης μας η PCR, με τη μέτρηση των IgM αντισωμάτων του B19V και της ειδικότητας τύπου επιτόπου μπορεί να βοηθήσει στην ταυτοποίηση της οξείας λοίμωξης σε σχέση με την παλαιά λοίμωξη χωρίς επεμβατικές τεχνικές.

Σε μια μελέτη για την αξιολόγηση της διαγνωστικής αξίας συμπληρωματικών μοριακών ή ορολογικών ποσοτικών προσδιορισμών μετά από ενδομήτριο λοίμωξη hPV B19, σε περίπτωση ύδρωπος εμβρύου, το B19 DNA στο μητρικό αίμα είχε την καλύτερη διαγνωστική αξία για την ταυτοποίηση της λοίμωξης από hPV B19.

Ωστόσο, η μέτρηση της IgG βοηθά την ακρίβεια της διάγνωσης και της διαχείρισης των εγκύων γυναικών που μολύνθηκαν από B19V, στην μελέτη μας το ποσοστό των ανοσοποιημένων γυναικών ήταν 53% και συμφωνεί με την διεθνή βιβλιογραφία. Μόνο σε 2 εγκυες γυναίκες (2%) ανιχνεύτηκαν IgM B19V, που επιβεβαιώθηκαν με PCR³.

Η λοίμωξη B19V είναι συνήθης παρουσιάζοντας περιφερειακές επιδημιολογικές διαφορές, με γενικά πάνω από το ήμισυ του ενήλικου πληθυσμού να έχει εκτεθεί στον ιόν B19V. Ο επιπολασμός των ειδικών αντισωμάτων B19V στον πληθυσμό εξαρτάται από την ηλικία, αυξάνεται από 2 έως 20% σε παιδιά ηλικίας <5 ετών σε 15 έως 40% σε παιδιά ηλικίας 5 έως 18 ετών και σε 40 έως

80% στον ενήλικα πληθυσμό, τόσο στις δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν όσο και στον πληθυσμό, στην μελέτη μας τα αποτελέσματα ήταν ανάλογα και συμβατά με τα βιβλιογραφικά δεδομένα.

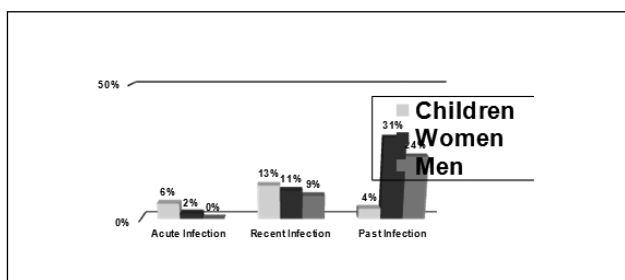
Σε ασθενείς με διαφορετικά χρόνια παθολογικά νοσήματα το B19V DNA ανιχνεύθηκε σε χαμηλή συχνότητα στην κατώτερη αναπνευστική οδό. Λόγω της σχετικής ευκολίας μετάδοσης του ιού, το παιδικό εξάνθημα που προκαλείται από το B19V (erythema infectiosum) είναι πιο συνηθισμένο στα σχολεία και τα κέντρα ημερήσιας φροντίδας, επηρεάζοντας μέχρι το ήμισυ των μαθητών και το ένα πέμπτο του ευάλωτου προσωπικού. Στη μελέτη μας διαγνώστηκε στο 6% των παιδιών.

Οι εκδηλώσεις B19V εμφανίζονται κυρίως το χειμώνα και την άνοιξη, με επιδημικές εξάρσεις κάθε 4-6 χρόνια. Η περίοδος υψηλού κινδύνου διάδοσης είναι νωρίς στην οξεία φάση της λοίμωξης, πριν εμφανιστεί εξάνθημα ή αρθραλγία, όταν τα ιικά φορτία βρίσκονται στο υψηλότερο επίπεδο. Ταυτόσημα αποτελέσματα βρέθηκαν στην μελέτη μας με έμφαση την άνοιξη στα παιδιά και στους ενήλικες το φθινόπωρο⁴.

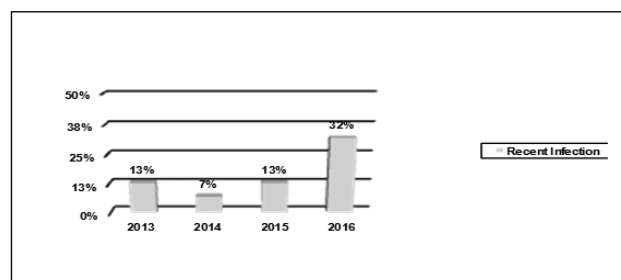
Οι ασθενείς με erythema infectiosum, είναι εξαιρετικά μεταδοτικοί, με κίνδυνο τη νοσοκομειακή εξάπλωση ενώ οι ασθενείς με απλαστική κρίση πρέπει να απομονωθούν. Μεταξύ του νοσοκομειακού προσωπικού και των ασθενών, ο κίνδυνος της νοσοκομειακής εξάπλωσης της νόσου, που αποκτήθηκε από άμεση επαφή ή από περιβαλλοντικές επιφάνειες, είναι αρκετά υψηλός, με αναφερόμενα ποσοστά μετάδοσης 50%. Τα μέτρα ελέγχου, όπως το πλύσιμο των χεριών, η μόνωση και η εκπαίδευση προσωπικού για τον B19V, είναι πιθανό να έχουν αποφασιστική σημασία για τον περιορισμό της λοίμωξης.

Η ηπατίτιδα, η μυοκαρδίτιδα, η αυτοανοσία και το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης έχουν συνδεθεί με τη λοίμωξη B19V και υπάρχουν μηχανισμοί που εξηγούν αυτές τις ιδιότυπες εκδηλώσεις του ιού σε κάθε νόσο. Πρέπει να τονιστεί ότι οι περισσότερες λοιμώξεις του B19V είναι πιθανώς ασυμπτωματικές και η ορομετατροπή συμβαίνει χωρίς εμφανή νόσο⁵.

Συμπερασματικά, αναφέρουμε ότι ο B19V αποτελεί σημαντικό παράγοντα λοίμωξης σε ενήλικες και παιδιά και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην διαγνωστική φα-



Πίνακας 1: Οξεία λοίμωξη σε 2 γυναίκες (2%) και 8 παιδιά (6%). Πρόσφατη σε 19 παιδιά (13%), 11 άνδρες (9%) και 15 γυναίκες (11%). Παλαιά σε 5 παιδιά (4%), 29 άνδρες (24%) και 43 γυναίκες (31%).



