

ΑΣΚΛΗΠΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2020

Τόμος 08, Τεύχος 2

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

- Θερμική κατάλυση όζων θυρεοειδούς με ραδιοσυχνότητες. Βασικές αρχές και εφαρμογές στην κλινική πράξη
- Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 και καρκίνος
- Σύνοψη Ευρωπαϊκών Κατευθυντήριων Οδηγιών για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της Συγκοπής (ESC guidelines 2018)
- Υπονατριαιμία: Μια σοβαρή επιπλοκή της θεραπείας με αντικαταθλιπτικά
- Παράλυση των φωνητικών χορδών ως αρχική παρουσίαση της μυασθένειας Gravis
- Αποκατάσταση κινητικότητας και δραστηριοτήτων καθημερινής ζωής σε ημιπληγικούς ασθενείς
- Πρωτοπαθής ανεπάρκεια φλοιού επινεφριδίων ή νόσος Addison



ISSN 1109-3587

ANNALS OF ASKLEPION VOULA'S HOSPITAL

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ

Επιστημονικό Συμβούλιο Γενικού Νοσοκομείου
«Ασκληπιείον Βούλας»

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Μ. Διγαλάκης

Αναπλ. Πρόεδρος

Ι. Φερούσης

Τακτικά μέλη

Α. Παστρούδης

Θ. Β. Λούφα

Ε. Χαμόδρακα

Φ. Θεοφανόπουλος

Μ. Τσαγκάρης

Ε. Μαρσέλλου

Β. Τασιοπούλου

Γ. Χαραλαμπούδης

Αναπληρωματικά μέλη

Κ. Ρούμπης

Α. Κόκκωνα

Γ. Καπογιαννάτος

Σ. Απολλωνάτου

Ε. Σχορτσιανίτη

Π. Σπηλιωτακοπούλου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης

Θ. Β. Λούφα

Αναπλ. Διευθυντής Σύνταξης

Φ. Ζερβού-Βάλβη

Μέλη

Α. Γιαννοπούλου

Γ. Καπογιαννάτος

Μ. Οικονόμου

Ε. Τσεκούρα.

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΤΥΠΩΣΗΣ

Μυτιληναίος ΑΕ

Παπαστράτου 73Α 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@asklepieio.gr

Διανέμεται δωρεάν

PROPRIETOR - PUBLISHER

Scientific Committee of the General Hospital
“Asklepieion Voula’s”

SCIENTIFIC COMMITTEE

President

M. Digalakis

Ass. President

I. Ferousis

Members

A. Pastroudis

Th.V. Loufa

E. Chamodraka

F. Theophanopoulos

M. Tsangaris

E. Marsellou

V.Thasiopoulou

G. Charalampoudis

Ass. Members

K. Roumbis

A. Kokkona

G. Kapogiannatos

S. Apollonatos

E. Schortsianiti

P. Spiliotakopoulou

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Th. V. Loufa

Ass. Editor-in-chief

F. Zervou-Valvi

Members

A. Giannopoulou

G. Kapogiannatos

M. Oikonokou

E. Tsekoura

PRODUCTION - PROMOTION:

Mytilinaios SA

73A, Papastratou 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@asklepieio.gr

Free of charge

Περιεχόμενα

Οδηγίες για τους Συγγραφείς	5
Σημείωμα Σύνταξης	8
Θερμική κατάλυση όζων θυρεοειδούς με ραδιοσυχνότητες. Βασικές αρχές και εφαρμογές στην κλινική πράξη <i>Βασιλεία Ν. Παπαδάκη, Κων/νος Ρούμπης, Μιχαήλ Διγαλάκης</i>	10
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 και καρκίνος <i>Θεοδώρα Β. Λούφα, Γεώργιος Βαρσάμης, Φίλιππος-Γεώργιος Ράμφος, Σωτήριος Αρίδας, Μιχαήλ Διγαλάκης</i>	15
Σύνοψη Ευρωπαϊκών Κατευθυντήριων Οδηγιών για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της Συγκοπής (ESC guidelines 2018) <i>Ανδρέας Τριανταφύλλης, Αθανάσιος Μανώλης</i>	21
Υπονατριαιμία: Μια σοβαρή επιπλοκή της θεραπείας με αντικαταθλιπτικά <i>Ειρήνη Θεοχάρη, Μαρία Μαχειμάρη, Γεώργιος Γκολφινόπουλος, Δημήτριος Κόντης</i>	24
Παράλυση των φωνητικών χορδών ως αρχική παρουσίαση της μυασθένειας Gravis <i>Δέσποινα Μπέκα, Ιωάννης Θεοδοσίου, Μαρία Μαντισσοπούλου, Συλβέστρος Μπουκουβάλας, Μαρία Μανωλαράκη, Παναγιώτης Σκιαδάς, Χριστόδουλος Δημάκης, Ελβίρα Μουρατίδου, Γεώργιος Καρατζιάς, Στράτος Παπαγεωργίου</i>	31
Αποκατάσταση κινητικότητας και δραστηριοτήτων καθημερινής ζωής σε ημιπληγικούς ασθενείς <i>Δημήτριος Πατατούκας, Γρηγορία Οικονομάκου, Χάρης Βαλαμίδης, Παναγιώτης Κωστόπουλος, Ελένη Αγαπίου, Νίκος Ρούσσης, Ιωάννης Σιούτης</i>	34
Πρωτοπαθής ανεπάρκεια φλοιού επινεφριδίων ή νόσος Addison <i>Φίλιππος-Γεώργιος Ράμφος, Αικατερίνη Μαραγκού, Θεοδώρα Β. Λούφα</i>	37

Οδηγίες για τους Συγγραφείς

Τα ΑΣΚΛΗΠΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ είναι έκδοση του Επιστημονικού Συμβουλίου του Γενικού Νοσοκομείου «Ασκληπιείον 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. Περιλήψεις 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@asklepieio.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 εννοιών.

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 συγγρα-

φείς πρέπει να συμβουλευονται 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.

Σημειώτεον ότι η συντομογραφία του περιοδικού Ασκληπειακά Χρονικά είναι Ασκληπ Χρον και η αγγλική του συντομογράφηση Annals Askl 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, το ονοματεπώνυμο 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 Ασκληπειακών Χρονικών εκφράζουν τις απόψεις των συγγραφέων και όχι αναγκαστικά του Επιστημονικού Συμβουλίου ή/και της Συντακτικής Επιτροπής.

Σημείωμα Σύνταξης

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Αυτό το τεύχος 02, του τόμου 08, έτους 2020, σηματοδοτεί το τέλος της θητείας του παρόντος Επιστημονικού Συμβουλίου. Την σκυτάλη για την συνέχιση της έκδοσης θα αναλάβει το επόμενο Συμβούλιο που θα προκύψει από την εκλογική διαδικασία, η οποία προς το παρόν έχει ανασταλεί λόγω της πανδημίας COVID-19.

Πιστεύουμε δε, ότι η νέα Συντακτική Επιτροπή θα έχει την χαρά να διαχειρισθεί την αναβάθμισή του σε περιοδικό ΕΘΝΙΚΗΣ ΕΜΒΕΛΕΙΑΣ.

Προσπαθήσαμε να εδραιώσουμε στο Νοσοκομείο την εκπαίδευση (μοριοδότηση μαθημάτων) και μέσω του περιοδικού την ευρεία διάδοση της επιστημονικής γνώσης, γιατί θεωρούμε ότι αυτά είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της αναβαθμισμένης και ορθής εφαρμογής της προσφοράς του ιατρού στη Δημόσια Υγεία.

Είμαστε βέβαιοι, ότι με την συνδρομή όλων των συναδέλφων, θα συνεχισθεί αυτή η προσπάθεια με απώτερο στόχο την ολοένα και μεγαλύτερη αναβάθμιση του Νοσοκομείου μας στον τομέα της εκπαίδευσης.

Ευχαριστούμε όλους για την προθυμία που επέδειξαν για συμμετοχή με άρθρα τους στο περιοδικό, και ευχόμαστε ότι, στο μέλλον θα συμμετέχουν ολοένα και περισσότεροι.

Τέλος, θα ήταν παράλειψη, αν δεν εκφράζαμε την μεγάλη μας θλίψη για την απώλεια της αειμνήστου συναδέλφου Λυκάκη Ελένης, η οποία τόσα πολλά συνεισέφερε στο κοινωνικό σύνολο.

Ο Πρόεδρος του Επιστημονικού Συμβουλίου
Δρ. Μιχαήλ Διγαλάκης

Η Διευθύντρια Σύνταξης
Δρ. Θεοδώρα Β. Λούφα





Θερμική κατάλυση όζων θυρεοειδούς με ραδιοσυχνότητες. Βασικές αρχές και εφαρμογές στην κλινική πράξη

Βασιλεία Ν. Παπαδάκη¹, Κων/νος Ρούμπης¹, Μιχαήλ Διγαλάκης²

¹Ακτινολογικό τμήμα Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

²Α' Χειρουργική κλινική Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

*Thermal catalysis of thyroid nodules by radio frequencies.
Basic principles and applications in clinical practice.*

V.N. Papadaki¹, K. Roumbis¹, M. Digalakis²

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

²1st Surgery Department of "Asklepieion Voula's" General Hospital

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση

Ίδρυμα προέλευσης: Ακτινολογικό Τμήμα - Μονάδα Ψηφιακού Αγγειογράφου

Αλληλογραφία: Βασιλεία Παπαδάκη Ακτινολογικό τμήμα - Μονάδα Ψηφιακού Αγγειογράφου «Ασκληπιείο Βούλας»,

Β. Παύλου 1, ΤΚ 16673, Βούλα, τηλ. 2132163119, E mail vas.papadakh@gmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση θερμική κατάλυση όζων θυρεοειδούς (Thyroid nodule Radio Frequency Ablation - TRFA), είναι αποδεδειγμένα μια αποτελεσματική και ασφαλής, ελάχιστα επεμβατική τεχνική, για τη θεραπεία εξωτερικών ασθενών, συμπτωματικών, ή με σταθερά αυξανόμενους ευμεγέθεις θυρεοειδικούς όζους. Πραγματοποιούμενη από εκπαιδευμένους ειδικούς, προερχόμενους από πολλά Διεθνή Επιστημονικά Ιδρύματα που χρησιμοποιούν ένα ενιαίο πρωτόκολλο και παρόμοιες συσκευές, η TRFA αποτελεί μια εναλλακτική θεραπεία στη

χειρουργική επέμβαση. Η μέθοδος προκαλεί σημαντική μείωση του όγκου του θυρεοειδικού όζου, ανακουφίζει από πιεστικά συμπτώματα και βελτιώνει την αισθητική εμφάνιση, διατηρώντας παράλληλα τη φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς.

Σκοπός μας είναι να περιγράψουμε τη θερμική κατάλυση όζων θυρεοειδούς με ραδιοσυχνότητες.

Λέξεις κλειδιά: Κατάλυση με ραδιοσυχνότητες, καλοήθεις όζοι θυρεοειδούς, υπερηχογραφική καθοδήγηση

ABSTRACT

The ultrasound guided Thyroid nodule Radiofrequency Ablation (TRFA), performed by trained specialists, from multiple institutions using a unified protocol and similar devices, is an effective and safe outpatient minimally invasive treatment technique, that could become an alternative to surgery, for treating symptomatic or steadily in growing benign, large, thyroid nodules.

The procedure induces substantial thyroid nodule volume reduction, alleviates compressive symptoms and improves esthetic appearance, while preserving normal thyroid function.

Key words: Radiofrequency ablation, benign thyroid nodule, ultrasound guided

Εισαγωγή

Οι μη λειτουργικοί θυρεοειδικοί όζοι είναι πολύ συχνοί σε όλες τις ηλικίες. Μέχρι πρόσφατα οι διεθνείς οδηγίες πρότειναν σε καλοήθεις συμπαγείς όζους, είτε μη αντιμετώπιση (παρακολούθηση) είτε χειρουργείο, ανάλογα το μέγεθος τους, τα συμπτώματα και τα κυτταρολογικά ευρήματα μετά FNA.

Το 2012 η Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR) εισήγαγε τις βασικές μη χειρουργικές ελάχιστα επεμβατικές μεθόδους κατάλυσης θυρεοειδικών όζων, που στη συνέχεια βελτιώθηκαν, αναπτύχθηκαν, αποτέλεσαν εναλλακτικές θεραπείες με ειδικές προϋποθέσεις και σήμερα, μετά από μακροχρόνιες και βραχυχρόνιες μελέτες παρακολούθησης, πολυκεντρικές μελέτες, διεθνείς συνεργατικές ομοφωνίες (consensus), συστηματική αξιολόγηση με μετανάλυση και σύγκριση ablation-χειρουργείου¹, έχει τεκμηριωθεί, με ισχυρό πλέον επίπεδο απόδειξης, η αποτελεσματικότητα και η αξιοπιστία τους²⁻⁸ παγκοσμίως, ενώ εντάσσονται πλέον σε διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines)⁹.

Στα πλαίσια της γενικότερης παγκόσμιας τάσης αντιμετώπισης ασθενειών με ελάχιστα επεμβατικό τρόπο, προσφέροντας ασφάλεια και αποτελεσματικότητα με το μικρότερο δυνατό κόστος, είναι σκόπιμο να γίνουν γνωστές πληροφορίες που αφορούν τις βασικές αρχές, ενδείξεις και τεχνικές της θερμικής κατάλυσης των καλοήθων όζων.

Ενδείξεις - Αντενδείξεις

Η θερμική κατάλυση (Thermal Ablation- TA) σαν πρώτη γραμμής θεραπεία συστήνεται:¹⁰

- σε επιλεγμένους ασθενείς με διαπιστωμένους από δύο τουλάχιστον παρακεντήσεις κυτταρολογικά (Bethesda II) ευμεγέθεις (>2 εκ.) καλοήθεις μη λειτουργικούς όζους, οι οποίοι προσδεδειγμένα μεγαλώνουν ειδικά αν εντοπίζονται στη περιοχή του ισθμού, προκαλώντας:

- πιεστικά συμπτώματα με πονόλαιμο, δυσφαγία, αίσθηση παρουσίας ξένου σώματος ή και βήχα
- προβλήματα δυσμορφίας
- σε αυτόνομο λειτουργικά αδένωμα¹¹

-σε υπολειμματικό ιστό μετά από χειρουργική εξαίρεση κακοήθειας ή υποτροπή κακοήθειας (η μέθοδος δεν

υποκαθιστά τη ριζική χειρουργική θεραπεία για κακοήθεια)^{12,13}

-σε άτομα που δεν είναι εφικτό να χειρουργηθούν, όπως αυτά με βαριά καρδιολογικά προβλήματα, εγκύους, ή άτομα με ετερόπλευρη παράλυση φωνητικής χορδής.

Δεν συστήνεται θερμοκαυτηριασμός σε όζους με ύποπτα υπερηχογραφικά κριτήρια (EU-TIRADS Class 5) δηλ. συμπαγείς, υποηχογενείς με ασαφή όρια όζους ή σε αυτούς κατηγορίας Bethesda III. Προκειμένου να αποκλεισθεί το μυελοειδές καρκίνωμα (που δεν προσλαμβάνει παθολογικούς υπερηχογραφικούς χαρακτηριστές) απαιτείται ο προσδιορισμός καλσιτονίνης. Επίσης δεν αντικαθιστούν το χειρουργείο οι περιπτώσεις πιεστικής μεγαλοοζώδους βρογχοκήλης όπου θα ήταν αναγκαίες πολλές συνεδρίες TA, εκτός αν η TA βοηθά προεγχειρητικά στη συρρίκνωση κάποιου προεξάρχοντος όζου.

Σχετική αντένδειξη είναι οι όζοι που βρίσκονται πολύ κοντά σε σημαντικές ανατομικές δομές όπως η τραχεία ή νευρικά στελέχη.

Στη νόσο Graves επίσης και στη τοξική πολυοζώδη βρογχοκήλη δεν συνιστάται TA. Στη περίπτωση υπερλειτουργικού όζου πρέπει να χορηγηθούν αντιθυρεοειδικά φάρμακα ώστε ο ασθενής να γίνει ευθυρεοειδικός, προκειμένου να προχωρήσει σε θερμοκαυτηριασμό.

Βασικές αρχές μεθόδου

Η ευρύτερα γνωστή και πλέον αποτελεσματική¹⁴, υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση τεχνική θερμοκαυτηριασμού, είναι με ραδιοσυχνότητες (RF), όπου ένα ηλεκτρικό πεδίο δημιουργείται από γεννήτρια 200-1200kHz. Τα RF κύματα περνώντας μέσα από το ηλεκτρόδιο, διεγείρουν ιστικά ιόντα γύρω από το ηλεκτρόδιο, δημιουργώντας έτσι υψηλές θερμοκρασίες (θερμοκρασία τριβής), προκαλώντας την καταστροφή των δομών του όζου πολύ κοντά στο ηλεκτρόδιο. Αυτή η διαδικασία της θερμικής βλάβης δευτερογενώς της τριβής και η επαγωγή (μεταβίβαση) της θερμότητας είναι ο βασικός μηχανισμός του RF ablation. Σε θερμοκρασίες μεταξύ 60 και

100 βαθμών προκαλείται άμεση τήξη των ιστών με μη αναστρέψιμες ιστικές βλάβες, ενώ μεγαλύτερες θερμοκρασίες δημιουργούν εξάχνωση και απανθράκωση που χρησιμεύει στο περιορισμό της θερμικής εξάπλωσης.

Η θερμική αποτελεσματικότητα μειώνεται σε όζους-στόχους με μικροαποτιτανώσεις, ινώδη ή αγγειοβριθή στοιχεία.

Χρησιμοποιείται ψυχόμενο διπολικό ηλεκτρόδιο 18G, συμβατό με γεννήτρια ραδιοσυχνότητας που διακόπτει τη λειτουργία της όταν δεν είναι σε επαφή με τον ιστό.

Το ηλεκτρόδιο έχει ενεργό άκρο με μήκος ανάλογα με το μέγεθος του όζου 0,7 εκ. (>3 εκ.), 1,0 εκ. (<4 εκ.) και 1,5 εκ ή 2 εκ. (>4).

Το ηλεκτρόδιο εισάγεται υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση σε έναν όζο-στόχο.

Το πρωτόκολλο θεραπείας ή διαδικασία (procedure) σύμφωνα με τις 17 συνολικά συστάσεις (Recommendations) της Ευρωπαϊκής Ένωσης Ουρεοειδούς (ETA) που εξέδωσε οδηγίες για το 2020 περιλαμβάνει⁹:

Την προ της επεμβάσεως διαδικασία

Ο ασθενής υποβάλλεται σε λεπτομερή υπερηχογραφικό και κυτταρολογικό έλεγχο των όζων. Σε περίπτωση καλοήθειας συνιστάται επανάληψη της παρακέντησης γιατί στη πλειονότητά τους οι όζοι δεν προσλαμβάνουν τα τυπικά υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά της κακοήθειας ενώ ελαχιστοποιείται και ο κίνδυνος του ψευδώς αρνητικού κυτταρολογικού αποτελέσματος. Μπορεί να γίνει και Core biopsy στους συμπαγείς όζους εναλλακτικά των δύο FNA. Οι σπογγοειδείς και οι κυστικοί όζοι δεν χρειάζονται επαναληπτική παρακέντηση.

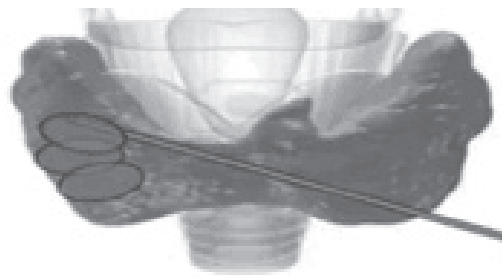
Στη συνέχεια:

- ο ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί προφορικά και γραπτά για τη μέθοδο διαχείρισης και να δηλώσει συναίνεση.
- τους τρόπους της διενέργειας ΤΑ (modalities).
- την απαραίτητη συμμόρφωση (compliance) κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.
- τις πιθανές επιπλοκές.
- την αναμενόμενη μείωση του μεγέθους του όζου, που πολύ συχνά δεν σχετίζεται με πλήρη εξαφάνιση.
- την πιθανή υποτροπή με το πέρασμα του χρόνου και ως εκ τούτου την επανάληψη της ΤΑ ή το χειρουργείο.
- την ανάγκη follow up.