Πίνακας 2: Η ετήσια πρόσφατη μόλυνση υπολογίστηκε σε ποσοστό 13% για το 2013, 7% για το 2014, 13% για το 2015 και 32% για το 2016.

ρέτρα ως αίτιο, σε παιδικά εξανθήματα, αιματολογική απλασία σε ενήλικες, ακόμη και σε αρθρίτιδα, ηπατίτιδα, μυοκαρδίτιδα και αυτοανοσία.

Επίσης στον προγεννητικό έλεγχο θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται ο προσδιορισμός των ειδικών IgM & IgG B19V για την καλύτερη διαγνωστική προσέγγιση των εγκύων⁶.

Βιβλιογραφία

1. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, Willman JS, Jones SE, Kidd IM, Pattison JR, Tyrrell DA: Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis.* 1985; 152 (2):257–265.
2. Anderson MJ, Lewis E, Kidd IM, Hall SM, Cohen BJ. An outbreak of erythema infectiosum associated with human parvovirus infection. *J Hyg (Lond)* 1984; Aug; 93(1):85–93.
3. Cohen HN, Clee MD, Todd WTA. Manpower. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293 (6544): e448–449.
4. Brown CS, Salimans MM, Noteborn MH, Weiland HT. Antigenic parvovirus B19 coat proteins VP1 and VP2 produced in large quantities in a baculovirus expression system. *VirusRes.* 1990; 15(3):197–211.
5. Karami A, Hoseini SL, Ramazani A, Emadi P, Gholami H, Hoseini SM. Prevalence of Parvovirus B19 Infection by Serology and PCR in Pregnant Women Referring to Obstetrics and Gynecology Clinic. *J Natl Med Assoc.* 2019; Jan 31.
6. Zhou Y, Bian G, Zhou Q, Gao Z, Liao P, Liu Y, He M. Detection of cytomegalovirus, human parvovirus B19, and herpes simplex virus 1/2 in women with first-trimester spontaneous abortions. *J Med Virol.* 2015; 87(10):1749–53.

Χειρουργική Αντιμετώπιση Αιμορροΐδων: **Milligan-Morgan** **VS HAL-RAR.**

Χρήστος Ιωαννίδης, Γεώργιος Καπογιαννάτος, Κωνσταντίνος Πολυχρονόπουλος, Ιωάννα Γώγουλου,
Δημήτριος Μαργαρίτης, Ρομίνη Αλεβίζου, Φίλιππος Μπέκος, Νικόλαος Καραχοτζίτης, Μιχαήλ Διγαλάκης
Α' Χειρουργική Κλινική «Ασκληπιείο Βούλας»

Surgical Treatment of Hemorrhoid's: Milligan-Morgan VS HAL-RAR.

Ch. Ioannidis, G. Kapogiannatos, K. Polichronopoulos, J. Gogoulou,
D. Margaritis, R. Alevizou, F. Mpekos, N. Karachotzitis, M. Digalakis
A' Surgical Department of "Asklepieion Voula's" General Hospital

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της εργασίας είναι η συγκριτική μελέτη ασθενών με αιμορροΐδοπάθεια που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά την περίοδο 2013-2018.

Υλικό-μέθοδος:

Αφορά 2 ομάδες ασθενών. Η πρώτη ομάδα (28 ασθενείς) οι οποίοι χειρουργήθηκαν με τη μέθοδο Milligan-Morgan και η δεύτερη ομάδα (38 ασθενείς) οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με τη μέθοδο HAL-RAR.

Μελετήθηκαν παράμετροι όπως ο μετεγχειρητικός πόνος, αιμορραγία, δυσκολία στην κένωση, απώτερες επιπλοκές.

Αποτελέσματα:

Η 2η ομάδα παρουσίασε σαφώς λιγότερο μετεγχειρητικό άλγος σε σύγκριση με την 1η καθώς επίσης και ταχύτερη επιστροφή στις καθημερινές δραστηριότητες.

Συμπεράσματα:

Η τεχνική HAL-RAR φαίνεται να έχει σημαντική υπεροχή όσον αφορά στον μετεγχειρητικό πόνο και σε ότι αφορά την επιστροφή των ασθενών στις καθημερινές δραστηριότητες.

Λέξεις κλειδιά: Αιμορροΐδοπάθεια, Milligan-Morgan, HAL-RAR, μετεγχειρητικός πόνος

ABSTRACT

The purpose of this paper is the comparative study of patients with hemorrhoidopathy that were treated surgically from 2013 to 2018.

Materials and method:

It concern's 2 groups of patients. The first group of 28 patients was treated surgically with the Milligan-Morgan method and the second group of 38 patients was treated with the HAL-RAR method.

The parameters that were studied are the post-surgical pain, hemorrhage, defecation difficulty and other complications.

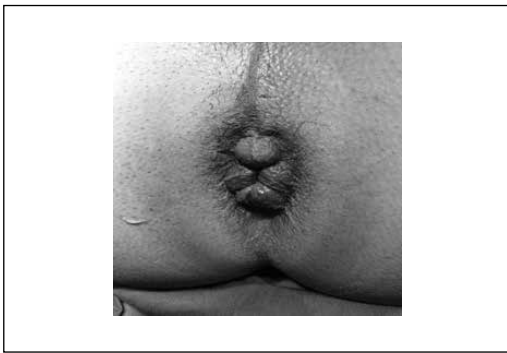
Results:

The second group exhibited distinctly less post-surgical pain compared to the first one, as well as, a faster recovery time to everyday activities.

Conclusions:

The HAL-RAR technique proves to have significantly better results in regard to the post-surgical pain, as well as, to the return of the patients in everyday activities.

Key words: Hemorrhoidopathy; Milligan – Morgan; HAL-RAR; Post-surgical pain.



Εικόνα 1. Αιμορροϊδοπάθεια III βαθμού



Εικόνα 2. Τελικό αποτέλεσμα αιμορροϊδεκτομής κατά Milligan-Morgan



Εικόνα 3. Ειδικό πρωκτοσκόπιο με υπερήχους



Εικόνα 4. Τελικό αποτέλεσμα

Εισαγωγή

Η αιμορροϊδοπάθεια είναι μια καλοήθης νόσος που οφείλεται σε διαταραχή των αγγειακών δομών του πρωκτού. Δεν έχει θνητότητα και για την εμφάνιση της συμβάλλουν διάφοροι μηχανισμοί όπως: Δυσκοιλιότητα, αύξηση βάρους, πυλαία υπέρταση, αύξηση του τόνου του πρωκτικού σφιγκτήρα κλπ (εικ. 1).