Διαδικασία και μετεπεμβατική διαχείριση

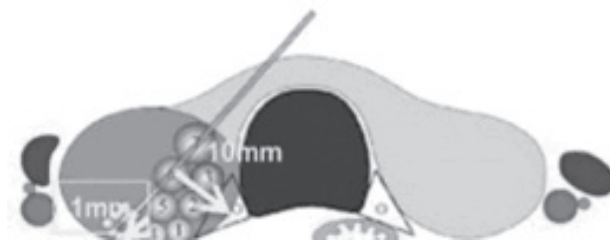
Απαιτείται υπερηχογραφική δεξιότητα στην αναγνώριση και εμπειρία στη προσπέλαση των ανατομικών δομών (όπως και στις FNA,FNB).

Γίνεται μια ήπια εκούσια καταστολή αφού προηγηθεί



Εικόνα 1: Ο όζος διαιρείται σε πολλαπλές μικρές μονάδες (κόκκινοι κύκλοι).

Διαδικτυακό σεμινάριο επεμβατικής ακτινολογίας 2020-2021
ΓΚΕΛΗ Μ.



Εικόνα 2: Η θερμική κατάλυση αρχίζει με 30 W ξεκινώντας από τις βαθύτερες περιοχές.

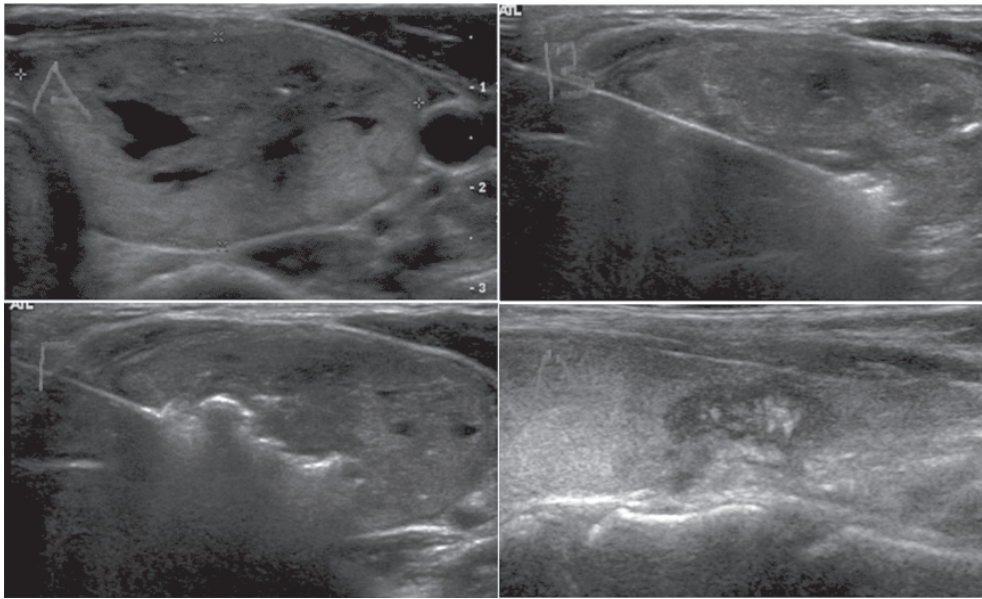
Διαδικτυακό σεμινάριο επεμβατικής ακτινολογίας 2020-2021
ΓΚΕΛΗ Μ.

εκτίμηση του ασθενούς από αναισθησιολόγο.

Ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση με ήπια υπερέκταση του τραχήλου.

Τρεις κάθετες διαστάσεις μετριούνται και υπολογίζεται ο όγκος (volume) με τον τύπο $V = \pi abc/6$. Εκτιμώνται όλα τα χαρακτηριστικά του όζου και η αγγειοβρίθειά του. Ακολουθώντας:

- Γίνεται (πάντα) διαισθητική προσπέλαση του ηλεκτροδίου, έτσι ώστε αυτό να απεικονίζεται σε όλο του το μήκος στην εγκάρσια u/s τομή καθιστώντας ευδιάκριτες στη πορεία του αγγειακές δομές ώστε να αποφευχθεί αιμορραγία και επιπλέον έχει την ελάχιστη έκθεση στην θερμοκρασία το «επικίνδυνο τρίγωνο» (παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο). Είναι πολύ σημαντικό να διατηρείται 1 χιλ. απόσταση της άκρης του ηλεκτροδίου από κρίσιμες δομές και 1 εκ. απόσταση από το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο. Προηγείται αναισθησία με λιδοκαΐνη 1-2 %.
- **Τεχνική moving shot**^{9,15,16}. Ο όζος διαιρείται σε πολλαπλές μικρές μονάδες (κόκκινοι κύκλοι) που είναι μικρότεροι στη περιφέρεια του όζου και μεγαλύτεροι στο κέντρο του όζου ή σε περιοχές απομακρυσμένες από σημαντικές δομές όπως το παλίνδρομο λαρυγγικό



Εικόνα 3: Α. Συμπαγής όζος πριν ΤΑ με vol 35 ml. Β. Η βελόνα εισάγεται δια μέσου του ισθμού και αρχίζει ο καυτηριασμός από τα βαθύτερα και περιφερικότερα σημεία του όζου. Γ. Η βελόνα μετατοπίζεται σε κεντρικότερα σημεία Δ. Βαθμιαία συρρίκνωση του όζου (ακολούθησε και 2ο ablation-δεν απεικονίζεται) μετά 3 χρόνια με τελικό vol 0,2 ml

και/ή ο οισοφάγος (εικ.1). Η θερμική κατάλυση αρχίζει με 30 W ξεκινώντας από τις βαθύτερες περιοχές (εικ.2). Αν δεν επιτευχθεί η υπερηχογενής ζώνη στο ενεργό άκρο μέσα σε 5-10 δευτ. τότε αυξάνεται σταδιακά η ισχύς της γεννήτριας στα 60 W.

Η απεικόνιση υπερηχογενών ανακλάσεων (signals) κοντά στο ενεργό άκρο δηλώνει ιστικές αλλαγές ενώ η απότομη αύξηση της αντίστασης (στη γεννήτρια) δηλώνει την επίτευξη της ιστικής νέκρωσης με εξάχνωση (vaporization) και απανθράκωση (carbonization). (εικ.3.Α,Β,Γ,Δ)

Κατά τη διάρκεια της ΤΑ διαδικασίας αποφεύγεται συχνή κατάποση και κινήσεις του κεφαλιού, ενώ μια ήπια καταστολή μπορεί να βοηθήσει να χαλαρώσει ο ασθενής (πχ. μιδαζολάμη 1-3 mg IV).

Γίνεται υποδόρια και περικαψική τοπική αναισθησία.

Σε κάποιες περιπτώσεις γίνεται υγρός φραγμός από φυσιολογικό ορό ή 5% γλυκόζη ώστε να απομονώσουμε τον στόχο από τις κοντινές σημαντικές δομές. Ο ασθενής πρέπει να επικοινωνεί ώστε να αντιλαμβάνεται τον πόνο που υποδεικνύει κάψιμο της θυρεοειδικής κάψας.

Μετεπεμβατική διαχείριση

Ήπια πίεση του τραχήλου με μια παγοκύστη είναι χρήσιμη για να αποφευχθεί η τοπική αιμορραγία και η θερμική βλάβη του δέρματος. Μετά τη διαδικασία γίνεται κλινική και υπερηχογραφική εκτίμηση.

Η θεραπευμένη περιοχή φαίνεται σαν μια ελαφρά υποηχογενής και ανομοιογενής ζώνη με διάσπαρτα υπερη-

χογενή σημεία οφειλόμενα στην εξάχνωση του ιστού. Μετά την διαδικασία χορηγείται παρεντερικά ένα αντιφλεγμονώδες (π.χ. κετοπροφαίνη 100mg) σε περίπτωση πόνου μαζί με από το στόμα παρακεταμόλη.

Σε 3 μήνες γίνεται εκτίμηση υπερηχογραφική και βιοχημική.

Στους 6 και 12 μήνες γίνεται εκτίμηση της μείωσης του όγκου του όζου. Η μέγιστη συρρίκνωση γίνεται μέσα σε αυτή τη περίοδο.

Στα 1 με 2 χρόνια γίνεται υπερηχογραφικά μια επιπλέον απεικόνιση του όζου.

Μακροπρόθεσμα υπερηχογράφημα, σε 3-5 χρόνια, γίνεται για τη περίπτωση υποτροπής (5-15%).

Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα

Μελέτες αναφέρουν ότι η μείωση του όγκου του όζου 1 μήνα μετά το RF κυμαίνεται από 33-58% και από 51-92% στους 6 μήνες και 75-97% στους 12 μήνες¹⁷. Η μεγαλύτερη μείωση του όγκου του όζου παρατηρείται στο πρώτο μήνα μετά το RF και περαιτέρω μείωση σταδιακά αργότερα. Πρόσφατη δημοσίευση ανέφερε ρυθμό μείωσης 93,4 %, τέσσερα χρόνια μετά RF ablation.

Σε ασθενείς με καρκινική υποτροπή, με μεγάλο χειρουργικό ρίσκο ή σε άρνηση της επανάληψης του χειρουργείου από τον ασθενή, η αποτελεσματικότητα με μείωση του μεγέθους είναι της τάξεως του 56-93% , ενώ υπάρχουν αναφορές για πλήρη εξάλειψή του σε ποσοστό 42-58%, βελτίωση των συμπτωμάτων και μείωση της Tg θυρεοσφαιρίνης.

Επιπλοκές

Από τη διεθνή βιβλιογραφία¹⁸ προκύπτει ότι επιπλοκές συμβαίνουν σε ποσοστό 3,3%, με τις σοβαρότερες σε ποσοστό 1,4%. Από αυτές (το 1,4%), η αλλαγή της φωνής (~30%) είναι μία σοβαρή επιπλοκή, οφειλόμενη σε τραυματισμό του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου ή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να αποφευχθεί με τη τεχνική moving shot και κρατώντας την απόσταση ασφαλείας από το επικίνδυνο τρίγωνο. Εξοικείωση με τις παραλλαγές του πνευμονογαστρικού επίσης είναι σημαντική για την αποφυγή τυχόν βλάβης του.

Τα αιματώματα (~30%) περιορίζονται με πίεση του τραχήλου και εφαρμογή παγοκύστης. Σωστή είναι η χαρτογράφηση των αγγείων πριν την είσοδο του ηλεκτροδίου. Τα αιματώματα πάντως εξαφανίζονται πλήρως σε 1-2 εβδομάδες.

Δερματικό έγκαυμα (~9%) συνήθως 1^{ου} βαθμού μπορεί να συμβεί στο σημείο εισόδου του ηλεκτροδίου, κυρίως σε μεγάλους επιφανειακούς όζους με προπέτεια. Χρωματικές αλλαγές στο δέρμα συνήθως διορθώνονται σε μία εβδομάδα, χωρίς υπόλειμμα.

Σχηματισμός αποστήματος ή ρήξη του όζου (2%) είναι ύποπτα στη μετεγχειρητική περίοδο, με απότομη διόγκωση του τραχήλου και οξύ πόνο, οφείλονται δε στην απότομη αύξηση του όγκου του όζου λόγω αιμορραγίας. Η παρέμβαση εδώ γίνεται συντηρητικά με αντιβιοτικά ή και αναλγητικά.

Συμπέρασμα

Μετά από μακροχρόνιες μελέτες (>20 χρόνια) παρακολούθησης προκύπτει ότι η θερμική κατάλυση των όζων με ραδιοσυχνότητες είναι μια ασφαλής (δεν προκαλεί θυρεοειδική κακοήγη νεοπλασία) και αποτελεσματική εναλλακτική της χειρουργικής θεραπείας των καλοήθων μη λειτουργικών όζων ή των αυτόνομων αδενωμάτων καθώς και των υποτροπιάζοντων θυρεοειδικών καρκίνων. Η ΤΑ μπορεί να αλλάξει την συνήθη φυσική πορεία των καλοήθων θυρεοειδικών όζων που τείνουν να αυξάνονται σε μέγεθος, χωρίς να προκληθεί υποθυρεοειδισμός, όπως μετά τη χειρουργική επέμβαση. Η αποτελεσματικότητα μπορεί να μεγιστοποιηθεί με το πλήρη καυτηριασμό όλου του τοιχώματος του όζου, που είναι απαραίτητο ώστε να αποφευχθεί η περιφερική αναγέννηση του όζου και να επιτευχθεί σημαντική συρρίκνωσή του. Στη προσπάθεια δε να ελαχιστοποιηθούν οι πιθανότητες αρνητικών συμβάντων, είναι σημαντικό να λάβουμε υπόψην όλο το φάσμα των εν δυνάμει επιπλοκών αλλά και των κατάλληλων τεχνικών πρόληψης αυτών.

Βιβλιογραφία

1. Jennifer H. Kuo, and James A. Lee. The adoption of Ultrasound- Guided Radiofrequency Ablation of Thyroid Nodules in the United States. *Annals of Surgery*. Volume XX, No XX, Month 2020
2. Stella Bernardi, Chiara Dobrinja, Bruno Fabris, Gabriele Bazzocchi Nicoletta Sabato, Veronica Ulgirai et al. Radiofrequency ablation compared to surgery for the treatment of benign thyroid

nodules. Hindawi Publishing Corporation. *International Journal of Endocrinology* Volume 2014, Article ID 934595 ανακτηθέν από ://dx.doi.org/10.1155/2014/934595

3. Na DG, Lee JH, Jung SL, Kim JH, Sung JY, Shin JH, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol*. 2012; 13:117–25.
4. Ji-Hoon Kim , Jung Hwan Baek , Hyun Kyung Lim , Hye Shin Ahn , Seon Mi Baek , Yoon Jung Cho et al. 2017 Thyroid Radiofrequency Ablation Guideline. *Korean Society of Thyroid. Radiology Korean J Radiol*. 2018; 19:632–655
5. Garberoglio R, Aliberti C, Appetecchia M, Attard M, Boccuzzi G, Boraso F, et al. Radiofrequency ablation for thyroid nodules: which indications? The first Italian opinion statement. *J Ultrasound*. 2015; 18:423–30.
6. Dobnig H, Amrein K. Monopolar. Radiofrequency ablation of thyroid nodules: a prospective Austrian single-center study. *Thyroid*. 2018; 28:472–80.
7. Papini E, Pacella CM, Solbiati LA, Achille G, Barbaro D, Bernardi S, et al. Minimally-invasive treatments for benign thyroid nodules: a Delphi-based consensus statement from the Italian minimally-invasive treatments of the thyroid (MITT) group. *Int J Hyperthermia*. 2019; 36:376–82.
8. Enrico Papini, Herve Monpeyssen ,Andrea Frasoldati, Laszlo Hegedu"s. 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the use of Image-Guided Benign Thyroid Nodules. *Eur Thyroid J* 2020; 9:172-185. Min Kyoung Lee, Jung Hwan Baek, Chong Hyun Suh, Sae Rom Chung, Young Jun Choi, Jeong Hyun Lee et al. Clinical practice guidelines for radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: a systematic review. *Ultrasonography* 2020; Jun 8:1-9
10. Colin W Fuller I, Shaun A Nguyen, Shivangi Lohia, M Boyd Gillespie. Radiofrequency ablation for treatment of benign thyroid nodules: systematic review *Laryngoscope* 2014; 124:346-53.
11. Papini E. Monpeyssen H. Frasoldati A. Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules *Eur Thyroid J* 2020; 9:172–185
12. Bo XW, Lu F, Xu HX, Sun LP, Zhang K. Front. Thermal Ablation of Benign Thyroid Nodules and Papillary Thyroid Microcarcinoma *Oncol*. 2020; 10:580431
13. S. Mazzeo, R. Cervelli, R. Elisei, G. Tarantini, C. Cappelli, E. Molinaro, et al. RECIST criteria to assess recurrent thyroid carcinoma treatment response after radiofrequency ablation: a prospective study. *Journal of Endocrinological Investigation* .10.1007/s40618-018.
14. Pierpaolo Trimboli, Marco Castellaya Luca Maria Sconfianza, Camila Virili, Lorenzo Carlo Pescatori et al. RFA versus Laser Ablation in BNFTN Efficacy of Thermal Ablation in benign non-functioning solid thyroid module: A systematic review & meta-analysis *Endocrin* 2020; 67:35-43
15. Jeong WK, Baek JH, Rhim H, Kim YS, Kwak MS, Jeong HJ, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 236 patients. *Eur Radiol* 2008; 18:1244–1250
16. Kohlase K D Korkusuz Y, Grover D, Erbeling C Bipolar .RFA of benign thyroid nodules using a multiple overlapping shot technique in a 3 month follow up. *IntJHyperthermia* 2016; 32:511
17. So Lyung Jung. Efficacy and Safety of Rf ablation for benign Thyroid Nodules: A prospective Multicenter study *Korean J Radiol* 2018; 19:167-174
18. Jung Hwan Baek, Jeong Hyun Lee, Jin Yong Sung, Jae-Ik Bae, Kyung Tae Kim, Jungsuk Sim, et al. "Complications encountered in the treatment of benign thyroid nodules with us-guided radiofrequency ablation: a multicenter study," *Radiology*, 2012; 262:335–342.

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 και καρκίνος

Θεοδώρα Β. Λούφα¹, Γεώργιος Βαρσάμης², Φίλιππος-Γεώργιος Ράμφος¹, Σωτήριος Αρίδας³, Μιχαήλ Διγαλάκης³

¹ Β' Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Ιατρείο Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

² Κέντρο Υγείας Βάρης

³ Α' Χειρουργικό Τμήμα Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

Type 2 diabetes and cancer

Th. V. Loufa¹, G. Varsamis², F-G Ramfos¹, S.Aridas³, M. Digalakis³

¹ 2nd Dept of Internal Medicine & Outpatient Clinic of "Asklepieion Voula's" General Hospital

² Health Center Varis

³ 1st Surgical Department of "Asklepieion Voula's" General Hospital

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση
Αλληλογραφία: Θεοδώρα Β. Λούφα
Email: atloufa@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο Διαβήτης τύπου 2 και ο καρκίνος είναι δύο παθήσεις με τρομερή διείσδυση στα παγκόσμια συστήματα υγείας και το νούμερο των ασθενών που παρουσιάζουν και τις δύο παθήσεις συνεχώς αυξάνεται. Είναι δύο ετερογενείς, πολυπαραγοντικές, σοβαρές και χρόνιες ασθένειες με μεγάλο αντίκτυπο στην ποιότητα και στο προσδόκιμο της ζωής.

Επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν ότι ο διαβήτης θα μπορούσε να συμβάλλει στην πρόκληση και διάδοση ορισμένων τύπων καρκίνων. Οι μηχανισμοί που βασίζονται σε αυτήν τη σχέση δεν έχουν διαλευκανθεί πλήρως, αλλά πιθανώς οι βιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν τον διαβήτη και τον καρκίνο να είναι η υπεργλυκαιμία,

η υπερινσουλιναιμία, η αυξημένη βιοδραστικότητα του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα Ι, το οξειδωτικό στρες, οι διαταραχές των ορμονών του φύλου και η χρόνια φλεγμονή. Ακόμα έχει καταδειχθεί ότι τα δύο νοσήματα μοιράζονται κοινούς τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου.

Στην παρούσα ανασκόπηση θα περιγράψουμε την συσχέτιση μεταξύ διαβήτη, καρκίνου μέσω των βιολογικών παραγόντων και των παραγόντων κινδύνου και κατά πόσον η μία νόσος επηρεάζει την έκβαση της άλλης.

Λέξεις κλειδιά: Διαβήτης τύπου 2, καρκίνος, υπερινσουλιναιμία, υπεργλυκαιμία, παράγοντες κινδύνου

ABSTRACT

Type 2 diabetes and cancer are two diseases with tremendous penetration into the global health systems and the number of patients with both diseases is constantly increasing. They are two heterogeneous, multifactorial, serious and chronic diseases with a great impact on the quality and life expectancy. Epidemiological studies show that diabetes could contribute to the cause and spread of certain types of cancer. The mechanisms underlying this relationship have not been fully elucidated, but the biological mechanisms linking DM and cancer may be hyperglycaemia,

hyperinsulinemia, increased insulin-like growth factor-I bioactivity, oxidative stress, and hormonal disorders. sex and chronic inflammation. It has also been shown that the two diseases share common modifiable and non-modifiable risk factors. In this review we will describe the association between diabetes, cancer through biological factors and risk factors and whether one disease affects the outcome of another.

Key words: Type 2 Diabetes; cancer; hyperinsulinemia; hyperglycemia; risk factors

Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) αποτελεί το 90-95% του ποσοστού των διαβητικών και είναι μια παθολογική κατάσταση που περιλαμβάνει έλλειμμα στην δράση και έκκριση ινσουλίνης και χαρακτηρίζεται από αυξήσεις των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα μετά το γεύμα και κατά την διάρκεια της νηστείας. Επίσης χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη (Insulin-resistant, IR), η οποία ορίζεται ως η μειωμένη βιολογική δράση της ινσουλίνης στους ιστούς-στόχους και που είναι μια σημαντική πρόωμη διαταραχή στην παθογένεση του ΣΔτ2.

Γλυκόζη αίματος νηστείας $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ή υψηλότερη ή μια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από το στόμα $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ή υψηλότερη επιβεβαιώνει το διαβήτη ο οποίος επηρεάζει διάφορα κύτταρα, ιστούς και όργανα. Τα κύρια συμπτώματά του περιλαμβάνουν αύξηση της ούρησης, αίσθημα δίψας, πείνας, υπερβολική κόπωση, θολή όραση, και πληγές που αργούν να επουλωθούν¹.

Η τρέχουσα επίπτωση του διαβήτη υπολογίζεται στα 400 εκατομμύρια και προβλέπεται στην επόμενη 20ετία να ανέλθει στα 650 εκατομμύρια².

Ο καρκίνος είναι μια ετερογενής ασθένεια, που χαρακτηρίζεται από διαδοχικές μεταλλάξεις στα πρωτο-ογκογονίδια και γονίδια καταστολής όγκων. Αυτές οι μεταλλάξεις επιτρέπουν στα καρκινικά κύτταρα να διατηρήσουν τις σηματοδοτικές οδούς ανάπτυξης, αποτρέπουν την απόπτωση και έτσι συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται με ανεξέλεγκτο τρόπο³. Το έτος 2018 αναφέρθηκαν 18 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου και τουλάχιστον 10 εκατομμύρια θάνατοι⁴. Διαβήτη και καρκίνος διαγιγνώσκονται συχνά στο ίδιο άτομο υπονοώντας ότι αυτές οι δύο ασθένειες μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου και παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Η αύξηση του ποσοστού επίπτωσης έχει παρακινήσει την επιστημονική κοινότητα να αναζητήσει μια παθοφυσιολογική σχέση όπως και τους κοινούς παράγοντες κινδύνου^{5,6}.

Ιστορία

Ο σακχαρώδης διαβήτης και οι νεοπλασίες είναι χρόνιες ασθένειες σχετικά μεγάλης διάρκειας. Ταυτόχρονη ύπαρξη σε ασθενείς, καρκίνου και σακχαρώδους διαβήτη έχει αναφερθεί στη ιατρική βιβλιογραφία εδώ και περίπου 100 χρόνια σαν συννοσηρότητα και η παθογένεση του διαβήτη και της νεοπλασίας δεν ήταν καθόλου κατανοητή, οι εικασίες σχετικά με τις σχέσεις μεταξύ των δύο ασθενειών δεν ήταν σπάνιες κατά τις τελευταίες δεκαετίες του δέκατου ένατου αιώνα. Μια προσεκτική ανάλυση των θεωρητικών δυνατοτήτων, μαζί με μια προσπάθεια κλινικής συσχέτισης, έγινε από τον Tuffer⁷.

Οι θεωρητικές πτυχές της υποτιθέμενης σχέσης μεταξύ καρκίνου και διαβήτη διατήρησε το ενδιαφέρον άλλων ερευνητών συγχρόνων με τον Tuffer οι οποίοι και σχολίασαν την απροσδόκητα επικρατούσα υπεργλυκαιμία στους ασθενείς με καρκίνο και πρότειναν τη χρήση μετρήσεων σακχάρου στο αίμα ως εξέταση ή διαγνωστικό τεστ για καρκίνο. Η ανάπτυξη δοκιμών ανοχής γλυκόζης πριν τον Πρώτο Παγκόσμιο Πόλεμο ενεθάρρυνε τις προσπάθειες

προς αυτή την κατεύθυνση, ωστόσο, τα αποτελέσματα ήταν διφορούμενα. Προτάσεις ότι οι καρκινοπαθείς παρουσίασαν παθολογική καμπύλη γλυκόζης δεν μπορούσαν να τεκμηριωθούν αν και υπήρχε γενική συμφωνία ότι οι μεταβολικές διαταραχές υπήρχαν συχνά σε ασθενείς με καρκίνο⁷⁻⁹.

Με την ανακάλυψη της ινσουλίνης ακολούθησε μια κάπως παράδοξη συμπεριφορά στο αν ο διαβήτης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαφόρων μορφών καρκίνου και κάπως ατόνησε το ενδιαφέρον για τις συσχετίσεις του καρκίνου και του διαβήτη. Το 1950 ο Joslin και συν. ανέφεραν: «Μελέτες για την σχέση διαβήτη και καρκίνου έχουν διεξαχθεί κατά την περίοδο των παρελθόντων ετών, αλλά τεκμηρίωση για μια θετική σχέση παραμένει αμφίβολη»¹⁰.

Το 1957 ο E.T.Bell ανέφερε ότι ασθενείς με γλυκοζουρία και υπεργλυκαιμία είχαν αυξημένη επίπτωση παγκρεατικού καρκινώματος¹¹.

Ακολούθησε σύνολο μεταanalύσεων από μελέτες παρατήρησης^{12,13}. Και οι δύο ασθένειες είναι πολυπαραγοντικά νοσήματα με σύνθετη παθογένεση. Η διαδικασία που μπορεί να συνδέσει τον διαβήτη και τον καρκίνο δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά αρκετές πειραματικές παρατηρήσεις έχουν δείξει πως μοιράζονται πολλούς βιολογικούς μηχανισμούς, όπως την υπεργλυκαιμία, την υπερινσουλιναιμία και την φλεγμονή και τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, όπως την παχυσαρκία, την διατροφή, την καθιστική ζωή, το κάπνισμα, την χρήση αλκοόλ και μη τροποποιήσιμους όπως το φύλο, την ηλικία, την εθνικότητα¹⁴.

ΟΙ ΚΥΡΙΟΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΕΝΕΧΟΝΤΑΙ ΚΑΙ ΠΟΥ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΞΗΓΗΣΟΥΝ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Αντίσταση στην ινσουλίνη με την επακόλουθη υπερινσουλιναιμία

Αντίσταση στην ινσουλίνη ορίζεται η ανεπαρκής βιολογική απάντηση στην εξωγενή ή ενδογενή ινσουλίνη με αποτέλεσμα να προκύπτει υπερινσουλιναιμία η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη ενεργοποίηση της οδού των MAP κινασών μέσω της οποίας εκφράζονται οι αυξητικές και μιτογόνες δράσεις της ινσουλίνης¹⁵.

Έχει υποστηριχθεί από διάφορες επιδημιολογικές μελέτες ότι η αυξημένη κυκλοφορούσα ινσουλίνη συνδέεται με αυξημένη επίπτωση καρκίνου και θνησιμότητα^{16,17}.

Οι υποδοχείς της ινσουλίνης και του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (IGF-1, Insulin Like growth factor) δημιουργούν ένα σύνθετο δίκτυο υποδοχέων στην επιφάνεια του κυττάρου. Ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγων ινσουλίνης-1 (IGF-1, Insulin-Like growth factor) παράγεται στο ήπαρ κάτω από το διέγερση της αυξητικής ορμόνης (growth hormone GH) έχει ομοιότητα με το μόριο της ινσουλίνης και ασκεί την δράση του μέσω υποδοχέων που έχουν ομοιότητα με τον υποδοχέα της ινσουλίνης. Έχει καταδειχθεί η εξωηπατική του παραγωγή και από άλλα κύτταρα-στόχους, όπως ινοβλάστες, ωοθήκες, όρχεις κ. α όπου θεωρείται ότι ασκούν παρακρινική (τοπικά

κοντά στα κύτταρα που παράγουν την ουσία) αυτοκρινική (απ' ευθείας στα κύτταρα που παράγουν την ουσία) και ενδοκρινική δράση¹⁸.

Ο υποδοχέας της ινσουλίνης είναι μια τυροσινική κινάση που αποτελείται από δύο εξωκυττάριας υπομονάδες και δύο διαμεμβρανικές υπομονάδες β και έχει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση της σηματοδότησης της ινσουλίνης στα καρκινικά κύτταρα¹⁹.

Η ινσουλίνη και ο IGF1 δρουν στα ενδοκυττάρια διαμερίσματα μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων τους. Πολλαπλά σηματοδοτικά ενδοκυττάρια μονοπάτια ενεργοποιούνται μετά την σύζευξη των συνδετών της ινσουλίνης και του IGF-1 με τους υποδοχείς τους. Αυτά τα ενδοκυττάρια μονοπάτια διεγείρουν την καρκινογένεση δια μέσου του πολλαπλασιασμού, την παρεμπόδιση της απόπτωσης, της νεοαγγείωσης και της μεταστατικής διεργασίας²⁰.

Η αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης μπορεί επίσης να αυξήσει τον ινσουλινόμορφο αυξητικό παράγοντα της ινσουλίνης-1 (IGF-1, Insulin-Like growth factor) και να μειώσει τις πρωτεΐνες που δεσμεύονται με τον IGF-1, δημιουργώντας έτσι υψηλότερα επίπεδα βιολογικών δραστικών IGF-1 που συμβάλλουν στην διέγερση της μιτοχόνου οδού με αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Η ινσουλίνη μπορεί να προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την καρκινογένεση με διάφορους μηχανισμούς που κυρίως περιλαμβάνουν την υπερβολική δράση του υποδοχέα της ινσουλίνης / IGF-1 ο οποίος ενεργοποιεί την οδό PI3K/AKT και την μιτογενή σηματοδότηση MAPK με αποτέλεσμα την αύξηση των καρκινικών κυττάρων^{20,21}.

Επιπλέον η υπερινσουλιναιμία έχει βρεθεί ότι μειώνει την ηπατική παραγωγή της της δεσμευτικής σφαιρίνης των φυλετικών ορμονών (Sex hormone binding globulin-SHBFG) προκαλώντας υψηλή συγκέντρωση οιστρογόνων που εμπλέκονται στην εμφάνιση του καρκίνου του μαστού και του ενδομητρίου²².

Χρόνια υπεργλυκαιμία -“ Warburg effect”

Ένας άλλος μηχανισμός υποθέτει ότι η χρόνια υπεργλυκαιμία θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο για καρκίνο και αναφέρεται ως φαινόμενο Warburg²³.

Τη δεκαετία του 1920, ο Otto Warburg παρατήρησε ότι τα καρκινικά κύτταρα, σε σύγκριση με τα φυσιολογικά κύτταρα, έχουν υψηλούς ρυθμούς πρόσληψης γλυκόζης και έκκρισης γαλακτικού οξέος, ακόμη και παρουσία οξυγόνου (αερόβια γλυκόλυση). Αυτές οι τρεις μεταβολικές ιδιότητες, η πρόσληψη γλυκόζης, η έκκριση γαλακτικού οξέος και η διαθεσιμότητα οξυγόνου, συνιστούν το “Warburg effect” το οποίο θεωρήθηκε η πάγια κατάσταση όλων των καρκινικών κυττάρων. Η υπεργλυκαιμία στον καρκίνο δεν έχει λάβει την δέουσα προσοχή από τους ερευνητές, η οποία επηρεάζει έμμεσα τα καρκινικά κύτταρα μέσω αύξησης των επιπέδων ινσουλίνης / IGF-1 και έχει άμεσο αντίκτυπο στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, την απόπτωση και τη μετάσταση. Ο αυξημένος μεταβολισμός της γλυκόζης στα καρκινικά κύτταρα, μπορεί να ερμηνευθεί, ότι, η γλυκόζη αποτελεί πηγή καυσίμου για τον

ταχύ πολλαπλασιασμό τους και η αυξημένη πρόσληψη της είναι χαρακτηριστικό τους γνώρισμα^{24,25}.

Χρόνια υπεργλυκαιμία μπορεί να επηρεάσει ογκογόνους ενδοκυττάριας μηχανισμούς με την διαδικασία της επιγένεσης. Η υπεργλυκαιμική μνήμη είναι επιγενετικό φαινόμενο που σημαίνει ότι όταν τα καρκινικά κύτταρα εκτεθούν σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας μια υποομάδα ογκογονιδίων διατηρούν σταθερά την σηματοδότησή τους ακόμα και εάν επέλθουν ευγλυκαιμικές συνθήκες. Υπονοείται ότι η οδός neuregulin-1 (Nrg1) -HER3 υπερεκφράζεται σε όγκους που προέρχονται από υπεργλυκαιμία. Ο Nrg1 ανήκει σε μια οικογένεια συνδετών που σχετίζεται με τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, την επιβίωση και μετάσταση²⁶.

Επιδημιολογικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η μεταστατική νόσος είναι η κυρία αιτία θανάτου στο 90% των ασθενών που πάσχουν από συμπαγείς όγκους. Η επιθηλιακή-μεσεγχυματική μετάβαση (EMT), είναι μια πολύπλευρη διαδικασία σημαντική για την διαδικασία της μεταστατικής νόσου. Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν ότι υψηλή τιμή γλυκόζης ευοδώνει την επιθηλιακή-μεσεγχυματική μετάβαση^{27,28}.

Η πρόσληψη της γλυκόζης από τα καρκινικά κύτταρα είναι η βάση της δημιουργίας του FDG-PET scans (Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με χρήση φθοριοδεοξυγλυκόζης- fluorodeoxyglucose FDG, positron emission tomography-PET scans) που χρησιμοποιείται για την απεικόνιση των όγκων. Επειδή οι περισσότεροι από τους ασθενείς με ΣΔτ2 είναι υπεργλυκαιμικοί και υπερινσουλιναιμικοί είναι δύσκολο να διαχωριστούν οι επιδράσεις της γλυκόζης και ινσουλίνης. Ωστόσο, η αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης και οι εξευγενισμένοι υδατάνθρακες έχουν συσχετιστεί θετικά με τον κίνδυνο καρκίνου^{29,30}.

Χρόνια φλεγμονή και οξειδωτικό stress

Ένας άλλος μηχανισμός με τον οποίο η γλυκόζη θα μπορούσε να προκαλέσει καρκίνο οφείλεται στην πρόκληση οξειδωτικού στρες, λόγω της χρόνιας φλεγμονής που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία²⁷. Έχει καταδειχθεί ότι το οξειδωτικό stress αυξάνει την έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του όγκου και την εξέλιξή του. Η χρόνια φλεγμονή προκαλεί αύξηση της παραγωγής των ελευθέρων ριζών που μπορεί να προκαλέσουν κυτταρική βλάβη λόγω βλάβης του DNA. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, διότι η επιδιόρθωση του DNA απαιτεί αυξημένη μιτοχονδριακή δραστηριότητα²⁵.

Εν κατακλείδι, ο διαβήτης, με ειδικούς μηχανισμούς, μπορεί να επιταχύνει τη γήρανση των βιολογικών διαδικασιών που ευνοούν την καρκινογένεση²⁷.

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Παχυσαρκία

Ποσοστό πάνω από 80% των διαβητικών είναι παχύσαρκοι. Η παχυσαρκία συνδέεται με υψηλότερη επίπτωση

για καρκίνο. Η θνησιμότητα στον καρκίνο αυξάνει σύμφωνα με τον Δείκτη Βάρους Σώματος³¹.

Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και των κυκλοφορούντων οιστρογόνων με συνέπεια αύξηση του καρκίνου του μαστού στις μεταμηνόπαυσιακές γυναίκες. Ακόμα η λεπτίνη που έχει υψηλή έκφραση στους παχύσαρκους προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό στον καρκίνο του μαστού. Είναι γνωστόν ότι διατροφή με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ΣΔτ2. Τροφές πλούσιες σε ενεργειακό φορτίο και υδατάνθρακες οδηγούν στο περίσσιο βάρος και στην παχυσαρκία. Η Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου συστήνει μείωση της κατανάλωσης αυτών των τροφών που οδηγούν στην απώλεια βάρους, μείωση της αντίστασης της ινσουλίνης και καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο²⁹.

Σωματική Άσκηση

Επιδημιολογικές μελέτες σταθερά καταδεικνύουν ότι αυξημένη φυσική δραστηριότητα μπορεί να οδηγήσει στην βελτίωση της επιβίωσης στον καρκίνο του παχέος εντέρου, του μαστού και του ενδομητρίου. στις μεταμηνόπαυσιακές γυναίκες¹⁴.

Κάπνισμα

Το κάπνισμα έχει καταδειχθεί ότι κατά 71% συνδέεται με καρκίνο στην τραχεία, στους βρόγχους και στον πνεύμονα. Ακόμα συνδέεται με καρκίνο του στομάχου, της ουροδόχου κύστεως, του νεφρού, του παγκρέατος, του ήπατος, της ουροδόχου κύστεως. Μελέτες έχουν υποδηλώσει ότι το κάπνισμα είναι ανεξάρτητος παράγοντας για την πρόκληση διαβήτη¹⁴.

Αλκοόλ

Η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου της στοματικής κοιλότητας, του φάρυγγα, του λάρυγγα, του οισοφάγου, του ήπατος του ορθοκολικού και του μαστού. Ακόμα είναι παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση Διαβήτη¹⁴.

ΜΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ηλικία

Η επίπτωση των περισσότερων καρκίνων αυξάνει με την ηλικία. 78% των καρκίνων στις ανεπτυγμένες χώρες εμφανίζεται στα άτομα ηλικίας 55 ετών και άνω. Συγχρόνως ο διαβήτης αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας, ποσοστό 23,8% εμφανίζεται σε ηλικία 60 ετών και άνω³⁰.

Φύλο

Κατά το πλείστον οι άνδρες προσβάλλονται πιο συχνά από τις γυναίκες από καρκίνο¹⁴.

Φυλή

Οι Αφροαμερικανοί φαίνεται να προσβάλλονται και να πεθαίνουν πιο συχνότερα από καρκίνο¹⁴.

Η επίδραση του διαβήτη στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου

Ενώ η βιβλιογραφία δείχνει έναν ισχυρό και αυξημένο κίνδυνο καρκίνου σε άτομα με διαβήτη τύπου 2, η δύναμη της συσχέτισης εξαρτάται από το συγκεκριμένη περιοχή για τον καρκίνο. Οι ισχυρότερες σχέσεις έχουν αποδειχθεί στον καρκίνο του ήπατος και του παγκρέατος αν και αυτοί μπορεί να αντανακλούν σε μερικό βαθμό την «αντίστροφη αιτιότητα», δηλαδή τον ίδιο τον καρκίνο να οδηγεί στην έναρξη του διαβήτη^{31,32}.

Ο σχετικός κίνδυνος στον διαβήτη είναι διπλάσιος ή μεγαλύτερος για καρκίνο του ήπατος, του παγκρέατος και του ενδομητρίου και 1,2 έως 1,5 φορές για καρκίνο παχέος εντέρου, ορθού, μαστού, ουροδόχου κύστεως. Ο καρκίνος του πνεύμονα δεν φαίνεται να συνδέεται με τον διαβήτη και η τεκμηρίωση για καρκίνο νεφρού, μη-Hodgkin λέμφωμα είναι αμφισβητούμενη^{14,33}. Σε αντίθεση με τον αυξημένο κίνδυνο για διάφορους τύπου νεοπλασία, πολλές μελέτες αναφέρουν μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο προστάτη σε άνδρες με διαβήτη²⁹.

Η επίδραση του καρκίνου στην κλινική πορεία του διαβήτη

Τα αντικαρκινικά φάρμακα επηρεάζουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης επιδρώντας στην παραγωγή, στην έκκριση και στην ευαισθησία της ινσουλίνης. Μπορεί να επιδεινώσουν τον γλυκαιμικό έλεγχο στους διαβητικούς και μπορεί να προάγουν παροδική ή επίμονη υπεργλυκαιμία σε άτομα με φυσιολογική ανοχή στην γλυκόζη πριν την διάγνωση της νεοπλασίας³⁴.