Η θεραπεία είναι συντηρητική και χειρουργική. Στην εργασία μας αυτή μελετάμε αναδρομικά τους ασθενείς που αντιμετωπίσαμε την πενταετία 5/13 – 7/18 χειρουργικά και συγκρίνουμε τις τεχνικές Milligan-Morgan και HAL-RAR.

Υλικό-Μέθοδος

Πρόκειται για 66 ασθενείς, 20 γυναίκες 46 άνδρες με εύρος ηλικίας 32 - 66 ετών.

Κατανέμονται σε δυο ομάδες: Την ομάδα Α με 28 ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε τριφυλλοειδή εκτομή κατά Milligan-Morgan, την ομάδα Β με 38 ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με την μέθοδο HAL-RAR. Και στις δυο ομάδες η προεγχειρητική αγωγή περιλάμβανε την επί 24ωρο υδρική δίαιτα και δύο χαμηλούς υποκλυσμούς το προηγούμενο της επέμβασης βράδυ.

Όλοι οι ασθενείς της ομάδας Α είχαν αιμορροΐδες III-IV, ενώ της ομάδας Β II-III. Η συμπτωματολογία ήταν πόνος, αιμορραγία, κνησμός, πρόπτωση.

Με γενική ή ραχιαία αναισθησία σε θέση λιθοτομής γίνεται διαστολή 4 δακτύλων του πρωκτικού δακτυλίου και επι:

A. Milligan-Morgan: Εντοπίζονται οι αιμορροϊδικοί όζοι στις θέσεις 3, 7, 11 παρασκευάζεται κυκλοτερώς και απωθείται ο έξω σφικτήρας, απολινώνεται ο αγγειακός μίσχος με απορροφήσιμο ράμμα 2/0 και ακολουθεί εκτομή του όζου με επέκταση στο τμήμα του δέρματος με την χρήση διαθερμίας¹.

Το τελικό αποτέλεσμα φαίνεται στην (εικ. 2).

B. HAL-RAR: Χρησιμοποιείται ειδικό πρωκτοσκόπιο με υπερήχους (εικ. 3) για τον εντοπισμό των κλάδων των αιμορροϊδικών αρτηριών περίπου 3 εκ. άνωθεν της οδοντωτής γραμμής και ακολουθεί απολίνωση αυτών με απορροφήσιμο ράμμα 2/0. Η ανάταξη της πρόπτωσης γίνεται με όμοιο ράμμα και συνεχή ραφή κάτωθεν της απολίνωσης και έως περίπου 5 mm άνωθεν της οδοντωτής γραμμής^{2,3}.

Το τελικό αποτέλεσμα φαίνεται στην (εικ. 4).

Την επόμενη ημέρα ο ασθενής εξέρχεται με οδηγίες για πιθανή χρήση παυσίπων pers os, υδρική διατροφή επί 5 ημερών και χρήση καθαρτικών επί δυσκοιλιότητας.

Αποτελέσματα

Στην ομάδα Α διαπιστώθηκε έντονο μετεγχειρητικό άλγος και χρειάστηκε να γίνει χρήση παυσίπων για μεγάλο χρονικό διάστημα. Επιστροφή στις σύνηθες δραστη-

ριότητες σε 15-20 ημέρες ενώ ένας ασθενής παρουσίασε στένωση του δακτυλίου και υπεβλήθη σε επέμβαση. Στην ομάδα B διαπιστώθηκε ταχύτερη αποκατάσταση και ήπιο άλγος για 5-6 ημέρες με ελάχιστη έως μηδενική χρήση παυσίπονων. Η επιστροφή στην εργασία και στις καθημερινές δραστηριότητες ήταν 2-3 ημέρες. Και στις δυο ομάδες σημειώθηκε ποσοστό υποτροπής 8%.

Συζήτηση

Οι εσωτερικές αιμορροΐδες ταξινομούνται ως εξής:
1ου βαθμού: Αιμορραγία από το ορθό χωρίς πρόπτωση των αιμορροϊδικών όζων.

2ου βαθμού: πρόπτωση αιμορροϊδικών όζων κατά την κένωση. Αυτόματη ανάταξη

3ου βαθμού: πρόπτωση αιμορροϊδικών όζων κατά την κένωση. Δακτυλική ανάταξη

4ου βαθμού: μόνιμη πρόπτωση αιμορροϊδικών όζων με συνοδό πρόπτωση βλεννογόνου⁴.

Οι ενδείξεις της χειρουργικής θεραπείας είναι :

- α) Η αποτυχία των συντηρητικών μεθόδων
- β) Συνδυασμός εσωτερικών και εξωτερικών αιμορροΐδων
- γ) Εσωτερικές αιμορροΐδες 3ου και 4ου βαθμού με επιπλοκές

δ) Πόνος, αιμορραγία, θρόμβωση, πρόπτωση⁵.

Η συχνότητα της αιμορροϊδοπάθειας ποικίλει σύμφωνα με διάφορες ανακοινώσεις. Πρόσφατα σε Νότια Κορέα⁶ και σε Αυστρία⁷ αναφέρεται ποσοστό 14,4% και 38,9% στον γενικό πληθυσμό αντιστοίχως. Πρακτικά οι περισσότεροι ασθενείς με χαμηλό βαθμό αιμορροΐδων μπορούν να αντιμετωπισθούν με συντηρητικά μέσα. Η χειρουργική επέμβαση ενδείκνυται, όταν η συντηρητική αγωγή αποτυγχάνει ή πρόκειται για υψηλού βαθμού ή επιπεπλεγμένη αιμορροϊδοπάθεια.

Στην κλινική μας εφαρμόζουμε την δια των υπέρηχων (HAL-RAR) απολίνωση των αιμορροϊδικών αγγείων ή την ανοικτή κατά Milligan-Morgan εκτομή. Και οι δυο είναι ασφαλείς με την επισημάνση ότι η HAL-RAR εμφανίζει ποσοστό 60% υποτροπής στις αιμορροΐδες IV βαθμού. Έτσι θεωρείται ότι η μέθοδος αυτή ενδείκνυται για βαθμό II-III ενώ η Milligan-Morgan για βαθμό IV ή στις επιπεπλεγμένες^{3,8}.

Να σημειωθεί ότι όπως παρατηρήσαμε και εμείς στην κλινική μας, ο μετεγχειρητικός πόνος είναι λιγότερος στην HAL-RAR αν και δεν εξαλείφεται τελείως, αφού στο 20% ιδιαίτερα κατά την αφόδευση παραμένει για αρκετό διάστημα.

Συμπεράσματα

Η HAL-RAR τεχνική υπερτερεί μετεγχειρητικά έναντι της ανοικτής αιμορροϊδεκτομής κατά Milligan-Morgan στην ένταση και διάρκεια του πόνου.