Ο κύριος σκοπός στον διαβητικό ασθενή είναι η προφύλαξη από μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές. Η πρόληψή τους είναι υποχρεωτική κυρίως σε ασθενείς με καλό προσδόκιμο ζωής. Για πολλούς λόγους μετά την διάγνωση του καρκίνου ο έλεγχος της γλυκόζης θα επηρεασθεί αρνητικά. Επιπλέον, σε ασθενείς, η νεφρική, οφθαλμική, καρδιαγγειακή και νευροπαθητική κατάσταση θα πρέπει να παρακολουθείται. Σε περίπτωση βλάβης αυτών των οργάνων η αντικαρκινική θεραπεία θα μπορούσε να μειωθεί ή να διακοπεί με αποτέλεσμα επιδείνωση της κακοήθειας.

Λίγα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με τις βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των αντικαρκινικών χημειοθεραπειών στον διαβήτη και δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις για τη διαχείρισή τους σε καρκινοπαθείς.

Με την λήψη χημειοθεραπείας φαίνεται να μειώνεται η προτεραιότητα του αυτοέλεγχου του διαβήτη με συνέπεια χαμηλότερης προσήλωσης στην φαρμακευτική αγωγή με αποτέλεσμα δυσκολίας στην επίτευξη των στόχων θεραπείας της HbA1c, της LDL-χοληστερόλης και αρτηριακής πίεσης³⁵.

Διάφορες μελέτες έχουν καταδείξει ότι ασθενείς με ΣΔΑτ2 και καρκίνο έχουν αυξημένο κίνδυνο να πεθάνουν από έμφραγμα του μυοκαρδίου, συγκρινόμενοι με ασθενείς με καρκίνο αλλά χωρίς διαβήτη³⁶.

Ακόμα καρδιαγγειακές επιπλοκές λόγω της χημειοθεραπείας και της ακτινοβολήσης είναι συχνές όπως επίσης η χρήση κορτικοειδούς στην θεραπεία του καρκίνου μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό της γλυκόζης και να προκαλέσει διαβήτη ή να επιδεινώσει τον προ υπάρχοντα διαβήτη.

Η επίδραση του διαβήτη την κλινική πορεία του καρκίνου. Ασθενείς με διαβήτη έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν παρενέργειες και επιπλοκές από την χημειοθεραπεία.

Η πολυνευροπάθεια φαίνεται να επηρεάζει δυσμενώς τις επιπλοκές της *vinca alkaloids* και της ταξάνης. Τα άτομα που έχουν νεφροπάθεια ή διαβητική μυοκαρδιοπάθεια είναι επιρρεπή σε επιπλοκές νεφροτοξικές και καρδιοτοξικές από την χημειοθεραπεία. Η διάγνωση του καρκίνου είναι τραυματική και μονοπωλεί την προσοχή των ασθενών και των φροντιστών^{37,38}. Με αυτή την προσέγγιση φαίνεται να αμελείται ο κίνδυνος και ο έλεγχος των υπαρχόντων και των μελλοντικών επιπλοκών του διαβήτη. Οι ασθενείς με διαβήτη και καρκίνο έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για λοιμώξεις, αυξημένη περιεχειρητική και μετεχειρητική θνησιμότητα και αυξημένη τοξικότητα από τις θεραπείες. Επιπρόσθετα η κλινική εικόνα τους μπορεί να οδηγήσει τους ογκολόγους να μειώσουν την δοσολογία της χημειοθεραπείας με συνέπεια μείωση της αποτελεσματικότητας³⁹.

Συζήτηση

Το παγκόσμιο φορτίο του καρκίνου έχει διπλασιαστεί μεταξύ του έτους 1975 και 2000. Φαίνεται βέβαιο ότι θα διπλασιαστεί ξανά έως το 2030⁴⁰. Το γεγονός ότι τόσο ο Διαβήτης όσο και ο καρκίνος έχουν υψηλό επιπολασμό στις κοινωνίες γήρανσης δημιουργεί σημαντικό πρόβλημα στην Δημόσια υγεία. Οι αναπτυσσόμενες χώρες εστιάζουν σημαντικά στον διαβήτη και καρκίνο που με το αυξημένο όριο ηλικίας, την γήρανση του πληθυσμού, με την υιοθέτηση του δυτικού τρόπου ζωής, με τα χαμηλά ποσοστά γεννήσεων, προκαλείται ταχέως ένα διογκούμενο παγκόσμιο πρόβλημα που η πλειονότητα της υφελίου δεν είναι έτοιμη να αντιμετωπίσει. Η μεγάλη πλειοψηφία αυτής της επιβάρυνσης θα βαρύνει τις χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα, όπου οι πόροι για να αντιμετωπίσουν την τρέχουσα κατάσταση είναι υπερβολικά αυξημένοι χωρίς να συνυπολογίζονται οι μελλοντικές ανάγκες^{40,41}.

Παρόλο που ο αριθμός των ασθενών με καρκίνο και διαβήτη συνεχώς αυξάνει η κλινική τους διαχείριση παραμένει πρόκληση για τους κλινικούς. Η κλινική πολυπλοκότητα των ασθενών που έχουν τόσο διαβήτη όσο και καρκίνο καθιστά απαραίτητο την ασθενοκεντρική εξατομικευμένη προσέγγιση. Η διεπιστημονική ομάδα πρέπει να περιλαμβάνει πολλούς επαγγελματίες υγείας που να λαμβάνουν υπόψη όλες τις επιλογές θεραπείας και να αναπτύξουν συνεργικά ένα προσαρμοσμένο πρόγραμμα θεραπείας για κάθε ασθενή. Διαβητολόγοι, ογκολόγοι αλλά και καρδιο-

λόγοι, νεφρολόγοι, οφθαλμίατροι, νευρολόγοι, διατροφολόγοι, ψυχολόγοι και νοσηλεύτριες, θα πρέπει να εργάζονται ταυτόχρονα σε μια συντονισμένη «Ογκομεταβολική» ομάδα³⁵.

Συμπέρασμα

Με την αυξανόμενη επικράτηση του ΣΔτ2, οι κίνδυνοι καρκίνου και θνησιμότητας αυξάνονται σημαντικά, προκαλώντας μεγάλη ανησυχία σε διεθνές επίπεδο. Ο διαβήτης και ο καρκίνος έχουν μια σύνθετη αλληλεπίδραση που απαιτεί περισσότερη κλινική προσοχή. Ασθενείς με διαβήτη έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασίας, με πτωχότερη επιβίωση. Τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου έχουν αποδείξει στον ανεπτυγμένο κόσμο, ότι τέτοιες δραστηριότητες αυξάνουν την έγκαιρη ανίχνευση του. Ο στόχος είναι να εντοπιστούν πρόωροι και «σιωπηλοί» καρκίνοι που μπορεί να αντιμετωπιστούν νωρίς, γεγονός που θα βελτιώνει την πρόγνωση. Εάν υπήρχαν συστάσεις για έλεγχο καρκίνου στον διαβητικό πληθυσμό, θα είχαμε πρόωρη ανίχνευση στους «σιωπηλούς καρκίνους» γιατί όταν η παρουσία της νεοπλασίας είναι έκδηλη είναι πιθανό να βρίσκεται σε πιο προχωρημένο στάδιο και επομένως να έχει φτωχότερη πρόγνωση. Συμπερασματικά, όλοι οι ασθενείς με ΣΔτ2 πρέπει να υποβάλλονται σε συνιστώμενες εξετάσεις καρκίνου, για την ηλικία και το φύλο τους, για την προώθηση της πρωτογενούς πρόληψης και της έγκαιρης ανίχνευσης, δηλαδή ο καρκίνος θα πρέπει να εξετάζεται σε ρουτίνα εκτίμησης διαβήτη.

Αναμφίβολα, με τον ολοένα αυξανόμενο επιπολασμό του διαβήτη και του καρκίνου στον πληθυσμό, η έρευνα της μεταβολικής δυσλειτουργίας και της ογκογένεσης, απαιτεί όλο και πιο πολύ τους ερευνητές και διαφαίνεται ότι αντιπροσωπεύει μεγάλη πρόκληση για αναζήτηση νέων θεραπευτικών οδών. Μια ειδική κλινική αντιμετώπιση θα μπορούσε να οδηγήσει στη βελτιστοποίηση ανθρωπίνων και οικονομικών πόρων και, κυρίως, να επιφέρει καλύτερα κλινικά αποτελέσματα αυτών των ασθενών που πάσχουν από διαβήτη και καρκίνο.

Βιβλιογραφία

1. American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 2004; 27: S5–S10.
2. N H Cho, J E Shaw, S Karuranga, Y Huang, J D da Rocha Fernandes, A W Ohlrogge, B Malanda. *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045*. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 138: 271–281.
3. D. Hanahan and R. A. Weinberg, “Hallmarks of cancer: the next generation,” *Cell*, 2011; 144: 646–674.
4. *Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods*. J Ferlay, M Colombet, I Soerjomataram, C Mathers, D M Parkin, M Piñeros, et al. *Int. J. Cancer*: 2019; 144: 1941–1953.
5. Cignarelli A, Genchi VA, Caruso I, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, et al. *Diabetes and cancer: pathophysiological fundamentals of a ‘dangerous affair’*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 143: 378–88.
6. Sunghwan Suh, Kwang-Won Kim. *Diabetes and Cancer: Cancer Should Be Screened in Routine Diabetes Assessment*. *Diabetes Metab J* 2019; 43: 733–74.

7. Irving I. Kessler. Cancer and Diabetes mellites. A review of the literature *Chron Dis* 1971; 23: 579-400.
8. Edwards S: Blood sugar tolerance in cancer. *J Indiana State Med Ass* 1919;12: 296
9. Rohdenburg GL, Bernhard A and Krehbiel O: Sugar tolerance in cancer. 1919; *JAMA* 72: 1528-1530
10. Elliot P Joslin M.D, Herbert L. Lombard, M.D, Ruth E. Burrows M.D. and Miriam D. Manning M.D. The New England Journal of Medicine 1959; 5:486-488
11. Bell ET. Carcinoma of the pancreas. I. A clinical and pathologic study of 609 necropsied cases. II. The relation of carcinoma of the pancreas to diabetes mellitus. *Am J Pathol. American Society for Investigative Pathology*; 1957; 33:499-523.
12. Noto H, Tsujimoto T, Sasazuki T, Noda M. Significantly Increased Risk of Cancer in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract.* 2011; 17:616-28.
13. Huang YY, Cai X, Qiu M, Chen P, Tang H, Hu Y, et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2014; 57:2261-9.
14. Edward Givannucci, David M. Harlan, Michael C. Archer, Richard M. Bergenstal, Susan M. Gapstur, Laurel A. Habel et al. A consensus report Diabetes and Cancer. *Diabetes Care* 2010; 33:1674-1685
15. Kenneth Cusi, Katsumi Maezono, Abdullah Osman Merri Pendergrass, Mary Elizabeth Patti, Thongchai Pratipanawatr et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signalling in human muscle *J. Clin. Invest* 2000; 105:311-320
16. Pisani P Hyperinsulinemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114:63-70
17. Renehan AG, Yeh HC, Johnson JA, Wild SH, Gale EA, Moller H. Diabetes and cancer (2): evaluating the impact of diabetes on mortality in patients with cancer. *Diabetologia* 2012; 55:1619-1632
18. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008; 8:915-928
19. Ottensmeyer FP, Beniac DR, Luo RZ, Yip CC. Mechanism of transmembrane signaling: insulin binding and the insulin receptor. *Biochemistry* 2000; 39:12103-1211
20. Fresno Vara JA, Casado E, de Castro J, et al. PI3K/Akt signalling pathway and cancer. *Cancer Treat Rev* 2004; 30:193-204
21. Philippe Froguel Amélie Bonnefond. Does Type 2 diabetes increase the risk of developing cancer? *Diabetes Manage.* 2013; 3:439-441
22. Weiderpass E, Gridley G, Persson I, Nyrén O, Ekblom A, Adami HO. Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer* 1997; 71: 360-63
23. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123: 309-14
24. Tae Young Ryu, Jiyoung Park, Philipp E. Scherer. Hyperglycemia as a Risk Factor for Cancer Progression *Diabetes Metab J* 2014; 38:330-336.
25. Sanket Joshi, Menghan Liu, and Nigel Turner. Diabetes and Its Link with Cancer: Providing the Fuel and Spark to Launch an Aggressive Growth Regime. *BioMed Research International* 2015; 2:1-11
26. Stove C, Bracke M. Roles for neuregulins in human cancer. *Clin Exp Metastasis* 2004; 21:665-84.
27. Ryu TY, Park J, Scherer PE: Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J.* 2014; 38:330-336
28. Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, Ishi H, Beppu T, Nakamori S, et al. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. *Cancer Sci* 2010; 101:293-9
29. Paolo Vigneri, Francesco Frasca, Laura Sciacca, Giuseppe Pandini and Riccardo Vigneri. Diabetes and cancer. *Endocrine- Related Cancer* 2009; 16: 1103-1123
30. Aizhi Zhu, Daniel Lee, and Hyunsuk Shim. Metabolic PET Imaging in Cancer Detection and Therapy Response *Semin Oncol.* 2011; 38:1: 55-69
31. Iliana C Lega, L Lipscombe. Review: Diabetes, Obesity and Cancer- Pathophysiology and Clinical Implications *Endocrine Rev.* 2020; 41: bnz014
29. Krishnan S, Rosenberg L, Singer M, Hu FB, Djousse' L, Cupples LA, Palmer JR. Glycemic index, glycemic load, and cereal fiber intake and risk of type 2 diabetes in US black women. *Arch Intern Med* 2007; 167:2304-2309
30. The DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalence's of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26: 61-69
31. El-Serag HB, Hampel H, Javadi. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol F* 2006; 4:369-380
32. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M (Type-II diabetes and pancreatic cancer: a metaanalysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92:2076-2083
33. Edward Givannucci, David M. Harlan, Michael C. Archer, Richard M. Bergenstal, Susan M. Gapstur, Laurel A. Habel et al. Diabetes and Cancer. *Diabetes Care* 2010; 33:1674-1685
34. Anne Beiter Arreskov, Maria Å. Olsen, Sandra Sinus Pouplier, Volkert Siersma, Christen L. Andersen, Søren Friis and Niels de Fine Olivarius. The impact of cancer on diabetes outcomes. *BMC Endocrine Disorders Open Access* 2019; 19:60
35. Agostino Milluzzo, Paolo Vigneri, Federica Martorana, Riccardo Vigneri, Laura Sciacca. Type 2 diabetes and cancer: problems and suggestions for best patient management *Explor Med.* 2020; 1:184-204
36. Liu X, Ji J, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Mortality causes in cancer patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cancer Prev.* 2012; 21:300-6.
37. Gallo M, Muscogiuri G, Felicetti F, Faggiano A, Trimarchi F, Arvat E, et al. Adverse glycaemic effects of cancer therapy: indications for a rational approach to cancer patients with diabetes. *Metabolism.* 2018;78:141-54
38. Pinheiro LC, Soroka O, Kern LM, Leonard JP, Safford MM. Diabetes care management patterns before and after a cancer diagnosis: a SEER-Medicare matched cohort study. *Cancer.* 2020; 126:1727-35.
39. Agostino Milluzzo, Paolo Vigneri, Federica Martorana, Riccardo Vigneri, Laura Sciacca Type 2 diabetes and cancer: problems and suggestions for best patient management *Explor Med.* 2020; 1:184-204
40. Boyle P the Globalization of cancer. 2006 *Lancet* 368: 629-630
41. J. A. Johnson, B. Carstensen, D. Witte, S. L. Bowker, L. Lipscombe, A. G. Renehan. Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence *Diabetologia* 2012; 55:1607-1618

Σύνοψη Ευρωπαϊκών Κατευθυντήριων Οδηγιών για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της Συγκοπής (ESC guidelines 2018)¹

Ανδρέας Τριανταφύλλης, Αθανάσιος Μανώλης

Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν «Ασκληπιείο Βούλας»

*Summary of European Guidelines for the Diagnosis
and Treatment of Syncope (ESC guidelines 2018)¹*

A. Triantafyllis, Aj Manolis

Cardiology Clinic of "Asklepieion Voula's" General Hospital

Κατηγορία εργασίας: Επίκαιρο θέμα
Αλληλογραφία: Ανδρέας Τριανταφύλλης
e-mail: andreas.triantafyllis@gmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ως συγκοπή ορίζεται η αιφνίδια, βραχεία και παροδική απώλεια της συνείδησης λόγω γενικευμένης εγκεφαλικής υποάρδευσης. Χαρακτηρίζεται από γρήγορη και πλήρη αυτόματη αποκατάσταση.

Η συγκοπή παρουσιάζει παρόμοια χαρακτηριστικά με άλλες παθήσεις που προσομοιάζουν με τη συγκοπή αλλά δεν πληρούν τον ορισμό της.

Σκοπός μας, είναι να αναφέρουμε συνοπτικά της

Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες του Έτους 2018 για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της Συγκοπής (ESC guidelines 2018) καθώς και τις διαφορές με τις προηγούμενες οδηγίες και επίσης την διαχείριση ασθενούς με συγκοπτικό επεισόδιο στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών.

Λέξεις κλειδιά: Συγκοπή, αίτια, αντιμετώπιση, τμήμα επειγόντων περιστατικών.

ABSTRACT

Syncope is defined as the sudden, brief and transient loss of consciousness due to generalized cerebral hyperstimulation. It is characterized by fast and complete automatic recovery.

Syncope has similar characteristics to other diseases that resemble syncope but do not meet its definition.

Our purpose is to briefly report the European Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Syncope 2018 (ESC guidelines 2018) as well as the differences with the previous instructions and also the management of a patient with a syncope in the Emergency Department.

Key words: Syncope; cause; treatment; emergency department.

Κυριότερα αίτια συγκοπής ή καταστάσεων που προσομοιάζουν με συγκοπή:

A. Συγκοπή:

- 1) Καρδιαγγειακά (10-20%)
 - α) Ανατομικά (στένωση αορτικής βαλβίδας, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, στένωση μιτροειδούς, μύζωμα κόλπων, οξεία πνευμονική εμβολή, καρδιακός επιπωματισμός, οξύς διαχωρισμός αορτής)
 - β) Αρρυθμιολογικά
 - Βραδυαρρυθμίες (σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, υψηλού βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, δυσλειτουργία βηματοδότη)
 - Ταχυαρρυθμίες (κοιλιακή ταχυκαρδία, υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες)
- 2) Αντανακλαστική (νευρογενής συγκοπή)
 - Παρασυμπαθητικοτονική συγκοπή
 - Σύνδρομο καρωτιδικού κόλπου
 - Περιστασιακή συγκοπή (μετά από βήχα, αφόδευση, ούρηση, γέλιο)
- 3) Ορθοστατική υπόταση
 - α) Πρωτογενής ή δευτερογενής ανεπάρκεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος
 - β) Φάρμακα (αντιυπερτασικά, αντικαταθλιπτικά)
 - γ) Απώλεια όγκου (αιμορραγία, διάρροιες)

B. Καταστάσεις προσομοιάζουσες με συγκοπή:

- 1) Νευρολογικά αίτια (επιληψία, ημικρανία, παροδικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια από ισχαιμία του σπονδυλοβασικού συστήματος)
- 2) Σύνδρομο υποκλοπής υποκλειδίου αρτηρίας
- 3) Μεταβολικά αίτια (υπογλυκαιμία, υποξία, υπεραερισμός)
- 4) Ψυχιατρικά αίτια (κρίσεις πανικού, υστερία)

Γ. Συγκοπή αγνώστου αιτιολογίας (20-30% των συγκοπών)

Διαγνωστική προσέλαση:

- 1) Ιστορικό (συγκοπή μετά από φόβο, πόνο ή θέα αίματος, μετά βήχα ή αφόδευση, μετά στροφή κεφαλής, μετά sec από έγερση σε ορθία θέση, μετά έντονη άσκηση άνω άκρου, παρουσία δυσαρθρίας ή διπλωπίας, συνοδός κυάνωση, απώλεια ούρων και σπασμοί).
- 2) Κλινική εξέταση (φύσημα στένωσης αορτικής ή υπερτροφικής αποφρακτικής μυοκαρδιοπάθειας ή στένωσης υποκλειδίου, 3^{ος} τόνος, πρόκληση παύσης >3sec μετά από μάλαξη του καρωτιδικού κόλπου, πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης >20mmHg ή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης >10mmHg από την αρχική τιμή στην όρθια στάση).
- 3) Αιματολογικές εξετάσεις (αιματοκρίτης, κρεατινίνη, νάτριο, κάλιο, δ-διμερή, δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης).

- 4) Ηλεκτροκαρδιογράφημα (σημεία οξείας ισχαιμίας ή παλαιού εμφράγματος, εμμένουσα ή μη κοιλιακή ταχυκαρδία, παρουσία μακρού ή βραχέως QT διαστήματος, σύνδρομο WPW, διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγής, σύνδρομο Brugada, αρρυθμιογόνος μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας).
- 5) Υπερηχογράφημα καρδιάς (εκτίμηση κλάσματος εξωθήσεως, λειτουργικότητας δεξιάς κοιλίας, βαλβιδοπαθειών, υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας, μυζώματος καρδιακών κοιλοτήτων).
- 6) 24ωρη καταγραφή HOLTTER ρυθμού
- 7) Εμφυτεύσιμες συσκευές συνεχούς ΗΚΓφικής παρακολούθησης
- 8) Δοκιμασία ανάκλισης (διάγνωση νευρογενούς συγκοπής)
- 9) Μάλαξη καρωτιδικού κόλπου
- 10) Δοκιμασίες ισχαιμίας (τεστ κόπωσης, σπινθηρογράφημα)
- 11) Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (επί υπόνοιας αρρυθμιολογικού αίτιου συγκοπής με αρνητικά ευρήματα από το λοιπό έλεγχο)

Διαχείριση στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ)

Χαρακτηριστικά ασθενών υψηλού κινδύνου:

- Νέα έναρξη προκάρδιου άλγους, δύσπνοιας, κοιλιακού άλγους ή κεφαλαλγίας
- Συγκοπή με τραυματισμό
- Συγκοπή στην προσπάθεια ή στην ύπτια θέση
- Αίσθημα παλμών προ της συγκοπής
- Χωρίς ή με βραχεία (<10sec) πρόδρομα συμπτώματα ή οικογενειακό ιστορικό αιφνιδίου καρδιακού θανάτου σε νεαρή ηλικία ή συγκοπή στην καθιστή θέση (παρουσίας δομικής καρδιοπάθειας ή παθολογικού ηλεκτροκαρδιογραφήματος)
- Σοβαρή δομική καρδιοπάθεια ή στεφανιαία νόσος (καρδιακή ανεπάρκεια, χαμηλό κλάσμα εξώθησης ή προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου).
- Ανεξήγητη υπόταση στα ΤΕΠ (ΣΑΠ<90mmHg)
- Υποψία αιμορραγίας πεπτικού
- Εμμένουσα βραδυκαρδία (<40bpm) σε εγρήγορση και απουσία φυσικής άσκησης
- Νέο συστολικό φύσημα
- Ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά [οξεία ισχαιμία, 2ου και 3ου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, εμμένουσα φλεβοκομβική βραδυκαρδία <40bpm ή φλεβοκομβοκολπικός αποκλεισμός ή φλεβοκομβική παύση >3sec σε εγρήγορση και απουσία φυσικής άσκησης, σκελικός αποκλεισμός, διαταραχές ενκοιλιακής αγωγής, κοιλιακή υπερτροφία, παρουσία κυμάτων Q, εμμένουσα ή μη κοιλιακή ταχυκαρδία, δυσλειτουργία βηματοδότη, σύνδρομο Brugada τύπου 1, σύνδρομο μακρού QT (>460msec), ευρήματα αρρυθμιογόνου δυσπλασίας της δεξιάς

κοιλίας, σύνδρομο WPW, σύνδρομο βραχέως QT (<340msec), παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία ή κολπική μαρμαρυγή, ασυμπτωματική απρόσφορη φλεβοκομβική βραδυκαρδία ή βραδεία κολπική μαρμαρυγή (40-50bpm)].

Ασθενείς με οποιοδήποτε από τα ανωτέρω χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου θα πρέπει να παραμένουν στο χώρο του νοσοκομείου για 6-24 ώρες προς παρακολούθηση. Από αυτούς χρήζουν εισαγωγής οι ασθενείς με σοβαρές συννοσηρότητες, με παρουσία κάκωσης προκληθείσας από τη συγκοπή καθώς και ασθενείς που πρέπει να λάβουν θεραπεία ή να διερευνηθούν περαιτέρω. Οι υπόλοιποι ασθενείς μπορούν αν επιστρέψουν σπίτι ή να παραπεμφθούν στο εξωτερικό ιατρείο συγκοπής (Syncope Unit-SU).

Αντιμετώπιση

- Παρασυμπαθητικοτονική συγκοπή: γενικά μέτρα (κατάκλιση κατά την εμφάνιση των συμπτωμάτων, τέντωμα και σταύρωμα κάτω άκρων), φαρμακευτική αγωγή (φθοριοκορτιζόνη, μιδοδρίνη), διεστιακή βηματοδότηση επί παρουσίας καρδιοανασταλτικού τύπου συγκοπής
- Ορθοστατική υπόταση: ελάττωση ή διακοπή αντιυπερτασικών, εκπαίδευση ασθενούς για αργή ανάληψη της όρθιας θέσης, αύξηση προσλαμβανόμενων υγρών και άλατος, φαρμακευτική αγωγή (μιδοδρίνη, φθοριοκορτιζόνη)

- Περιστασιακή συγκοπή: ούρηση σε καθιστή θέση, αποφυγή δυσκοιλιότητας με χορήγηση υπακτικών
- Σύνδρομο WPW: κατάλυση παράπλευρου δεματίου
- Σύνδρομο καρωτιδικού κόλπου: εμφύτευση εστιακού βηματοδότη επί ασυστολίας >6sec με παράλληλη αναπαραγωγή συμπτωμάτων
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου ή κολποκοιλιακός αποκλεισμός: βηματοδότης
- Σύνδρομο Brugada/ Long QT/ ARVC/ VT: εμφύτευση απινιδωτή
- Στένωση αορτής, μύξωμα κόλπου: χειρουργική αντιμετώπιση
- Μυοκαρδιακή ισχαιμία: επαναγγείωση (αγγειοπλαστική, by-pass)

Βιβλιογραφία

1. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope
2. The Task Force for the diagnosis and management of syncope of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) Endorsed by: European Academy of Neurology (EAN), European Federation of Autonomic Societies (EFAS), European Federation of Internal Medicine (EFIM), European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS), European Society of Emergency Medicine (EuSEM) Authors/ Task Force Members: Michele Brignole* (Chairperson) (Italy), Angel Moya* (Co-chairperson) (Spain), Frederik J. de Lange (The Netherlands), Jean-Claude Deharo (France), Perry M. Elliott (UK), Alessandra Fanciulli (Austria), Artur Fedorowski (Sweden), Raffaello Furlan (Italy), Rose Anne Kenny (Ireland), Alfonso Martin (Spain), Vincent Probst (France), Matthew J. Reed (UK), Ciara P. Rice (Ireland), Richard Sutton (Monaco), Andrea Ungar (Italy), and J. Gert van Dijk (The Netherlands)
3. European Heart Journal 2018;39:1883–1948

ΠΙΝΑΚΑΣ	
Κυριότερες αλλαγές στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2018	
CHANGE IN RECOMMENDATIONS	CHANGE IN RECOMMENDATIONS
2009	2018
Contraindications to CSM	Syncope & AF: catheter ablation Expert opinion
Tilt testing: indication for syncope ^{23, 24, 105-109, 111-117}	ICD: LVEF >35% and syncope ⁴⁶
Tilt testing for educational purposes ¹¹⁹⁻¹²¹	Syncope & high risk HCM: ICD ²⁴⁵
Tilt testing: diagnostic criteria ^{23, 24, 105-109, 111-117}	Syncope & ARVC: ICD ⁴⁶
Tilt testing for assessing therapy	Psychiatric consultation for PPS Expert opinion
Holter for unexplained syncope ¹⁶¹	
ECG monitoring: presyncope & asymptomatic arrhythmias	
Adenosine triphosphate test	
EPS-guided pacemaker: prolonged SNRT ²¹⁰⁻²¹²	
EPS-guided pacemaker: HV >70 ms ^{188, 214-217, 221}	
Empiric pacing in bifascicular block ^{217, 255, 344}	
Therapy of reflex syncope: PCM ^{119-121, 263, 264}	
Therapy of OH: PCM ³¹⁹	
Therapy of OH: abdominal binders ^{23, 320, 321}	
Therapy of OH: head-up tilt sleeping ^{104, 322, 323}	
Syncope & SVT/VT: AA drugs Expert opinion	
I	Ila I Ib I III Taken out

2018 NEW RECOMMENDATIONS (only major included)
Management of syncope in ED (section 4.1.2)
• Low-risk: discharge from ED
• High-risk: early intensive evaluation in ED, SU versus admission
• Neither high or low: observation in ED or in SU instead of being hospitalized
Video recording (section 4.2.5):
• Video recordings of spontaneous events
ILR indications (section 4.2.4.7):
• In patients with suspected unproven epilepsy
• In patients with unexplained falls
ILR indications (section 5.6):
• In patients with primary cardiomyopathy or inheritable arrhythmogenic disorders who are at low risk of sudden cardiac death, as alternative to ICD

Υπονατριαιμία:

Μια σοβαρή επιπλοκή της θεραπείας με αντικαταθλιπτικά

Ειρήνη Θεοχάρη¹, Μαρία Μαχειμάρη², Γεώργιος Γκολφινόπουλος¹, Δημήτριος Κόντης³

¹Ψυχιατρικό Τμήμα, Γ. Ν. «Ασκληπιείο Βούλας», Βούλα

²Ψυχιατρικός Τομέας, Νοσοκομείο «ΜΕΤΑΞΑ», Πειραιάς

³Μονάδα Γνωστικής Αποκατάστασης, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής, Αθήνα

Hyponatraemia: A serious side effect of antidepressant treatment

E. Theochari¹, M. Macheimari², G. Golfinopoulos¹, D. Kontis³

¹Psychiatric Department, "Asklepieion Voula's" General Hospital, Athens

²Psychiatric Sector, "METAXA" Hospital, Peireas

³Cognitive Rehabilitation Unit, Psychiatric Hospital of Attica, Athens

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση

Αλληλογραφία: Ειρήνη Θεοχάρη, Ψυχιατρικό Τμήμα, Γ. Ν. «Ασκληπιείο Βούλας», Βούλα,

τηλ: 2132163082, e-mail: drtheochari@gmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα έχουν σχετιστεί με την πιθανότητα εμφάνισης υπονατριαιμίας, η οποία μπορεί να γίνει απειλητική για τη ζωή του ασθενούς. Η υπονατριαιμία από αντικαταθλιπτικά σχετίζεται κυρίως με την αυξημένη παραγωγή αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) και την αυξημένη νεφρική ανταπόκριση στην ADH. Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και η βενλαφαξίνη έχουν κυρίως ενοχοποιηθεί για την πρόκληση υπονατριαιμίας, η οποία τείνει να εμφανίζεται κατά τον πρώτο μήνα από την έναρξη της θεραπείας. Προδιαθεσικοί παράγοντες αποτελούν το προχωρημένο της ηλικίας, το γυναικείο φύλο, η ταυτόχρονη χρήση διουρητικών και η συννοσηρότητα με άλλα ιατρικά νοσήματα.

Η αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας απαιτεί συχνά τη διακοπή του αντικαταθλιπτικού και σε κάποιες περιπτώσεις τη νοσηλεία του ασθενούς. Η αλλαγή αντικαταθλιπτικού μετά την εμφάνιση της ανεπιθύμητης αυτής ενέργειας είναι απαραίτητη αλλά τα δεδομένα για την ασφαλέστερη επιλογή είναι λιγοστά. Πιθανότατα τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, η μιανσερίνη, η βουπροπιόνη, η αγομελατίνη και η μοκλοβεμίδη υπερτερούν ενώ τα δεδομένα για τη μιρταζαπίνη είναι αμφιλεγόμενα. Η σωστή ενημέρωση ιατρών και ασθενών για την πρόκληση της υπονατριαιμίας είναι απαραίτητη προκειμένου να ληφθούν προληπτικά μέτρα κάθε φορά που γίνεται έναρξη αντικαταθλιπτικής φαρμακευτικής αγωγής.

Λέξεις κλειδιά: Αντικαταθλιπτικά, υπονατριαιμία.

ABSTRACT

Antidepressants have been linked to the development of hyponatraemia, which can be life-threatening. Antidepressants-induced hyponatremia, is mainly associated with increased production of antidiuretic hormone (ADH) and increased renal response to ADH. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and venlafaxine may be associated with an increased risk to hyponatremia, which usually occurs within the first month of treatment. Predisposing factors are advanced age, female gender, concomitant use of diuretics and the presence of other medical conditions. Treatment of hyponatremia often requires the discontinuation of

antidepressant and in some cases the hospitalization of the patient. Switching the antidepressant after the development of this side effect is considered necessary but data on the safest option are scarce. Tricyclic antidepressants, mianserine, bupropion, agomelatine and moclobemide are considered as reasonable choices, while data on mirtazapine are controversial. Adequate information to physicians and patients about the risk of hyponatraemia is necessary in order to take preventive measures as soon as antidepressant treatment is initiated.

Key words: antidepressants; hyponatraemia.

Εισαγωγή

Η χρήση των αντικαταθλιπτικών έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια σε παγκόσμιο επίπεδο. Τα φάρμακα αυτά αντιπροσωπεύουν μια μεγάλη ομάδα χημικών ουσιών, που χρησιμοποιούνται πρωτίστως για τη θεραπεία της κατάθλιψης, της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής, της διαταραχής πανικού, της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής και δευτερευόντως για πολλές άλλες εκτός ένδειξης καταστάσεις (όπως για παράδειγμα για το νευροπαθητικό πόνο). Στην Ευρώπη αντιπροσωπεύουν τα συχνότερα συνταγογραφούμενα φάρμακα¹ και υπολογίζεται ότι η ετήσια επικράτηση της χρήσης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων έχει αυξηθεί από 3,7% το 2000 σε 7,2% το 2010². Ωστόσο έχουν παρατηρηθεί μεγάλες διαφορές μεταξύ των κρατών της Ευρωπαϊκής Ένωσης με τα μικρότερα ποσοστά να παρατηρούνται στην Ελλάδα². Η μεγαλύτερη αύξηση στη χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων έχει καταγραφεί στις Η.Π.Α. με αποτέλεσμα να υπολογίζεται ότι ένας στους οκτώ Αμερικανούς πολίτες κατά προσέγγιση είχε λάβει αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή από το 2011 έως το 2014³.

Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα ταξινομούνται σε κατηγορίες ανάλογα με το μηχανισμό δράσης τους σε κυτταρικό επίπεδο και σε επίπεδο νευροδιαβιβαστών. Τέτοιες κατηγορίες είναι: α) τα τρικυκλικά και συναφή αντικαταθλιπτικά ή αντικαταθλιπτικά «πρώτης γενιάς» (αμιτριπτυλίνη, δοξεπίνη, ιμιπραμίνη, μαπροτιλίνη, μιανσερίνη, νοτριπτυλίνη, τραζοδόνη, χλωριμιπραμίνη), β) οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή SSRIs (παροξετίνη, σεραλίνη, εσιταλοπράμη, σιταλοπράμη, φλουβοξαμίνη, φλουοξετίνη), γ) οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης ή SNRIs (βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη), δ) τα αντικαταθλιπτικά που δρουν κυρίως στο νοραδρενεργικό σύστημα (μιρταζαπίνη, βουπροπιόνη), ε) οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης που αποκλείουν τους 2Α υποδοχείς της σεροτονίνης (νεφαζο-

δόνη), στ) ο αναστρέψιμος εκλεκτικός αναστολέας της μονοαμινοξειδάσης Α (μοκλοβεμίδη), ζ) άλλα αντικαταθλιπτικά (βορτιοξετίνη, αγομελατίνη, βότανο του Αγίου Ιωάννη)⁴.

Είναι χαρακτηριστικό ότι στην περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος (SPC) πολλών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων αναφέρεται ο κίνδυνος εμφάνισης υπονατριαιμίας ως μία από τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Έτσι, στην περίληψη των χαρακτηριστικών της παροξετίνης, η υπονατριαιμία κατατάσσεται στις σπάνιες παρενέργειες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$ περιστατικά)⁵ ενώ στην περίπτωση της χλωριμιπραμίνης το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης που σχετίζεται με υπονατριαιμία κατατάσσεται στις πολύ σπάνιες παρενέργειες ($< 1/10.000$ περιστατικά)⁶.

Η υπονατριαιμία έχει αναγνωριστεί ως μια από τις σοβαρότερες παρενέργειες της θεραπείας με αντικαταθλιπτικά φάρμακα και στα συμπτώματά της περιλαμβάνονται η αστάθεια και οι πτώσεις, η έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας, η οστεοπόρωση και η αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα^{7,8}. Ταυτόχρονα, η υπονατριαιμία αποτελεί τη συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή σε νοσηλευόμενους ασθενείς⁹. Παρατηρείται συχνότερα σε πληθυσμούς ηλικιωμένων ατόμων και σχετίζεται με τη χρήση των αντικαταθλιπτικών και ιδιαίτερα των SSRIs αλλά και πολλών φαρμάκων άλλων κατηγοριών όπως είναι τα θειαζιδικά διουρητικά¹⁰. Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός της υπονατριαιμίας σε πληθυσμούς ηλικιωμένων υπολογίζεται από 0,5% έως 32% ανεξάρτητα από τη χρήση αντικαταθλιπτικού φαρμάκου¹¹.

Σκοπός της εργασίας

Η παρούσα εργασία αρχικά θα αναφερθεί στη σχέση της θεραπείας με αντικαταθλιπτικά φάρμακα με την εμφάνιση υπονατριαιμίας. Θα επιχειρήσει να φωτίσει όλες τους μηχανισμούς μέσω των οποίων προκαλείται η ηλεκτρολυτική αυτή διαταραχή, να παρουσιάσει δεδομένα από

μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες και να προτείνει μέτρα αντιμετώπισης της κατάστασης αυτής. Πρόκειται για μια κριτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά τα υπάρχοντα δεδομένα. Ταυτόχρονα αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα παρουσίας μιας επιπλοκής της φαρμακευτικής θεραπείας, για τη διαχείριση της οποίας εμπλέκονται γενικοί ιατροί, παθολόγοι και ψυχίατροι (ή και νευρολόγοι).

Ορισμός και κλινικές εκδηλώσεις της υπονατριαιμίας.

Η υπονατριαιμία ορίζεται ως η τιμή νατρίου στο πλάσμα του αίματος που είναι χαμηλότερη από 130 mEq/L κατά κάποιους συγγραφείς ή χαμηλότερη από 135 mEq/L κατά άλλους. Τα κλινικά συμπτώματα της υπονατριαιμίας συχνά συγχέονται με κοινές ενοχλήσεις και περιλαμβάνουν κόπωση, ναυτία, κεφαλαλγία, μυαλγίες, κακουχία, ανορεξία, σύγχυση, λήθαργο, αποπροσανατολισμό, διέγερση, κατάθλιψη, ψύχωση, επιληπτικές κρίσεις, κώμα, καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας και θάνατο¹¹.

Πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης υπονατριαιμίας από τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα.

Οι νεφροί είναι τα όργανα του σώματος που ελέγχουν την έκκριση ύδατος και ηλεκτρολυτών διατηρώντας την ωσμωτικότητα και τα επίπεδα νατρίου του πλάσματος σε ένα μικρό εύρος τιμών. Η διαδικασία της ρύθμισης της ισορροπίας του ύδατος στον οργανισμό υπόκειται στον έλεγχο κάποιων ορμονών. Η πιο σημαντική από αυτές είναι η αργινίνη-βαζοπρεσσίνη, γνωστή και ως αντιδιουρητική ορμόνη (ADH)⁷.

Η ορμόνη αυτή παράγεται στους παρακοιλιακούς και υπεροπτικούς πυρήνες του υποθαλάμου του εγκεφάλου, αποθηκεύεται στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης και μέσω της αιματικής κυκλοφορίας φτάνει στους νεφρούς και εκεί συνδέεται με τους V2 υποδοχείς, οι οποίοι βρίσκονται στην επιφάνεια των αθροιστικών σωληναρίων των νεφρών. Σε συνθήκες αφυδάτωσης και αυξημένης ωσμωτικότητας στο πλάσμα η διαδικασία αυτή καταλήγει στην αύξηση της επαναρρόφησης ύδατος και νατρίου από τους νεφρούς με αποτέλεσμα την αποκατάσταση της ποσότητας ύδατος στην κυκλοφορία και τη μείωση των επιπέδων νατρίου στο πλάσμα. Το κύριο ερέθισμα για την έκκριση ADH είναι κυρίως η ωσμωτικότητα του πλάσματος και ο χαμηλός όγκος πλάσματος και δευτερευόντως μια σειρά από άλλα μη ειδικά ερεθίσματα, όπως το στρες και η ναυτία⁷.