Άλλες επιπλοκές, όπως στένωση, έχουν παρατηρηθεί

στην δεύτερη τεχνική, ενώ η υποτροπή είναι στα ίδια περίπου επίπεδα.

Να τονίσουμε ότι η καλύτερη τεχνική είναι αυτή με την οποία ο ιατρός έχει μεγαλύτερη εξοικείωση, η επιλογή γίνεται με βάση την βαρύτητα της νόσου και πάντα στο μέλλον, το μετεγχειρητικό άλγος και η υπότροπη θα αποτελούν σημαντικό προβληματισμό στη θεραπεία των αιμορροΐδων.

Βιβλιογραφία

1. Gravie JF, Lehur PA, Hutten N. Stapled. Hemorrhoidopexy versus Milligan-Morgan hemorrhoidectomy: a prospective, randomized, multicenter trial with 2-year postoperative follow up. *Ann Surg.* 2005; 242:29-35. doi: 10.1097/018.
2. Wallis VBM, Beek ES, Wijkerslooth LR. Treatment of grade 2 and 3 hemorrhoids with Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation. *Dig Surg.* 2007;24(6):436-40.
3. Riss S, Weiser FA, Schwameis K, Riss T, Mittlböck M, Steiner G, Stift A. *Int J Colorectal Dis.* 2012; 27(2):215-20.
4. Thomson WH. The nature of hemorrhoids. *Br J Surg.* 1975; 62:542-552.
5. Walega P, Krokowicz P, Romaniszyn M. Doppler guided hemorrhoidal arterial ligation with recto-anal-repair (RAR) for the treatment of advanced haemorrhoidal disease. *Colorectal Dis.* 2010;12: e326. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.02034.
6. Lee JH, Kim HE, Kang JH, Shin JY, Song YM. *Korean J Fam Med.* 2014; 35(5):227-36.
7. Giordano P, Overton J, Madeddu F, et al. Trans anal hemorrhoidal dearterialization: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2009; 52:1665.
8. Vanuf Lohsiriwat. Treatment of hemorrhoids: A Colo proctologist's view. *World Journal of Gastroenterology* 2015; 21(31): 9245-9252.

Λανθάνων Αυτοάνοσος Σακχαρώδης Διαβήτης των Ενηλίκων LADA. Βραχεία Ανασκόπηση.

Θεοδώρα Β. Λούφα¹, Αγγελική Γιαννοπούλου - Μιχαλοπούλου², Νατάσα-Ελένη Λουτσίδη¹

¹Β' Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Ιατρείο «Ασκληπιείο Βούλας»

²Οδοντιατρικό Τμήμα - Ειδική Μονάδα ΑΜΕΑ Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA). Brief Review.

Th. V. Loufa¹, A. Giannopoulou - Michalopoulou², N.-E. Loutsidi¹

¹B' Internal Medicine Department & Outpatient Clinic of "Asklepieion Voula's" General Hospital

²Dental Department of "Asklepieion Voula's" General Hospital

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ασθενείς με κλινική διάγνωση Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) σε ποσοστό περίπου 5-12% έχει βρεθεί να έχουν αντισώματα κυρίως έναντι της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος (Glutamic Acid Decarboxylase-GAD) και χαμηλά επίπεδα C-πεπτιδίου, με αποτέλεσμα ταχέως να οδηγούνται στην θεραπεία με ινσουλίνη. Αυτή η κατηγορία ονομάζεται Λανθάνων αυτοάνοσος σακχαρώδης διαβήτης των ενηλίκων. (Latent autoimmune diabetes in adults-LADA). Οι ασθενείς με LADA δεν χρειάζονται ινσουλίνη κατά τους πρώτους 3 με 6 μήνες μετά την διάγνωση, αλλά πάνω από 80% θα λάβουν ινσουλίνη στα επόμενα πέντε χρόνια. Η θεραπεία με σουλφονουλουρία θα πρέπει να αποφεύγεται σε αυτούς τους ασθενείς γιατί προκαλείται ταχύτερη απώλεια ικανότητας έκκρισης ινσουλίνης. Η εξέλιξη της νόσου είναι ταχύτερη σε αυτά τα άτομα τα οποία έχουν υψηλότερα επίπεδα HbA1C και αυξημένο κίνδυνο

θυρεοειδοπάθειας. Η παρουσία αυτοαντισωμάτων θα πρέπει να εγείρει τον επαναπροσδιορισμό της θεραπευτικής προσέγγισης του διαβήτη καθώς και τον συστηματικό έλεγχο για συννοσηρότητες.

Μερικοί ιατροί χορηγούν εκλεκτικά ινσουλίνη πολύ ενωρίς αλλά η γνώση για αυτό δεν έχει επεκταθεί και πολλοί ασθενείς θεραπεύονται με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τον ΣΔτ2. Αποτέλεσμα είναι ο γλυκαιμικός έλεγχος να επιδεινώνεται και όταν αρχίζει η χορήγηση ινσουλίνης να υπάρχουν επιπλοκές οι οποίες θα είχαν καθυστερήσει με την έγκαιρη έναρξη της ινσουλίνης. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να αναφέρει τα χαρακτηριστικά του LADA, όπως επίσης την θεραπευτική προσέγγισή του.

Λέξεις κλειδιά: Σακχαρώδης διαβήτης, Λανθάνων αυτοάνοσος σακχαρώδης διαβήτης, Αντισώματα αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος

ABSTRACT

Patients with a clinical diagnosis Type 2 diabetes mellitus (DMT2) of approximately 5-12% have been found to have antibodies mainly against Glutamic Acid Decarboxylase-GAD and low levels of C-peptide, resulting in rapid onset in insulin therapy. This category is called Latent autoimmune diabetes in adults-LADA. LADA patients do not need insulin for the first 3 to 6 months after diagnosis, but over 80% will receive insulin over the next five years. Sulfonylurea therapy should be avoided in these patients because it causes a faster loss of insulin secretion. The progression of the disease is faster in those individuals who have higher levels of HbA1C and an increased risk of thyroid disease. The presence of autoantibodies should

raise the redefinition of the therapeutic approach to diabetes as well as the systematic control of co-morbidities. Some doctors selectively administer insulin very early but the knowledge about it has not been expanded and many patients are being treated with the established guidelines for DMT2. As a result, glycemic control is exacerbated and when insulin is started, there are complications that would be delayed with early initiation of insulin. The purpose of this review is to report the characteristics of LADA, as well as its therapeutic approach.