Σε κάποιες παθολογικές καταστάσεις μπορεί να προκληθεί διαταραχή στην ομοιόσταση του ύδατος και του νατρίου και να προκύψει υπονατριαιμία με χαμηλή ωσμωτικότητα στο πλάσμα, η οποία είναι γνωστή ως υπότονη υπονατριαιμία. Η κατάσταση αυτή υποδηλώνει περίσσεια ύδατος και στις περισσότερες από αυτές

τις περιπτώσεις είναι αποτέλεσμα αυξημένης έκκρισης ADH εξαιτίας: α) φυσιολογικής απάντησης σε καταστάσεις μειωμένου δραστικού όγκου πλάσματος, όπως η υπογκαιμία, η κίρρωση του ήπατος και η καρδιακή ανεπάρκεια, β) έκτοπης παραγωγής ADH, όπως σε περιπτώσεις νεοπλασματικών ασθενειών καταλήγοντας στο σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH (SIADH) και γ) συνδρόμου απρόσφορης διούρησης (SIAD) είτε λόγω κάποιου φαρμάκου που αυξάνει την παραγωγή ADH (SIADH) είτε λόγω αυξημένης νεφρικής ανταπόκρισης στην ADH (νεφρογενές σύνδρομο αντιδιούρησης)⁷.

Στην περίπτωση της πρόκλησης υπονατριαιμίας από αντικαταθλιπτικά έχει ενοχοποιηθεί η αυξημένη παραγωγή ADH και η αυξημένη νεφρική ανταπόκριση στην ADH, ως πιθανοί αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί⁷. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η έκκριση της ADH είναι δυνατό να τροποποιηθεί από τη λειτουργία του σεροτονινεργικού συστήματος και κυρίως μέσω εκλεκτικής δράσης στους υποδοχείς σεροτονίνης τύπου 2. Συγκεκριμένα η χορήγηση σε πειραματόζωα αγωνιστή των συγκεκριμένων υποδοχέων οδήγησε σε σημαντική αύξηση των επιπέδων ADH στο πλάσμα ενώ η χορήγηση ανταγωνιστή των τύπου 2 σεροτονινεργικών υποδοχέων εξαφάνισε τη δράση αυτή¹². Η πρόκληση βλάβης στους παρακοιλιακούς υποθαλαμικούς πυρήνες και στους ραχιαίους πυρήνες της ραφής του εγκεφάλου, στους οποίους βρίσκονται οι πυρήνες των σεροτονινεργικών νευρώνων οδήγησαν σε μειωμένη έκκριση ADH ως απάντηση στο στρες, υποδεικνύοντας την ανατομική σημασία των περιοχών αυτών. Η διέγερση επίσης των σεροτονινεργικών υποδοχέων τύπου 2A και 2C οδήγησε σε αύξηση της σύνθεσης ADH στους παρακοιλιακούς πυρήνες αλλά όχι στους υπεροπτικούς πυρήνες του υποθαλάμου ενώ το ίδιο αποτέλεσμα πραγματοποιήθηκε με την έγχυση σεροτονίνης στους παρακοιλιακούς πυρήνες¹³.

Επιπλέον, τα διαφορετικά είδη στρες είναι δυνατό να κινητοποιήσουν διαφορετικούς μηχανισμούς αναφορικά με τους υποδοχείς. Έτσι η έκκριση ADH λόγω αιμορραγίας ή αφυδάτωσης δεν φαίνεται να σχετίζεται με τη σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση ενώ αντίθετα η έκκριση ADH λόγω ακινητοποίησης σχετίζεται με τους σεροτονινεργικούς υποδοχείς τύπου 2, 3 και 4¹³.

Άλλα πειράματα έδειξαν ότι και η νοραδρεναλίνη αυξάνει την απελευθέρωση ADH μόνο όταν η έγχυση νοραδρεναλίνης γίνει στους παρακοιλιακούς και στους υπεροπτικούς πυρήνες του υποθαλάμου στα πειραματόζωα και ότι η δράση αυτή είναι δόσοεξαρτώμενη¹⁴. Στην περίπτωση αυτή έχουν ενοχοποιηθεί κυρίως οι α1 αδρενεργικοί υποδοχείς¹⁵. Είναι πιθανό όμως ότι και οι α2 αδρενεργικοί υποδοχείς, οι σχετίζονται με την πολυδιψία, να εμπλέκονται στην εκδήλωση υπονατριαιμίας από αντικαταθλιπτικά, δεδομένου ότι η αντικαταθλιπτική ουσία μιανσερίνη, που δρα ως αποκλειστής των α2 αδρενεργικών υποδοχέων, δεν προκαλεί υπονατριαιμία ως ανεπιθύμητη ενέργεια⁷.

Πληθυσμιακές μελέτες

Είναι σημαντικό να γίνει εκτενής αναφορά σε 4 μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες που εξέτασαν τις περιπτώσεις ασθενών με υπονατριαιμία από αντικαταθλιπτικά.

Το 2011 δημοσιεύτηκε η πρώτη μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Μεγάλη Βρετανία και συμπεριέλαβε 60.746 άτομα ηλικίας από 65 έως 100 ετών, που ξεκίνησαν αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή λόγω κατάθλιψης από το 1996 έως το 2008 σε εξωνοσοκομειακή βάση. Υπολογίστηκε ο κίνδυνος (hazard ratio) εμφάνισης μιας σειράς από παρενέργειες συμπεριλαμβανομένης της υπονατριαιμίας χωρίζοντας τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα στις εξής μεγάλες κατηγορίες: τρικυκλικά και συναφή αντικαταθλιπτικά, αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και άλλα αντικαταθλιπτικά. Φάνηκε ότι ο κίνδυνος αυτός ήταν 1,52 για την κατηγορία των SSRIs σε σχέση με τον πληθυσμό που δεν λάμβανε κανένα αντικαταθλιπτικό φάρμακο ενώ ο κίνδυνος υπολογίστηκε περίπου 1,44 σε σχέση με τον πληθυσμό που λάμβανε τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά¹⁶. Ακολούθησε μια δεύτερη αναδρομική μελέτη στη Δανία που συμπεριέλαβε 638.352 άτομα 19 έως 72 ετών σε νοσοκομειακό και εξωνοσοκομειακό πλαίσιο λαμβάνοντας υπόψη τη χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και την εμφάνιση υπονατριαιμίας (επίπεδα νατρίου ορού μικρότερα από 135 mmol/L), σύμφωνα με καταγεγραμμένα δεδομένα από τα Εθνικά Αρχεία Ασθενών της Δανίας μεταξύ των ετών 1998 και 2012. Περίπου 8,9% των ασθενών που έλαβαν αντικαταθλιπτική θεραπεία και διέθεταν μετρήσεις νατρίου στο αίμα, ανέπτυξαν υπονατριαιμία. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι όλα τα υπό μελέτη αντικαταθλιπτικά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπονατριαιμίας με εξαίρεση τη μιανσερίνη. Διευκρίνισαν ότι οι SSRIs είχαν την πιο ισχυρή συσχέτιση με την παρενέργεια αυτή, ακολουθούσαν τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και οι SNRIs (βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη) ενώ η μιρταζαπίνη και η μιανσερίνη είχαν τη μικρότερη συσχέτιση⁷.

Σε μια άλλη πληθυσμιακή μελέτη στον Καναδά σε δείγμα 138.246 ηλικιωμένων ατόμων (>65 ετών) στους οποίους συνταγογραφήθηκαν δεύτερης γενιάς αντικαταθλιπτικά φάρμακα μεταξύ των ετών 2003 και 2012, και σε ίδιο αριθμό εξομοιωμένου πληθυσμού ελέγχου ηλικιωμένων ατόμων που δεν έλαβε αντικαταθλιπτική αγωγή, μετρήθηκε ο κίνδυνος νοσηλείας σε νοσοκομείο λόγω εμφάνισης υπονατριαιμίας (επίπεδα νατρίου στο πλάσμα ≤ 132 mmol/L) στις πρώτες 30 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας. Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν το χρονικό αυτό όριο λαμβάνοντας υπόψη ότι τα περισσότερα περιστατικά υπονατριαιμίας εμφανίζονται στον πρώτο μήνα από την έναρξη της θεραπείας. Επίσης η συγκεκριμένη μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς που έλαβαν σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη, παροξετίνη,

φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη, μιρταζαπίνη ή σεραλίνη. Παρά το γεγονός της θετικής συσχέτισης μεταξύ της χρήσης δεύτερης γενιάς αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και της νοσηλείας λόγω υπονατριαιμίας, ο απόλυτος κίνδυνος για νοσηλεία υπολογίστηκε στο 1,3% και δεν θεωρήθηκε σημαντικός. Οι συγγραφείς δεν παρατήρησαν κανένα συμβάν υπονατριαιμίας από τη χρήση της βενλαφαξίνης. Επιπλέον η μιρταζαπίνη δε θεωρήθηκε περισσότερο ασφαλής επιλογή¹⁷.

Η πιο πρόσφατη πληθυσμιακή μελέτη 57.382 ασθενών και υγιών μαρτύρων άνω των 18 ετών στη Σουηδία εξέτασε τη σχέση ανάμεσα στη χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και στην πιθανότητα νοσηλείας σε νοσοκομείο λόγω συμπτωματικής υπονατριαιμίας (επίπεδα νατρίου στα πλάσμα <135 mmol/L). Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην πιθανότητα νοσηλείας λόγω υπονατριαιμίας και της πρόσφατης έναρξης κάποιου φαρμάκου από την κατηγορία των SSRIs ή βενλαφαξίνης. Αντίθετα ο κίνδυνος αυτός ήταν κατά πολύ μειωμένος μετά από πρόσφατη έναρξη τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού ή μιρταζαπίνης και ακόμη χαμηλότερος σε περιπτώσεις χρόνιας χρήσης οποιουδήποτε αντικαταθλιπτικού φαρμάκου⁹.

Μικρότερες αναδρομικές μελέτες έχουν καταλήξει σε παρόμοια συμπεράσματα. Οι Kirby et al διαπίστωσαν σε μικρό δείγμα ηλικιωμένων ασθενών (N=199) που νοσηλεύτηκαν σε ψυχογериατρική κλινική ότι η χρήση SSRI ή βενλαφαξίνης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης υπονατριαιμίας λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η παρουσία κατάθλιψης, η σοβαρότητα άλλων ιατρικών παθήσεων και η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων¹⁸. Άλλοι συγγραφείς τόνισαν τη συνεργική δράση των SSRIs και των διουρητικών στις περιπτώσεις πρόκλησης υπονατριαιμίας¹⁹.

Παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση υπονατριαιμίας από τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα

Ο κίνδυνος για εμφάνιση υπονατριαιμίας έχει βρεθεί ότι είναι μεγαλύτερος κατά τις πρώτες 2 έως 4 εβδομάδες από την έναρξη χορήγησης αντικαταθλιπτικού και φαίνεται ότι μειώνεται σημαντικά με τη συνέχιση της θεραπείας. Έχει υπολογιστεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης υπονατριαιμίας στους 3-6 μήνες θεραπείας είναι όμοιος με το γενικό πληθυσμό^{20, 21}.

Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα δεν εμφανίζουν όλα τον ίδιο κίνδυνο για την εμφάνιση υπονατριαιμίας. Τα παλαιότερα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά καθώς και η μιρταζαπίνη και η βουπροπρόνη φαίνεται να υπερτερούν συγκριτικά με τους SSRIs και τους SNRIs. Σύμφωνα με κάποιους συγγραφείς η μιρταζαπίνη έχει πιο ευνοϊκή επίδραση στα επίπεδα του νατρίου αλλά υπάρχουν και

άλλοι που αμφισβητούν το δεδομένο αυτό. Η μιανσερίνη δεν έχει σχετιστεί σε καμία μελέτη στη βιβλιογραφία με υπονατριαιμία αλλά το αντικαταθλιπτικό αυτό δε διαθέτει έγκριση κυκλοφορίας σε πολλές χώρες του κόσμου, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας²¹.

Οι ηλικιωμένοι είναι περισσότερο ευάλωτοι στην ανάπτυξη υπονατριαιμίας από αντικαταθλιπτικά λόγω της μειωμένης νεφρικής κυκλοφορίας του αίματος, του μειωμένου βαθμού σπειραματικής διήθησης και του ελαττωμένου όγκου ύδατος στο σώμα¹¹. Εκτός όμως από το προχωρημένο της ηλικίας, μια σειρά από άλλους παράγοντες όπως το ιστορικό πρόσφατης πνευμονίας, η συγχωρήγηση άλλων φαρμάκων (διουρητικά, αντιδιαβητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και αντιεπιληπτικά), τα χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα πριν την έναρξη του αντικαταθλιπτικού, το γυναικείο φύλο, το χαμηλό βάρος σώματος και το ιστορικό εμφάνισης υπονατριαιμίας φαίνεται ότι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση υπονατριαιμίας^{11,7}. Ο απόλυτος κίνδυνος για ανάπτυξη υπονατριαιμίας στις πρώτες 30 ημέρες από την έναρξη της αντικαταθλιπτικής αγωγής φαίνεται ότι αυξάνεται όταν συνυπάρχει συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και συγχωρήγηση διουρητικού ενώ η ύπαρξη χρόνιας νεφρικής νόσου δε φάνηκε να μεταβάλλει τον κίνδυνο αυτό¹⁷. Επιπλέον, η βαρύτητα της υπονατριαιμίας και η πιθανότητα επακόλουθης νοσηλείας έχουν σχετιστεί με ιστορικό χρήσης πολλών φαρμάκων εκτός των ψυχιατρικών, με ιστορικό υπέρτασης, ισχαιμικής καρδιακής νόσου, σακχαρώδους διαβήτη, εγκεφαλικής νόσου και αλκοολισμού⁹.

Αντιμετώπιση υπονατριαιμίας από αντικαταθλιπτικά φάρμακα

Η αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας από αντικαταθλιπτικά περιλαμβάνει τον περιορισμό της λήψης ύδατος, την αύξηση πρόσληψης άλατος μέσω της τροφής, τη διακοπή της χορήγησης του αντικαταθλιπτικού φαρμάκου και τη νοσηλεία σε παθολογική κλινική⁸.

Τα επίπεδα του νατρίου στο πλάσμα είναι καθοριστικής σημασίας για το είδος της θεραπευτικής παρέμβασης που θα εφαρμοστεί. Έτσι για επίπεδα νατρίου στο πλάσμα >125 mmol/L συνίσταται η καθημερινή μέτρησή τους μέχρι την πλήρη ομαλοποίησή τους και η πιθανή απόσυρση του αντικαταθλιπτικού φαρμάκου εφόσον τα συμπτώματα επιμένουν (κεφαλαλγία, ναυτία, έμετος, μυϊκές κράμπες, ανησυχία, λήθαργος, σύγχυση, αποπροσανατολισμός). Αντίθετα, οι ασθενείς με επίπεδα νατρίου <125 mmol/L χρήζουν επείγουσας παραπομπής σε παθολογική κλινική και άμεσης διακοπής της αντικαταθλιπτικής φαρμακευτικής αγωγής λόγω αυξημένου κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις, μετάπτωση σε κώμα και ανακοπής. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η γρήγορη διόρθωση της υπονατριαιμίας εγκυμονεί σημαντικές παρενέργειες για την εγκεφαλική λειτουργία⁸.

Επαναχορήγηση αντικαταθλιπτικής φαρμακευτικής αγωγής

Δεδομένης της απουσίας κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαχείριση ασθενών που εμφανίζουν υπονατριαιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους με αντικαταθλιπτικά φάρμακα είναι απαραίτητο να τηρηθούν τα αναγκαία προληπτικά μέτρα, στα οποία περιλαμβάνεται η σωστή ενημέρωση και εκπαίδευση ιατρών και ασθενών. Συγκεκριμένα, οι γενικοί ιατροί καλούνται να βρίσκονται σε επαγρύπνηση για την παρενέργεια αυτή μιας και αποτελούν συχνά την πρώτη επαφή του ασθενούς με τις υπηρεσίες υγείας ενώ ταυτόχρονα συνταγογραφούν συχνά αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Οι νοσοκομειακοί ιατροί είναι απαραίτητο να λαμβάνουν προσεκτικό ιστορικό σε όλους τους ασθενείς που προσέρχονται στα τμήματα επείγοντων με υπονατριαιμία σχετικά την ενδεχόμενη λήψη αντικαταθλιπτικού φαρμάκου, το χρόνο έναρξης και τη διάρκεια της θεραπείας. Ο ακριβής χρόνος της έναρξης της αντικαταθλιπτικής αγωγής είναι καθοριστικής σημασίας διότι η υπονατριαιμία αποτελεί παρενέργεια των αντικαταθλιπτικών κυρίως κατά το πρώτο χρονικό διάστημα από την έναρξη της θεραπείας ενώ η εμφάνισή της σε χρόνο μεταγενέστερο πρέπει να οδηγήσει στην αναζήτηση άλλων πιθανών παθολογικών καταστάσεων ή φαρμάκων. Αντίστοιχα, οι ασθενείς που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση υπονατριαιμίας πρέπει να είναι ενημερωμένοι για την πιθανότητα εμφάνισης της παρενέργειας αυτής, να προτείνεται περιορισμός της πρόσληψης ύδατος για το πρώτο διάστημα χορήγησης του φαρμάκου και να διενεργείται εργαστηριακός έλεγχος επιπέδων νατρίου στο πλάσμα την πρώτη ή τη δεύτερη εβδομάδα από την έναρξη της χορήγησης του φαρμάκου. Όπου αυτό είναι εφικτό, προτείνεται η αντικατάσταση συγχωρηγούμενων φαρμάκων (π.χ. θειαζιδικά διουρητικά), που πιθανότατα συμβάλουν στην εκδήλωση της παρενέργειας αυτής, με άλλα που έχουν ουδέτερη δράση^{8,21}.

Λαμβάνοντας υπόψη την αναγκαιότητα συνέχισης αντικαταθλιπτικής φαρμακευτικής αγωγής στους περισσότερους ασθενείς που εμφάνισαν υπονατριαιμία, προκύπτει το εύλογο ερώτημα για το είδος του αντικαταθλιπτικού, το οποίο θα είναι περισσότερο ασφαλές για τη συνέχιση της θεραπείας. Από αναφορές περιστατικών στη διεθνή βιβλιογραφία (case reports) προκύπτει ότι ασθενείς που εμφάνισαν υπονατριαιμία από κάποιο SSRI, είναι πολύ πιθανό να επανεμφανίσουν την παρενέργεια όταν χορηγηθεί εκ νέου το ίδιο ή διαφορετικό SSRI. Το ίδιο ισχύει και για τη βενλαφαξίνη. Αντίθετα η χορήγηση κάποιου αντικαταθλιπτικού που ανήκει σε διαφορετική κατηγορία είναι πολύ πιθανό να μην προκαλέσει την παρενέργεια αυτή. Πολλοί συγγραφείς προτείνουν τη χορήγηση μιρταζαπίνης, ωστόσο υπάρχουν αναφορές περιστατικών που την ενοχοποιούν για επανεμφάνιση της υπονατριαιμίας^{9,21}. Συγκεκριμένα, από δεδομένα που προκύ-

πτουν από ανάλυση περιστατικών υπονατριαιμίας από αντικαταθλιπτικά στο κέντρο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) στις Η.Π.Α. προκύπτει ότι η μιρταζαπίνη είναι περισσότερο επικίνδυνη σε σχέση με τις μέχρι σήμερα αναφορές στη βιβλιογραφία²². Άλλοι συγγραφείς προτείνουν τη χορήγηση κάποιου τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού, μιανσερίνης, βουπροπιόνης, αγομελατίνης ή μοκλοβεμίδης⁸.

Συζήτηση

Είναι εμφανές ότι η χρήση των αντικαταθλιπτικών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπονατριαιμίας ιδιαίτερα υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις, που αφορούν κυρίως στο προχωρημένο της ηλικίας, στη συγχορήγηση διουρητικών αλλά και στην ύπαρξη άλλων παθολογικών καταστάσεων. Ωστόσο, δεν πρόκειται για συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ενώ μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη κατέληξε ότι ο κίνδυνος για νοσηλεία από υπονατριαιμία από αντικαταθλιπτικά δεν ήταν σημαντικός¹⁷. Όλες οι μελέτες στη βιβλιογραφία συνηγορούν υπέρ της εμφάνισης της ανεπιθύμητης αυτής ενέργειας στον πρώτο μήνα από την έναρξη της θεραπείας. Οι αιτίες όμως για τη μεγάλη αυτή διαφορά στον κίνδυνο ανάπτυξης υπονατριαιμίας ανάμεσα στο πρώτο χρονικό διάστημα της χορήγησης του φαρμάκου και στις περιπτώσεις χρόνιας χρήσης παραμένουν ακόμη αδιευκρίνιστες⁹.

Οι περισσότερες μελέτες σε πειραματόζωα συγκλίνουν υπέρ της εμπλοκής των σεροτονινεργικών και των α1 αδρενεργικών υποδοχέων στον υποθάλαμο στους πιθανούς αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς της υπονατριαιμίας από αντικαταθλιπτικά. Παραμένει όμως προς διερεύνηση ο ρόλος του γήρατος στη διαδικασία αυτή μιας και έχει βρεθεί ότι το γήρας προδιαθέτει μεταξύ άλλων και σε χρονίως αυξημένα επίπεδα ADH στο πλάσμα²², τα οποία θα μπορούσαν να λειτουργούν ως πρόσφορο έδαφος για την περαιτέρω αύξησή τους από τη δράση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Το ερώτημα για την ασφαλέστερη επιλογή αντικαταθλιπτικού στις πιο ευπαθείς ομάδες ή στους ασθενείς που έχουν ήδη εμφανίσει υπονατριαιμία από κάποιο αντικαταθλιπτικό, παραμένει αναπάντητο. Οι μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω μπορεί να έλυσαν το πρόβλημα του μικρού αριθμού ατόμων των παλαιότερων μελετών και να ενίσχυαν τα δεδομένα που ενοχοποιούν περισσότερο τους SSRIs και τη βενλαφαξίνη, ωστόσο εξακολουθούν να κρατούν το τοπίο θολό σχετικά με τις υπόλοιπες διαθέσιμες επιλογές. Ο σχεδιασμός άλλωστε των μελετών αυτών δεν επιτρέπει των εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων προς αυτή την κατεύθυνση. Πρόκειται για αναδρομικές μελέτες που χρησιμοποιούν δεδομένα από τα αρχεία των ασθενών και είτε εξετάζουν το σύνολο των παρενεργειών

των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων¹⁶, είτε δε διαθέτουν μετρήσεις νατρίου στο αίμα για όλους τους ασθενείς⁷, είτε εξετάζουν τις σοβαρότερες περιπτώσεις που θα χρειαστούν νοσηλεία λόγω της υπονατριαιμίας^{9,17}. Επίσης παρουσιάζουν ετερογένεια ως προς την ηλικία του δείγματος και τη διάρκεια χρήσης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Το όριο της τιμής νατρίου για τον ορισμό της υπονατριαιμίας διαφέρει στην κάθε μελέτη ενώ σε καμία από αυτές δεν εξετάζεται το σύνολο των διαθέσιμων αντικαταθλιπτικών δεδομένου ότι πρόκειται για μελέτες παρατήρησης και ότι τα συχνότερα συνταγογραφούμενα αντικαταθλιπτικά στο γενικό πληθυσμό είναι οι SSRIs. Είναι λοιπόν απαραίτητος ο σχεδιασμός μεγάλων προοπτικών διεθνών μελετών που θα παρατηρούν και θα μετρούν τα επίπεδα νατρίου στο αίμα ασθενών, που ξεκινούν θεραπεία με αντικαταθλιπτικά όλων των ομάδων, ώστε να αντιπροσωπεύονται όλες οι διαθέσιμες δραστικές ουσίες σε όλο το ηλικιακό φάσμα και στα δύο φύλα.

Συμπεράσματα

Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα έχουν σχετιστεί με την πιθανότητα εμφάνισης υπονατριαιμίας. Η ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια δεν είναι συχνή αλλά έχει τύχει ιδιαίτερης προσοχής εξαιτίας της σοβαρότητάς της (απειλητική για τη ζωή), της συχνής χρήσης των αντικαταθλιπτικών στο γενικό πληθυσμό και της συχνότητας της υπονατριαιμίας στους ασθενείς που νοσηλεύονται σε παθολογικές κλινικές. Οι SSRIs και η βενλαφαξίνη έχουν κυρίως ενοχοποιηθεί ενώ υπάρχουν λιγότερο συχνές αναφορές και για τις υπόλοιπες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών. Φαίνεται ότι η υπονατριαιμία εμφανίζεται κατά τον πρώτο μήνα από την έναρξη της θεραπείας και σχετίζεται με το προχωρημένο της ηλικίας, το γυναικείο φύλο, την ταυτόχρονη χρήση διουρητικών και την ύπαρξη άλλων ιατρικών νοσημάτων. Η αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας απαιτεί συχνά τη διακοπή του αντικαταθλιπτικού ενώ είναι πιθανό ο ασθενής να οδηγηθεί σε νοσηλεία. Η επαναχορήγηση αντικαταθλιπτικού μετά από την αποκατάσταση της υπονατριαιμίας αποτελεί πρόκληση για τον ψυχίατρο αφού τα απαραίτητα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα παραμένουν ανεπαρκή.

Βιβλιογραφία

1. Forns J, Pottegård A, Reinders T, Poblador-Plou B, Morros R, Brandt L, et al. Antidepressant use in Denmark, Germany, Spain, and Sweden between 2009 and 2014: Incidence and comorbidities of antidepressant initiators. *J Affect Disord.* 2019 Apr 15; 249:242-252.
2. Lewer D, O'Reilly C, Mojtabai R, Evans-Lacko S. Antidepressant use in 27 European countries: associations with sociodemographic, cultural and economic factors. *Br J Psychiatry.* 2015; 207(3):221-6.
3. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant Use Among Persons Aged 12 and Over: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief.* 2017; 283:1-8.
4. Παπαδημητρίου Γ.Ν, Λιάππας Ι.Α, Λύκουρας Ε: Σύγχρονη Ψυχιατρική, Αθήνα, ΒΗΤΑ Ιατρικές εκδόσεις ΜΕΠΕ 2013:532.
5. SPC: SEROXAT F.C.TAB 30MG/TAB Bx30. Εύρεση στις 25 Οκτωβρίου 2020 στην ιστοσελίδα: <https://lerx.gr/plz/?type=spc&bc>

ode=2802017402024. Αναζήτηση στο διαδικτυακό τόπο : <http://www.google.com.gr>.

6. SPC: ANAFRANIL S.R.F.C.TA 75MG/TAB BTx20 (BLIST 2x10).

1. Εύρεση στις 25 Οκτωβρίου 2020 στην ιστοσελίδα: <https://erx.gr/p/z/?type=spc&bcode=2802017402024>. Αναζήτηση στο διαδικτυακό τόπο : <http://www.google.com.gr>.

7. Leth-Møller KB, Hansen AH, Torstensson M, Andersen SE, Ødum L, Gislason G, et al. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a Danish register-based population study. *BMJ Open*. 2016; 6(5): e011200.

8. Taylor D., Paton C., Kapur S.: *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*, 12th edition, 2015; Wiley Blackwell: 316-317.

9. Farmand S, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Falhammar H, Nathanson D, Mannheimer B. Differences in Associations of Antidepressants and Hospitalization Due to Hyponatremia. *Am J Med*. 2018; 131(1):56-63.

10. Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatremia in relation to treatment with antidepressants: a survey of reports in the World Health Organization data base for spontaneous reporting of adverse drug reactions. *Pharmacotherapy*. 1997; 17(2):348-52.

11. Viramontes TS, Truong H, Linnebur SA. Antidepressant-Induced Hyponatremia in Older Adults. *Consult Pharm*. 2016; 31(3):139-50.

12. Brownfield MS, Greathouse J, Lorens SA, Armstrong J, Urban JH, Van de Kar LD. Neuropharmacological characterization of serotonergic stimulation of vasopressin secretion in conscious rats. *Neuroendocrinology*. 1988; 47(4):277-83.

13. Jørgensen HS. Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan Med Bull*. 2007; 54(4):266-88.

14. Leibowitz SF, Eidelman D, Suh JS, Diaz S, Sladek CD. Mapping study

of noradrenergic stimulation of vasopressin release. *Exp Neurol*. 1990; 110(3):298-305.

15. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother*. 2006; 40(9):1618-22.

16. Coupland C, Dhiman P, Morris R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population-based cohort study. *BMJ*. 2011; 343: d4551.

17. Gandhi S, Shariff SZ, Al-Jaishi A, Reiss JP, Mamdani MM, Hackam DG, et al. Second-Generation Antidepressants and Hyponatremia Risk: A Population-Based Cohort Study of Older Adults. *Am J Kidney Dis*. 2017; 69(1):87-96.

18. Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002; 17(3):231-7.

19. Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, van den Akker VG, Hodiament PP, Goldschmidt HM, Egberts AC. Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 53(4):363-9.

20. Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, Egberts AC. Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatraemia in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002; 58(2):143-8.

21. Lien YH. Antidepressants and Hyponatremia. *Am J Med*. 2018 131(1):7-8.

22. Filippatos TD, Makri A, Elisaf MS, Liamis G. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. *Clin Interv Aging*. 2017; 12:1957-1965.

Παράλυση των φωνητικών χορδών ως αρχική παρουσίαση της μυασθένειας Gravis

Δέσποινα Μπέκα, Ιωάννης Θεοδοσίου, Μαρία Μανιτσοπούλου, Σουλβέστρος Μπουκουβάλας, Μαρία Μανωλαράκη, Παναγιώτης Σκιαδάς, Χριστόδουλος Δημάκης, Ελβίρα Μουρατίδου, Γεώργιος Καρατζιάς, Στράτος Παπαγεωργίου

Ωτορινολαρυγγολογική Κλινική Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας», Βούλα

Paralysis of the vocal cords as initial presentation of myasthenia Gravis

D. Beka, J. Theodosiou, M. Manitsopoulou, S. Mpekouvalas, M. Manolaraki, P. Skiadas, C. Dimakis, E. Mouratidou, G. Karatzias, S. Papageorgiou

Head and Neck Department of "Asklepieion Voula's" General Hospital

Κατηγορία εργασίας: Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις

Poster of British laryngology Association, BLA congress, May 2019

Αλληλογραφία: Δέσποινα Μπέκα

e-mail: penniless m20@hotmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μια 58χρονη γυναίκα παρουσιάστηκε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου μας με συριγμό και δύσπνοια. Από το ιατρικό της ιστορικό αναφέρετε αρτηριακή υπέρταση και αγωγή αυτής με χρόνια λήψη αναστολέα αγγειοτενσίνης, ενώ αναφέρει πως το τελευταίο σαρανταοχτάωρο λάμβανε αντιβιοτική αγωγή (αζιθρομυκίνη 500mg/ημέρα) για λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Από την κλινική πλήρη Ωτορινολαρυγγολογική εξέταση δεν βρέθηκαν παθολογικά ευρήματα λοίμωξης ανώτερου αναπνευστικού ωστόσο κατά την ενδοσκόπηση του λάρυγγα ανευρέθηκε παράλυση των φωνητικών χορδών αμφοτερόπλευρα.

Η ασθενής εισήχθη επειγόντως για παρακολούθηση στην ΩΡΛ κλινική. Τα συμπτώματά της βελτιώθηκαν σημαντικά μετά τη θεραπεία με ενδοφλέβια πρεδνιζολόνη 1gr/kg/ ημέρα, ενώ η επαναλαμβανόμενη ενδοσκοπική εξέταση του λάρυγγα μέσα στις πρώτες 4 ώρες αποκάλυψε παράλυση της δεξιάς φωνητικής χορδής και προοδευτική βελτίωση στην κίνηση της αριστερής. Είκοσι τέσσερις ώρες μετά τη θεραπεία με φόρτιση κορτικοστεροειδών

ενδοφλεβίως η κινητικότητα των φωνητικών χορδών αμφοτερόπλευρα αποκαταστάθηκε.

Οι διαγνωστικές εξετάσεις που εστάλησαν: CT εγκεφάλου, CT βάσεως κρανίου-λιθοειδών, χωρίς παθολογικά ευρήματα. Ενώ στη CT θώρακα ανευρέθηκε περιγεγραμμένη μάζα περίπου 5 cm στην ανατομική θέση του θύμου αδένος. Με βάση τα χαρακτηριστικά της βλάβης και την ηλικία της ασθενούς, η πιο πιθανή διάγνωση ήταν το θύμωμα. Με βάση τα παραπάνω, τέθηκε άμεσα η υποψία και η διερεύνηση για μυασθένειας Gravis αν και η ασθενής δεν είχε ιστορικό μυϊκής αδυναμίας, κόπωσης, διπλωπίας ή διακύμανσης οποιουδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα. Εστάλησαν αντισώματα κατά του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης και anti-TNF επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση της μυασθένειας Gravis στο πλαίσιο του κακοήθους θυμώματος. Σκοπός μας είναι να παρουσιάσουμε ότι η μυασθένεια gravis μπορεί να πρωτοεμφανιστεί σαν παράλυση των φωνητικών χορδών.

Λέξεις κλειδιά: Μυασθένεια gravis, αυτοαντισώματα, παράλυση φωνητικών χορδών.

ABSTRACT

A 58year old woman presented in the emergency department of our hospital with inspiratory wheezing and acute breathlessness. She had a medical history of arterial hypertension controlled with an angiotensin-converting enzyme inhibitor, while she was on antibiotics (azithromycin 500mg/day) for an upper respiratory tract infection for the past 2 days. Clinical and endoscopic examination revealed a bilateral vocal cord paralysis. Her symptoms were significantly improved after treatment with intravenous prednisolone 1gr/kg/day while repeated endoscopic examination revealed a paralysis of the right vocal fold and progressive improvement in the movement of the other. Twenty-four hours following corticosteroid treatment vocal cords movement was restored. Diagnostic investigation by brain, skull-base and thorax CT revealed

mediastinal mass approximately 5cm in the anatomical position of thymus. Based on the characteristics of the lesion and the patient's age, the most probable diagnosis was thymoma. Based on the above a diagnosis of myasthenia gravis was suspected although the patient did not have any history of muscle weakness, fatigue, diplopia, or fluctuation of any of the above symptoms. Antibodies testing against acetylcholine receptor, anti-titin were performed confirming the diagnosis of myasthenia Gravis in the context of malignant thymoma! Our aim is to show that myasthenia gravis may first appear as paralysis of the vocal cords.

Key words: Myasthenia gravis; auto-antibodies; vocal fold paralysis.

Εισαγωγή

Η μυασθένεια Gravis είναι μια αυτοάνοση ασθένεια που χαρακτηρίζεται από κυμαινόμενη αδυναμία του μυοσκελετικού συστήματος αποτελείται, μεταξύ άλλων, από τη σύνδεση των αυτοαντισωμάτων στους υποδοχείς ακετυλοχολίνης της μετασυναπτικής μεμβράνης.¹ Η πιο κοινή κλινική εκδήλωση είναι γενικευμένη αδυναμία, διπλωπία, και βλεφαρόπτωση, τα οποία αυξάνονται με την άσκηση και την κόπωση. Σημαντική αδυναμία των στοματοφαρυγγικών και αναπνευστικών μυών είναι η πιο σοβαρή εκδήλωση της νόσου. Το αίτιο είναι άγνωστο, υπάρχουν όμως κάποιες ενδείξεις ότι σχετίζεται με διαταραχές της λειτουργίας του θύμου. Πλήττει συνηθέστερα γυναίκες 20-40 ετών^{1,2}.

Παρουσίαση Περιστατικού

Γυναίκα ασθενής 58 ετών με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης προσήλθε στα επείγοντα του νοσοκομείου λόγω εισπνευστικού συριγμού και οξείας δύσπνοιας. Η ασθενής λάμβανε τις τελευταίες δύο ημέρες αντιβιοτική αγωγή για

λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού (αζιθρομυκίνη 500 mg ημερησίως)³.

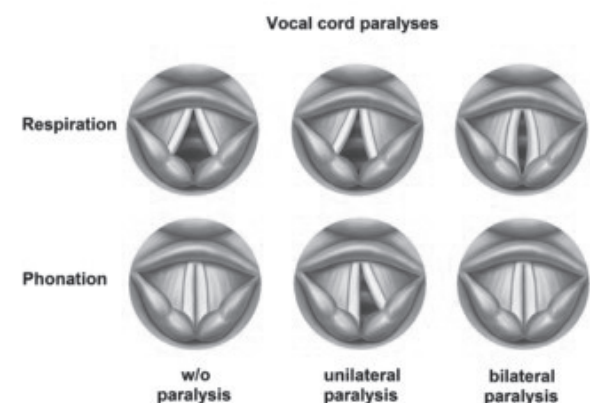
Υπεβλήθη σε πλήρη Ωτορινολαρυγγολογικό έλεγχο, όπου και πραγματοποιήθηκε λαρυγγοσκόπηση που ανέδειξε αμφοτερόπλευρη παράλυση φωνητικών χορδών σε μέση θέση (εικ.1) Ετέθη σε σχήμα με ενδοφλέβια κορτιζόνη και παρακολούθησε. Υποστηρίχθηκε αναπνευστικά με O₂ χωρίς να προχωρήσουμε σε διασωλήνωση. Στο 1ο 8ωρο εμφάνισε βελτίωση της αρχικής παθολογίας με παράλυση σε παράμεση θέση της δεξιάς γνήσιας φωνητικής χορδής και προοδευτική βελτίωση της κινητικότητας της αριστερής (εικ.2).

Εστάλη πλήρης έλεγχος διερεύνησης για την παράλυση των φωνητικών χορδών που αφορά ιολογικό έλεγχο αίματος, ρευματολογικοί δείκτες, θυρεοειδικές ορμόνες και καρκινικοί δείκτες⁴. Χωρίς δείκτες φλεγμονής ή συνοδά παθολογικά ευρήματα από τον πρώτο έλεγχο. Από τον απεικονιστικό έλεγχο έγινε αξονική θώρακος, τραχήλου και βάσεως κρανίου. Η αξονική θώρακος ανέδειξε μια μάζα στο μεσοθωράκιο περίπου 5εκ η οποία βρίσκεται στην ανατομική θέση του θύμου αδένος (εικ.3) Από τη διαφορική διάγνωση οδηγήθηκαμε στην πιθανότητα ύπαρξης θυμώματος^{5,6}.

Ακολούθησε νευρολογική εκτίμηση, όπου τόσο από την κλινική εξέταση, όσο και από το πρόσφατο ιστορικό της δεν παρουσίαζε και δεν περιέγραφε μυασθενικά συμπτώματα. Εστάλησαν τα αντισώματα έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης, anti-Musk, anti -τιτίνης και αντι-ρυανοδίνης^{7,8}. Έγινε δοκιμασία Desmedt, η οποία ήταν αρνητική. Τα αντισώματα έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης και αντι-τιτίνης βρέθηκαν θετικά με σχετικά υψηλό τίτλο^{9,10}. Έτσι επιβεβαιώθηκε η myasthenia Gravis, στα πλαίσια κακοήθους θυμώματος.

Συζήτηση

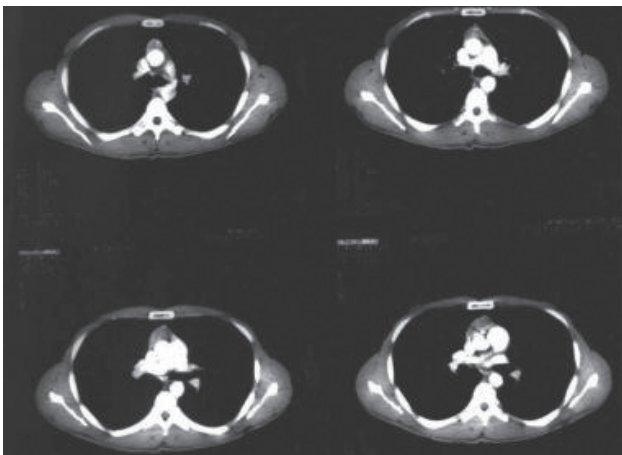
Ενδιαφέρον εμφανίζει η παρουσία οξείας αμφοτερόπλευρης παράλυσης της φωνητικών χορδών σαν αρχικό και μοναδικό



Εικόνα 1: Κινητικότητα των φωνητικών χορδών κατά την εισπνοή και κατά την φώνηση.