Key words: Diabetes mellitus; Latent autoimmune diabetes in adults; LADA; Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase

Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) συμπεριλαμβάνει μια ομάδα διαταραχών του μεταβολισμού των υδατανθράκων που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία που οδηγεί μακροπρόθεσμα σε μακροαγγειακές και μικροαγγειακές διαταραχές και αποτελεί την μαστίγα της εποχής μας, με συνεχώς αυξανόμενη τάση παγκοσμίως. Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα που συνδυάζεται με τον διαβήτη προκαλεί τεράστιο φορτίο στον τομέα της υγείας.

Είθισται να διαχωρίζεται στον διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1) με αυτοάνοση καταστροφή των ινσουλινоекκριτικών β-κυττάρων του παγκρέατος και ΣΔτ2 με αντίσταση στην ινσουλίνη και χαρακτηρές μεταβολικού συνδρόμου¹. Ο Λανθάνων αυτοάνοσος διαβήτης των ενηλίκων (Latent autoimmune diabetes in adults-LADA) είναι μια ετερογενής οντότητα που έχει πολλά κλινικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά του ΣΔτ2 και εμφανίζει βαθμιαία εξάρτηση από την ινσουλίνη^{1,2}. Από Kobayashi et al έχει προταθεί και η ονομασία βραδέως εξελισσόμενος ινσουλινεξαρτώμενος ΣΔτ1. [“slowly progressive insulin-dependent type 1 diabetes” (SPIDDM)] για την περιγραφή ασθενών με θετικά αυτοαντισώματα αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος (Glutamic Acid Decarboxylase-GAD που δεν αντιμετωπίζουν κέτωση ή κετοοξέωση κατά την εμφάνισή του³.

Ο LADA συνεχίζει και είναι κλινικά απαρατήρητος και έχει υψηλό ποσοστό λανθασμένης διάγνωσης (5-10%) μεταξύ των ασθενών με ΣΔτ2⁴.

Η σχέση ανάμεσα στον Λανθάνοντα αυτοάνοσο διαβήτη των ενηλίκων, τον ΣΔτ1 και ΣΔτ2 δεν έχει τελείως αποσαφηνισθεί και αποδίδεται με τον όρο «τύπου 1,5 διαβήτη»⁵. Ονομάζεται λανθάνων διότι χωρίς τον

έλεγχο των αντισωμάτων δεν δύναται να καθορισθούν οι ασθενείς οι οποίοι έχουν αυτοάνοσο διαβήτη^{6,7} των ενηλίκων διότι αυτή η μορφή του διαβήτη δεν εμφανίζεται στους νέους⁸. Η γνώση για την ετερογένεια του διαβήτη έχει αντανάκλαση στο ότι υπάρχουν διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις για την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου. Ο καθορισμός του τύπου του διαβήτη εξαρτάται από χαρακτηριστικά συγκεκριμένα για κάθε μορφή διαβήτη^{9,10}.

Οι ασθενείς με LADA δεν χρειάζονται ινσουλίνη την χρονική στιγμή της διάγνωσης, κλινικά ομοιάζουν με τους ασθενείς που πάσχουν από ΣΔτ2, θεωρούνται ότι πάσχουν από ΣΔτ2 και αντιμετωπίζονται λανθασμένα ως οι ασθενείς με ΣΔτ2. Όταν υπάρχει η κλινική υπόνοια γίνεται έλεγχος και επιβεβαίωση με τα ανευρεθέντα αυτοαντισωμάτων και χαρακτηρίζονται ότι έχουν Λανθάνοντα αυτοάνοσο διαβήτη των ενηλίκων¹¹, ο οποίος διαφοροποιείται από τον ΣΔτ1 ως προς την ηλικία η οποία είναι μεγαλύτερη και την βραδύτερη αναγκαιότητα χορήγησης ινσουλίνης.

Ιδανικά, θα έπρεπε έλεγχος των GAD αυτοαντισωμάτων και μέτρηση του C-πεπτιδίου να γίνεται προληπτικά στους ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθέντα ΣΔτ2 με την προοπτική στενότερης παρακολούθησης σε αυτούς που ανευρέθηκαν αυτοαντισώματα. Προς το παρόν δεν υπάρχουν επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες για έλεγχο αυτοαντισωμάτων σε ενήλικες ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθέντα διαβήτη¹². Η διάγνωση του LADA από την ανοσολογική εταιρεία του διαβήτη (Immunology of Diabetes Society) έχει καθορισθεί με τρία βασικά κριτήρια. 1: Εμφάνιση σε ηλικία πάνω από τα 30 έτη. 2: Παρουσία αντινησιδιακών αντισωμάτων και 3: Ανάγκη χορήγησης ινσουλίνης μετά από 6 μήνες^{13,14}. Παρ όλα αυτά

ο καθορισμός του LADA με αυτά μόνο τα κριτήρια είναι αμφιλεγόμενος. Διότι υπάρχει γενετική, φαινοτυπική και ανοσολογική ετερογένεια, υψηλή διακύμανση της καταστροφής των β-κυττάρων, διαφόρου βαθμού αντίστασης στην ινσουλίνη και αυτοανοσία^{15,16}.

Επιδημιολογία

Επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξαν ότι ο LADA είναι συνήθης τύπος του διαβήτη σε ποσοστό 2%-12% στις περιπτώσεις διαβήτη σε ενήλικα πληθυσμό¹⁷. Πολυκεντρικές μελέτες από Ευρώπη, Ασία και Βόρεια Αμερική, ποσοστό 4-12% που έχουν διαγνωσθεί ως ΣΔτ2 είναι LADA^{18,19,20}.

Παρ' όλα αυτά η επίπτωση του LADA φαίνεται να διαφέρει μεταξύ διαφόρων χωρών και πληθυσμών, πιθανόν από την διαφορά στον σχεδιασμό της μελέτης και τα κριτήρια ένταξης. Για αυτό τον λόγο όταν διαγνωσθεί διαβήτης σε ενήλικα, η διάγνωση LADA πρέπει πάντα να τεθεί υπ' όψιν ειδικά όταν κλινικές ενδείξεις υπονοούν αυτή την μορφή του διαβήτη.

Ανοσολογικά - κλινικά - μεταβολικά χαρακτηριστικά

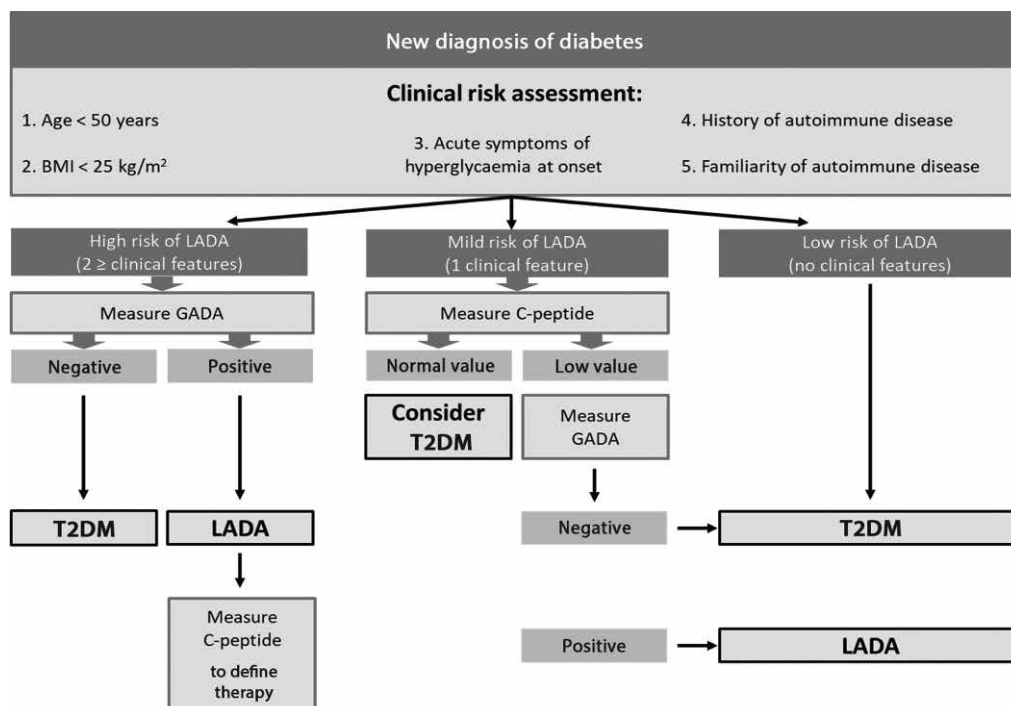
Υπάρχουν 2 διαφορετικοί υποτιθέμενοι παθογενετικοί

μηχανισμοί για τον LADA. Ο ένας είναι χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή σε παχύσαρκα άτομα με προδιάθεση για ΣΔτ2 και ο άλλος είναι ανοσολογικός μηχανισμός σε λεπτόσωμα άτομα με μέτρια γενετική προδιάθεση για ΣΔτ1¹³.

Από την μελέτη Noninsulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD study) καταδείχθηκε η ύπαρξη δι-μορφης διαταραχής των GAD αντισωμάτων. Προκύπτουν ασθενείς με υψηλό τίτλο GAD αντισωμάτων που ονομάζονται LADA1 με εμφάνιση περισσότερων φαινοτυπικών χαρακτηριστικών που ομοιάζουν με τον ΣΔτ1 δηλαδή με χαμηλότερο C-πεπτίδιο, χαμηλότερο Δείκτη Μάζας Σώματος και με ροπή σε κέτωση και αυτά τα άτομα έχουν ευρύ φάσμα ανοσολογικών διαταραχών, ενώ τα άτομα με χαμηλό τίτλο GAD αντισωμάτων αναφέρονται σαν LADA2 με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης παχυσαρκίας, υπέρτασης, δυσλιπιδαιμία και καρδιαγγειακής νόσου δηλαδή με φαινοτυπικά χαρακτηριστικά ΣΔτ2²¹.

Διαγνωστικά κριτήρια

Για να καθορισθούν τα άτομα με LADA θεωρητικά όλες οι περιπτώσεις με πρωτοδιαγνωσθέντα ΣΔτ2 πρέπει να ελέγχονται για αντινησιδιακά αυτοαντισώματα. Προς το παρόν δεν υπάρχουν γενικές συστάσεις για τον έλεγ-



Εικόνα 1: Αλγόριθμος για την διάγνωση LADA

χο των αυτοαντισωμάτων. Υπάρχει η τάση ο έλεγχος να συστήνεται όταν υπάρχει αυστηρή κλινική υπόνοια LADA σε ασθενείς με φυσιολογικό ή μειωμένο Δείκτη Μάζας σώματος, ενώ οι υπέρβαροι ή οι παχύσαρκοι να θεωρούνται ότι έχουν ΣΔτ2 και να μη ελέγχονται. Θεωρείται σημαντική η έγκαιρη διάγνωση του LADA γιατί η εξατομικευμένη θεραπεία είναι απαραίτητη στον πλαίσιο της καθυστέρησης της ανοσολογικής διεργασίας, και στην διατήρηση της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος. Λόγω του υψηλού κόστους υπάρχει δυσκολία στον έλεγχο των αντισωμάτων. Λόγω του κόστους-αποτέλεσμα (cost-effective) συστήνεται η μέτρηση του C-πεπτιδίου όπως και η αξιολόγηση κλινικών παραμέτρων παρά η καθιέρωση προληπτικού ελέγχου σε όλους τους ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθέντα διαβήτη. Ο Fourlanos et έχουν περιγράψει κλινικό παράγοντα κινδύνου για LADA που βασίζεται σε 5 κλινικά χαρακτηριστικά που είναι πιο συνήθη στον αυτοάνοσο διαβήτη συγκριτικά με τον ΣΔτ2 (εικ.1). Αυτά τα χαρακτηριστικά είναι²²:

- Ηλικία προσβολής <50 ετη
 - Οξεία συμπτώματα υπεργλυκαιμίας πριν την διάγνωση
 - Δείκτη Μάζα Σώματος <25Kg/m²
 - Ατομικό και κληρονομικό ιστορικό αυτοανόσων νοσημάτων
- Η παρουσία τουλάχιστον 2 κλινικών χαρακτηριστικών έχει 90% ευαισθησία και 71% ειδικότητα για την διάγνωση.
- Η μεγάλη ετερογένεια του LADA απαιτεί μέτρηση αυτοαντισωμάτων για να μειωθεί το νούμερο των λανθασμένων διαγνώσεων του Διαβήτη.

Συννοσηρότητες με LADA

Ασθενείς με LADA έχουν υψηλότερη επίπτωση και άλλων αυτοανόσων νοσημάτων, κυρίως παθήσεις του θυρεοειδούς. Στην μελέτη NIRAD οι ασθενείς με LADA είχαν υψηλότερο τίτλο αντισωμάτων TPO σε ποσοστό 27%, συγκριτικά με αυτούς που είχαν GAD αρνητικά (10,5%). Έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς καθώς και δυνητικός προσυμπτωματικός έλεγχος και άλλων αυτοανόσων νοσημάτων πρέπει να θεωρείται σαν απαραίτητη διαχείριση^{23,24}.

Μικροαγγειακές διαταραχές

Στην μελέτη BOTNIA παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος σε ασθενείς με LADA όταν υπήρχε διάρκεια της νόσου πάνω από 5ετία, αμφιβληστροειδοπάθειας, όπως επίσης και νευροπάθειας^{25,26}. Στην μελέτη Fremantle Diabetes Study βρέθηκε μικρότερο ποσοστό μικροαλβουμινουρίας και αμφιβληστροειδοπάθειας στους ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση LADA συγκριτικά με τους ασθενείς με ΣΔτ2. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι άτομα με ΣΔτ2 διαγιγνώσκονται αργότερα από τα

άτομα με LADA με αποτέλεσμα να έχουν μακρότερη έκθεση στην υπεργλυκαιμία που οδηγεί σε μικροαγγειακές επιπλοκές^{27,28}.

Μακροαγγειακές διαταραχές

Τρέχοντα δεδομένα καταδεικνύουν ίδια καρδιολογικά συμβάντα και στον LADA και στον ΣΔτ2. Στην μελέτη BOTNIA αναφέρονται ίδια ποσοστά στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, θνητότητας και καρδιαγγειακή θνητότητας. Στην μελέτη Fremantle Diabetes Study δεν βρέθηκαν διαφορετικές τιμές καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας στον LADA και στον ΣΔτ2^{27,28}.

Στη μελέτη HYN2 παρατηρήθηκε ίδια αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με αυτοαντισώματα GAD και σε αυτούς χωρίς αυτοαντισώματα συγκρινόμενοι με μη-διαβητικούς ασθενείς. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν διαφορετικούς παθολογικούς μηχανισμούς που μπορεί να εμπλέκονται στη δημιουργία των μακροαγγειακών επιπλοκών στον LADA²⁹.

Θεραπεία

Ασθενείς με LADA που ψευδώς θεωρούνται ότι πάσχουν από ΣΔτ2 αντιμετωπίζονται λανθασμένα σαν τύπου 2.

Σωστή στρατηγική θεραπευτική προσέγγιση είναι απαραίτητη εστιάζοντας στην διατήρηση της υπολειπόμενης λειτουργίας των β-κυττάρων και στην βελτίωση του μεταβολικού ελέγχου με απώτερο στόχο την μείωση των μακροπρόθεσμων επιπλοκών. Διατήρηση της λειτουργίας των β-κυττάρων όπως έχει καταδειχθεί από την μελέτη DCC (Diabetes Control and Complication Trial) συνδέεται όντως με μείωση των επιπλοκών του διαβήτη³⁰.

Αλγόριθμος θεραπευτικός για την αντιμετώπιση του LADA δεν υπάρχει⁷. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες για την αποτελεσματικότητα της μετορμίνης μόνο στους ασθενείς με LADA³¹.

Η χορήγηση σουλφονουλιδίας σε μια πιλοτική μελέτη έχει καταδείξει επιδείνωση του μεταβολικού προφίλ με ταχεία μείωση της έκκρισης του C-πεπτιδίου συγκρινόμενη με την χορήγηση ινσουλίνης σε χρονική περίοδο 30 ημερών³².

Η χορήγηση ινσουλίνης είναι απαραίτητη σε ασθενείς με απώλεια της λειτουργίας των β-κυττάρων και αποτελεί την πιο σαφή θεραπεία για την απώλεια έκκρισης της ενδογενούς ινσουλίνης. Δεδομένα από τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες καταδεικνύουν την σημαντικότητα της πρώιμης χορήγησης της ινσουλίνης σε ασθενείς με LADA ανεξάρτητα από την παρουσία μερικής έκκρισης ενδογενούς ινσουλίνης. Η αιτιολογία αυτής της προσέγγισης είναι ο μεταβολικός έλεγχος και η προστασία της λειτουργίας των β-κυττάρων. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι θεραπεία με εξωγενή ινσουλίνη βελτιώνει την λει-

τουργία των β-κυττάρων, μειώνοντας το υπεργλυκαιμικό stress και περιορίζοντας την βαρύτητα της ινσουλινίτιδας¹³.

Πρόσφατες μελέτες εστιάζουν στην άνοσο -παρέμβαση με σκοπό να συντηρήσουν τα επίπεδα του C-πεπτιδίου και έτσι να βελτιώσουν το μεταβολικό προφίλ. Εμβόλια με GAD65 έχουν καταδείξει ένα ασφαλές προφίλ σε διάρκεια παρακολούθησης 5 ετών. Παρόλα αυτά δεν είναι προς το παρόν διαθέσιμα στην αγορά^{33,34}.

Ακόμα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του ΣΔτ2 μπορεί χορηγηθούν στον LADA. Μερικές μελέτες αναφέρουν διατήρηση της τιμής του C-πεπτιδίου με την χορήγηση αναστολέων της διπεπτυλ-πεπτιδάσης 4, σιταγλιπίνης, λιναγλιπίνης και σαξαγλιπτινής^{35,36,37}.

Μία post hoc ανάλυση κατέδειξε ότι θεραπεία με Dulaglutide ένας αγωνιστής του υποδοχέα GLP-1 που χορηγείται σε ασθενείς με ΣΔτ2 με GAD αυτοαντισώματα προκαλούσε μείωση κατά 17% της ημερήσιας ινσουλίνης ακόμα και σε αυτούς με C-πεπτίδιο κάτω από $< 0,25$ pmol/L. Η αποτελεσματικότητα της Dulaglutide σε ασθενείς με LADA έχει καταδειχθεί με μείωση της HbA1c σε διάστημα παρακολούθησης ενός έτους³⁸.

Χρειάζονται όμως μελλοντικές μελέτες με μεγαλύτερη στατιστική μονάδα και μακρότερο χρονικό διάστημα θεραπείας για να γίνει αποδεκτό ότι αυτές οι θεραπείες μειώνουν την βαθμιαία έκπτωση της εκκρινόμενης ινσουλίνης όπως και τις επιπλοκές του διαβήτη.

Συμπέρασμα

Μία λιγότερη αναγνωρίσιμη μορφή διαβήτη και υποδιαγνωσμένη προσβάλλει ενήλικες με πολλά χαρακτηριστικά του ΣΔτ2 που μετά από 3-6 μήνες διάρκειας χρειάζεται ινσουλίνη για τον μεταβολικό έλεγχο. Η συγκεκριμένη οντότητα είναι γνωστή σαν Λανθάνων ανοσολογικός διαβήτης των ενηλίκων.

Στην πράξη, πολλοί διαβητολόγοι επιλέγουν την χορήγηση ινσουλίνης στους ασθενείς όπου ανευρίσκονται θετικά αυτοαντισώματα αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος. Πολύ συχνά όμως τα αυτοαντισώματα δεν προσδιορίζονται με αποτέλεσμα οι ασθενείς που πάσχουν από LADA να αντιμετωπίζονται με τελείως διαφορετική φαρμακευτική αγωγή. Σωστή διάγνωση LADA μπορεί να βοηθήσει στην βελτιστοποίηση της θεραπείας, έτσι ώστε να διατηρηθεί η υπολειπόμενη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα και η μελλοντική αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων να καθυστερήσει. Επειδή η ανοσολογική διεργασία φαίνεται να είναι βραδύτερη στον LADA συγκριτικά με τον ΣΔτ1, υπάρχει δυνατότητα να αναδυθούν θεραπευτικές παρεμβάσεις με την προοπτική της επιβράδυνσης της έκπτωσης της λειτουργίας των β-κυττάρων.

Συμπερασματικά, κλινικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακές εξετάσεις θα μπορούσαν να προσδιορίσουν την ταξινόμηση της νόσου, την θεραπευτική επιλογή και την

αποτελεσματικότητα της θεραπείας για τους βασικούς τύπους διαβήτη.

Με τις παρούσες αυξημένες δυνατότητες να ταυτοποιούνται οι διαβητικοί, γενετικά, κλινικά, μεταβολικά, φαίνεται ότι το εύρος των διαβητικών υποομάδων θα είναι περισσότερο ποικίλο στο μέλλον και αυτό βέβαια θα οδηγήσει στην ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών.

Βιβλιογραφία

1. R.D.G. Leslie. Stratifying diabetes. Στο Στρατηγικές στο Σακχαρώδη Διαβήτη 2018. Αθήνα, Η.Ν. Μυγδάλης 2018:1-8
2. Tiinamajja Tuomi, Nicola Santoro, Sonia Caprio, Mengyin Cai, Jianping Weng, Leif Groop. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity Lancet 2014; 383: 1084-94
3. Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, Kosaka K. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. Diabetes 1996; 45: 622-6.
4. Mishra R, Hodge KM, Cousminer DL, Leslie RD, Grant SFA. A global perspective of latent autoimmune diabetes in adults. Trends Endocrinol Metab 2018; 29:638-50.
5. Juneja, R. & Palmer, J. P. Type 1 /2 diabetes: myth or reality? Autoimmunity 1999;29: 65-83
6. P.Z. Zimmer, T.Touomi, I. R. Mackay, M. J. Rowley, W. Knowles, M. Choen, D.A. Lang. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. Diabet. Med. 1994;11: 299-303
7. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. Nat Rev Endocrinol 2017; 13 :674-86.
8. R. David G. Leslie, Rhys Williams, and Paolo Pozzilli . Clinical review: Type 1 Diabetes and Latent Autoimmune Diabetes in Adults: One End of the Rainbow J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 1654-1659
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2004;27 Suppl 1: S510.
10. Leslie RD, Williams R, Pozzilli P. Clinical review: type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. One end of the rainbow. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:1654-9.
11. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. Diabetes Care 2001; 24:1460-7
12. Silvia Pieralice, Paolo Pozzilli. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management Diabetes Metab J 2018; 42:451-464
13. Paolo Pozzilli, 2, Silvia Pieralice. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. Review Article. Endocrinol Metab 2018; 33:147-159
14. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. Diabetologia 2005;48: 2206-12
15. Howson JM, Rosinger S, Smyth DJ, Boehm BO; ADBWEND Study Group, Todd JA. Genetic analysis of adult-onset autoimmune diabetes. Diabetes 2011; 60:2645-53.
16. Hernandez M, Mollo A, Marsal JR, Esquerda A, Capel I, Puig-Domingo M, et al. Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes. Action LADA 9. BMC Endocr Disord 2015; 15: 1

17. Naik RG, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4:233-41.
18. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care* 2013; 36:908-13.
19. Zhou Z, Xiang Y, Ji L, Jia W, Ning G, Huang G, et al. Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study. *Diabetes* 2013; 62:543-50.
20. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet* 2014; 383:1084-94.
21. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:932-8.
22. Furlan S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2006; 29:970-5.
23. Buzzetti R, Di PS, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 932-938.
24. Zampetti S, Capizzi M, Spoletini M, Campagna G, Leto G, Cipolloni L et al. GADA titer-related risk for organ-specific autoimmunity in LADA subjects subdivided according to gender (NIRAD study 6). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3759-3765.
25. Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, Taskinen MR, Tuomi T, Groop L, et al. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). *Diabetes Care* 1999; 22:1347-53.
26. Wang C, Lu J, Lu W, Yu H, Jiang L, Li M, et al. Evaluating peripheral nerve function in asymptomatic patients with type 2 diabetes or latent autoimmune diabetes of adults (LADA): results from nerve conduction studies. *J Diabetes Complications* 2015; 29:265-9.
27. Myhill P, Davis WA, Bruce DG, Mackay IR, Zimmet P, Davis TM. Chronic complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune diabetes in adults: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med* 2008; 25:1245-50.
28. Balme M, McAllister I, Davis WA, Davis TM. Retinopathy in latent autoimmune diabetes of adults: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med* 2002; 19:602-5.
29. Olsson L, Grill V, Midthjell K, Ahlbom A, Andersson T, Carlsson S. Mortality in adult-onset autoimmune diabetes is associated with poor glycemic control: results from the HUNT Study. *Diabetes Care* 2013; 36:3971-8.
30. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2003; 26:832-6.
31. Brophy S, Davies H, Mannan S, Brunt H, Williams R. Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9: CD006165
32. Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, Kosaka K. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 622-626.
33. Agardh CD, Cilio CM, Lethagen A, Lynch K, Leslie RD, Palmer M, et al. Clinical evidence for the safety of GAD65 immunomodulation in adult-onset autoimmune diabetes. *J Diabetes Complications* 2005; 19:238-46.
34. Agardh CD, Lynch KF, Palmer M, Link K, Lernmark A. GAD65 vaccination: 5 years of follow-up in a randomized dose-escalating study in adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:1363-8.
35. Zhao, Y. Yang L, Xiang Y, Liu L, Humang G, Long Z, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β -cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99, E876-E880
36. Johansen, O. E. et al. C-Peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin versus glimepiride: exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study. *Diabetes Care* 2014; 37, e11-e12
37. Buzzetti, R., Pozzilli, P., Frederich, R., Iqbal, N. & Hirshberg, B. Saxagliptin improves glycaemic control and C-peptide secretion in latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2016; 32, 289-296
38. Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL, Buzzetti R, Shankar SS, Milicevic Z, et al. Dulaglutide treatment results in effective glycaemic control in latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a post-hoc analysis of the AWARD-2, -4 and -5 trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:1490-8.