Εικόνα 2: Ενδοσκοπική εικόνα της ασθενούς κατά τη φώνηση, με πάρεση αμφοτερόπλευρη των γνήσιων φωνητικών χορδών.



Εικόνα 3: μάζα 5εκ στην περιοχή του θύμου αδένος.

σύμπτωμα της μυασθένειας gravis. Στην περίπτωση του ασθενούς μας, η συμπτωματολογία παρουσιάστηκε μετά τη χορήγηση αντιβιοτικών (μακρολίδης). Φάρμακο που απαγορεύεται η λήψη του από ασθενείς με μυασθένεια¹¹.

Σημαντικό να τονιστεί, ότι νωρίτερα, δεν περιγράφονται από την ασθενή μυασθενικά συμπτώματα (μυϊκή αδυναμία, δύσπνοια, κόπωση, διακύμανση συμπτωμάτων μέσα στην ημέρα), και κατά την παρακολούθηση μετά τη νοσηλεία της και έως την χειρουργική επέμβαση δεν παρουσίασε μυασθενικά συμπτώματα, ενώ έλαβε προεγχειρητικά μόνο αγωγή με γ-σφαιρίνη για την διασφάλιση της σταθερότητας της κλινικής της εικόνας.

Αυτό το περιστατικό αποτελεί επίσης ειδική περίπτωση, επειδή οι ασθενείς αυτοί συνήθως απαιτούν άμεσα (στις πρώτες έξι ώρες) τραχειοτομή, ενώ το επεισόδιο του συριγμού-δύσπνοιας της ασθενούς μας υποχώρησε με μια φαρμακευτική αγωγή.

Εν κατακλείδι, είναι σημαντικό να τονιστεί και η σημασία της συμπερίληψης της μυασθένειας gravis στη διαφορική

διάγνωση των αιτιών παράλυσης των φωνητικών χορδών, δεδομένου ότι αυτή η εκδήλωση μπορεί να είναι το αρχικό και μοναδικό σύμπτωμα της νόσου, όπως παρατηρείται στην περίπτωση που παρουσιάζεται. Καθώς με την διακοπή της αντιβίωσης και την χορήγηση κορτιζόνης, η πάρεση των φωνητικών χορδών αποκαταστάθηκε και η ασθενής δεν ανέφερε λοιπά συμπτώματα, δεν δόθηκε συστηματικά θεραπεία για τη μυασθένεια Gravis, αλλά συστήθηκε θωρακοχειρουργική αντιμετώπιση, για εξαίρεση του θυμώματος.

Συμπέρασμα

Η παράλυση της φωνητικής χορδής στο πλαίσιο της μυασθένειας Gravis είναι ένα γεγονός που αναφέρεται σε διάφορες δημοσιεύσεις ως εκδήλωση μυασθενικής κρίσης, ή εσπευσμένα, ως αναπνευστική ανεπάρκεια, άμεσα μετεγχειρητικά με τη χρήση αναισθησίας. Ωστόσο, η παράλυση των φωνητικών χορδών ως μοναδικό σύμπτωμα της μυασθένειας Gravis είναι ένα σπάνιο φαινόμενο!

Βιβλιογραφία

1. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology*. 1976; 26 (11): 1054–1059
2. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincen A. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*. 2001; 73:365–36368.
3. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain*. 2003; 126 (10): 2304–2311.
4. Kong XC, Barzaghi P, Ruegg MA. Inhibition of synapse assembly in mammalian muscle in vivo by RNA interference. *EMBO Rep*. 2004; 5 (2): 183–188.
5. Marx A, Willcox N, Leite MI, Chuang W, Schalke B, Nix W, et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010; 43 (5): 413–427. [Taylor & Francis Online]
6. Shiono H, Wong YL, Matthews I, Liu JL, Zhang W, Sims G, et al. Spontaneous production of anti-IFN-alpha and anti-IL-12 autoantibodies by thymoma cells from myasthenia gravis patients suggests autoimmunization in the tumor. *Int Immunol*. 2003; 15 (8): 903–913.
7. Leite MI, Strobel P, Jones M, Micklem K, Moritz R, Gold R, et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Ann Neurol*. 2005; 57 (3): 444–448.
8. Vrolix K, Fraussen J, Molenaar PC, Losen M, Somers V, Stinissen P, et al. The auto-antigen repertoire in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010; 43 (5): 380–400
9. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain*. 2008; 131 (7): 1940–1952
10. Leite MI, Waters P, Vincent A. Diagnostic use of auto-antibodies in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010; 43 5: 371–379.
11. Glass DJ, Bowen DC, Stitt TN, Radziejewski C, Bruno J, Ryan TE, et al. Agrin acts via a MuSK receptor complex. *Cell*. 1996; 85(4):513–523.

Αποκατάσταση κινητικότητας και δραστηριοτήτων καθημερινής ζωής σε ημιπληγικούς ασθενείς

Δημήτριος Πατατούκας, Γρηγορία Οικονομάκου, Χάρης Βαλσαμίδης, Παναγιώτης Κωστόπουλος, Ελένη Αγαπίου, Νίκος Ρούσσος, Ιωάννης Σιούτης.

Τμήμα Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης Γ.Ν «Ασκληπιείο Βούλας»

Comparison of locomotor-transeer with self-care outcomes in stroke patients

D. Patatoukas, Gr. Oikonomakou, H. Valsamides, P. Kostopoulos, E. Agapiou, N. Roussos, I. Sioutis.

Department of Physical Medicine & Rehabilitation, of "Asklepieion Voula's" General Hospital, Greece

Κατηγορία εργασίας: Δραστηριότητες Τμήματος

Αλληλογραφία: Δημήτριος Σ. Πατατούκας.

Αρ. Παπά 4, Αθήνα 11521

email: dimpatat@otenet.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να συγκρίνει την λειτουργική βελτίωση ενός ημιπληγικού στην κινητικότητα (βάδιση και την μεταφορά) με τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής.

Η μελέτη είναι αναδρομική. Τα στοιχεία αντλήθηκαν από τους φακέλους 362 ημιπληγικών ασθενών που νοσηλεύθηκαν συνεχόμενα στο τμήμα μας τα τελευταία 10 χρόνια. Η μέτρηση λειτουργικότητας και αποκατάστασης έγινε με την 100βάθμια κλίμακα Barthel. Η μέγιστη βαθμολογία για βάδιση-μεταφορά ήταν 40 βαθμοί και ίδιοι βαθμοί ήταν για τις δραστηριότητες καθημερινής ζωής. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τον συντελεστή εξάρτησης και με το t-test.

Στα αποτελέσματα φαίνεται ότι 90 ασθενείς δεν ακολούθησαν πρόγραμμα αποκατάστασης για διάφορους λόγους. Οι υπόλοιποι 272 εισήλθαν στο κέντρο

αποκατάστασης με βαθμό στον δείκτη Barthel για την βάδιση και μεταφορά 7.76 και εξήλθαν με βαθμό 24.8. Οι ίδιοι ημιπληγικοί εισήλθαν με βαθμό στον δείκτη Barthel για τις δραστηριότητες καθημερινής ζωής 7.3 και εξήλθαν με βαθμό 18.9. Συγκρίνοντας τους μέσους όρους βρήκαμε ότι οι ασθενείς εισήλθαν με τον ίδιο βαθμό στην βάδιση – μεταφορά και στις δραστηριότητες καθημερινής ζωής, ενώ εξήλθαν με καλύτερο βαθμό στην βάδιση – μεταφορά.

Συμπεραίνουμε ότι ενώ οι ημιπληγικοί ασθενείς εισέρχονται σε ένα πρόγραμμα αποκατάστασης με την ίδια βαθμολογία στις δραστηριότητες καθημερινής ζωής και στην βάδιση – μεταφορά δείχνουν μεγαλύτερη βελτίωση στην βάδιση – μεταφορά. Η κύρια αιτία γι' αυτό είναι ο πολύ χαμηλός αριθμός των εργοθεραπευτών σε σχέση με τους φυσικοθεραπευτές στο τμήμα αποκατάστασης

ABSTRACT

Introduction Rehabilitation of stroke patients according to Barthel Index can be divided in two major activities. The goal of the occupational therapist is the highest level of self-care activities and the goal of the physical therapist is the high level of locomotor-transfer activities

Aim To compare the functional outcome in locomotion and transfer abilities with the functional outcome in self-care abilities in stroke patients.

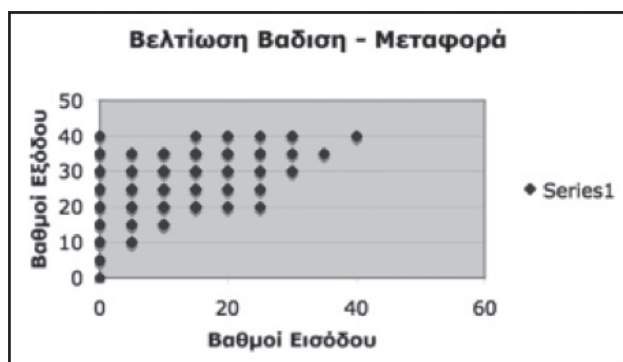
Methods Three hundred and sixty-two persons with stroke admitted in our department during the last ten years took part in the study. Measures for outcome was the Barthel Index (BI). Scores were broken down into ability categories: 40 for walking-transfer-stair climbing and 40 for self-care. Data were statistically analyzed with the regression analysis and the t-test.

Results: Ninety patients didn't completed the rehabilitation programme due to various reasons. The remained 271 had an average BI score 7.76 for locomotion and transfer abilities in admission and an average BI score 24.8 in discharge. They also had an average BI score 7.3 for self-care abilities in admission and an average BI score 18.9 in discharge. Comparing the averages, we found that the patients were admitted with equal scores in self-care abilities and in locomotion-transfer, and they were discharge with better score in and locomotion transfer

Conclusion: While the stroke patients were admitted with equal scores in the self-care and in locomotion-transfer abilities they were improved mainly in locomotion-transfers. The main reason for such a problem is the low number of occupation therapists comparable with the high number of the physical therapists in our rehabilitation department.

Εισαγωγή

Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) προκαλεί βλάβη κινητική η/και αισθητική η/και νοητική ή/και ψυχολογική σε διαφορετικό βαθμό που εμποδίζει τον ασθενή να κινηθεί και να αυτοεξυπηρετηθεί¹. Μελέτες αναζητούν τους παράγοντες που επηρεάζουν την λειτουργική έκβαση του ημιπληγικού σαν σύνολο αλλά και των επιμέρους δραστηριοτήτων². Η μέτρηση της έκβασης της αποκατάστασης γίνεται με τον δείκτη λειτουργικότητας Barthel ο οποίος υποδιαιρείται σε δέκα διαφορετικές δραστηριότητες. Ο σκοπός της εργοθεραπείας είναι η μεγιστοποίηση του βαθμού ανεξαρτησίας στις καθημερινές δραστηριότητες ενώ της φυσικοθεραπείας αφορά τις δραστηριότητες βάδισης και μεταφοράς. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να συγκρίνει την λειτουργική βελτίωση ενός ημιπληγικού στην βάδιση και την μεταφορά με τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής.



Πίνακας 1: Βελτίωση λειτουργικότητας στην μετακίνηση

Μέθοδος

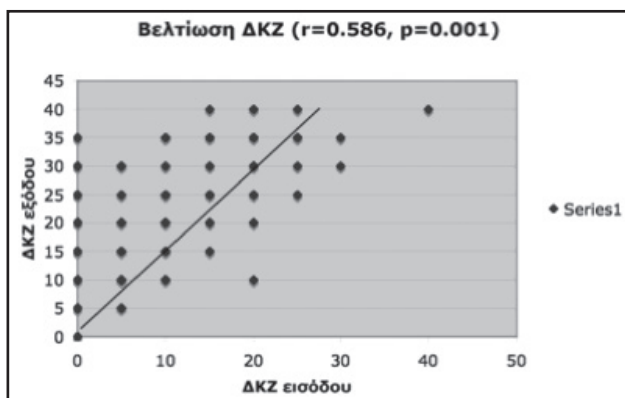
Η μελέτη είναι αναδρομική. Τα στοιχεία αντλήθηκαν από τους φακέλους 362 ημιπληγικών ασθενών που νοσηλεύθηκαν συνεχόμενα στο τμήμα μας τα τελευταία 10 χρόνια. Η μέτρηση λειτουργικότητας και βελτίωσης έγινε με την 100βάθμια κλίμακα Barthel. Η κλίμακα Barthel θεωρείται ότι διαθέτει αξιοπιστία και εγκυρότητα^{3,4}. Η μέγιστη βαθμολογία για βάδιση-μεταφορά ήταν 40 βαθμοί και ίδιοι βαθμοί ήταν για τις δραστηριότητες καθημερινής ζωής. Οι δραστηριότητες της βάδισης μεταφοράς ήταν: μεταφορά από καρέκλα στο κρεβάτι και πίσω, μετακίνηση σε ένα επίπεδο, άνοδος και κάθοδος σκάλας. Οι δραστηριότητες καθημερινής ζωής είναι: φαγητό, μπάνιο, προσωπική υγιεινή, ντύσιμο και χρήση τουαλέτας. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τον συντελεστή εξάρτησης και με το t-test.

Αποτελέσματα

Οι 91 ασθενείς δεν ακολούθησαν πρόγραμμα αποκατάστασης για διάφορους λόγους. Οι υπόλοιποι 271 είχαν μέσο όρο ηλικίας 63.8 ± 11.8 , ήταν 167 (61.2%) άνδρες και 104 (38.8%) γυναίκες. Με δεξιά ημιπληγία 105 (38.7%) και με αριστερή 166 (61.3%). Με ισχαιμικό επεισόδιο ή έμφρακτο 203 (74.9%) και με αιμορραγικό επεισόδιο 68 (25.1%).

Για την βάδιση και μεταφορά οι ημιπληγικοί εισήλθαν στο κέντρο αποκατάστασης με βαθμό στον δείκτη Barthel 7.76 (sd 9.02) και εξήλθαν με βαθμό 24.8 (sd 8.9) δείχνοντας σημαντική βελτίωση ($r = 0.521$, $p = 0.001$) (Πίν. 1)

Για τις δραστηριότητες καθημερινής ζωής οι ίδιοι ημιπληγικοί εισήλθαν με βαθμό στον δείκτη Barthel 7.3 (sd 7.3)



Πίνακας 2: Βελτίωση λειτουργικότητας στην δραστηριότητες καθημερινής ζωής

και εξήλθαν με βαθμό 18.9 (sd 9.2) δείχνοντας και εδώ σημαντική βελτίωση ($r=0.586$, $p=0.001$). (Πίν.2) Συγκρίνοντας τους μέσους όρους βρήκαμε ότι οι ασθενείς εισήλθαν με τον ίδιο βαθμό στην βάδιση – μεταφορά και στις δραστηριότητες καθημερινής ζωής ($p=0.03$), ενώ εξήλθαν με καλύτερο βαθμό στην βάδιση – μεταφορά ($p=0.0001$) (Πίν. 3)

Συζήτηση

Αυτή η μελέτη είναι από τις πρώτες σε σειρά που γίνεται για να ερευνήσει παράγοντες που επηρεάζουν την αποκατάσταση ημιπληγικών μετά από Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο. Είναι πολύ σημαντικό στην Ιατρική Αποκατάσταση να καθοριστεί το επίπεδο λειτουργικότητας των ατόμων με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο με όλο μεγαλύτερη ακρίβεια γίνεται. Εξίσου σημαντικό είναι να καθοριστούν και οι επιμέρους, οι ξεχωριστές αναπηρίες όπως αν τρώει μόνος του, αν βουρτσίζει την πλάτη του

ή αν μπορεί να σηκωθεί από την καρέκλα. Με την γνώση αυτή θα δοθεί μεγαλύτερη έμφαση στη θεραπεία των επιμέρους αναπηριών με σκοπό να αυξηθεί το λειτουργικό επίπεδο και έτσι να γίνει και καλύτερη πρόγνωση για το επίπεδο ανεξαρτησίας μετά από ΑΕΕ. Η λειτουργικότητα κατά την είσοδο σε κέντρο αποκατάστασης θεωρείται ένας σημαντικός προγνωστικός δείκτης που θα βοηθήσει την βελτίωση των επιπέδων λειτουργικότητας και όπως φαίνεται από τα συμπεράσματά μας ο ημιπληγικός κερδίζει σε όλες τις επιμέρους λειτουργίες του. Το ζητούμενο είναι να απαντηθεί το ερώτημα γιατί καταφέρνει να μετακινείται αρκετά ανεξάρτητος, αλλά δεν καταφέρνει να αυτοεξυπηρετείται με τον ίδιο βαθμό.

Συμπεράσματα

Οι ημιπληγικοί ασθενείς εισέρχονται σε ένα πρόγραμμα αποκατάστασης με την ίδια βαθμολογία στις δραστηριότητες καθημερινής ζωής και στην βάδιση – μεταφορά. Δείχνουν μεγαλύτερη βελτίωση στην βάδιση – μεταφορά απ' ότι στην βελτίωση στις δραστηριότητες καθημερινής ζωής. Η κύρια αιτία γι' αυτό είναι ο πολύ χαμηλός αριθμός των εργοθεραπευτών σε σχέση με τους φυσιοθεραπευτές στο τμήμα αποκατάστασης

Βιβλιογραφία

1. International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001
- Welmer AK, von Arbin M, Murray V, Holmqvist LW, Sommerfeld DK. Determinants of mobility and self-care in older people with stroke: importance of somatosensory and perceptual functions. *Phys Ther*. 2007;87(12):1633-41.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-65
- Collin C, Wade DT, Davies S, Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud*. 1988;10:61-63

Δραστηριότητες	μ.ο.	p
Βάδιση – Μεταφορά Εισόδου	7.7±9	0.03
ΔΚΖ Εισόδου	7.03±7.3	
Βάδιση – Μεταφορά Εξόδου	24.8±8.9	0.0001
ΔΚΖ Εξόδου	18.9±9.2	

Πίνακας 3: Σύγκριση μέσων όρων στις δύο υπό έλεγχο λειτουργίες.

Πρωτοπαθής ανεπάρκεια φλοιού επινεφριδίων ή νόσος Addison

Φίλιππος-Γεώργιος Ράμφος, Αικατερίνη Μαραγκού, Θεοδώρα Β. Λούφα
Β' Παθολογική Κλινική & Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

Primary adrenal insufficiency or Addison's disease

F-G. Ramfos, A. Maragkou, Th.V. Loufa

2st Dept of Internal Medicine & Outpatient Clinic of "Asklepieion Voula's" General Hospital

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση
Αλληλογραφία: Φίλιππος-Γεώργιος Ράμφος
Ιπποκράτους-1 Γλυφάδα ΤΚ.16674
Email:ramfosfi@gmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πρωτοπαθής ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων (Primary Adrenal Insufficiency PAI) ή νόσος του Addison (Addison's Disease-AD) αποτελεί μια σχετικά σπάνια πάθηση που χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή παραγωγή φλοιοεπινεφριδιακών στεροειδών ορμονών, ήτοι γλυκοκορτικοειδών, αλατοκορτικοειδών και ανδρογόνων. Η AD εμφανίζεται κυρίως μεταξύ 2ης και 4ης δεκαετίας της ζωής και πλήττει συχνότερα το γυναικείο φύλο. Η αυτοάνοση φλεγμονή και καταστροφή του αδένος αποτελεί την πιο συχνή αιτία της νόσου στις ανεπτυγμένες χώρες και μπορεί να υφίσταται ως μεμονωμένη κλινική οντότητα ή ως μέρος αυτοάνοσων πολυενδοκρινικών συνδρόμων. Στα παιδιά η αιτιολογία της νόσου συνθέστερα περιλαμβάνει διάφορα γενετικά σύνδρομα. Η δοκιμασία διέγερσης με κορτικοτροπίνη (ACTH) ή ανάλογα (Synacthen test) αποτελεί το κύριο εργαλείο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της AD και υπερτερεί σαφώς σε σχέση με άλλα διαγνωστικά τεστ. Εντούτοις, λόγω των μη ειδικών συμπτωμάτων της νόσου, αλλά και της χαμηλής κλινικής της υποψίας εξαιτίας του χαμηλού επιπολασμού της, η διάγνωση της μπορεί να καθυστερήσει ή και να διαφύγει μέχρις

ότου μια άλλη ασθένεια ή μια κατάσταση stress πυροδοτήσουν μια σοβαρή αιμοδυναμική κατάρρευση, γνωστή ως οξεία αδρενεργική κρίση. Η θεραπεία της AD περιλαμβάνει τη δια βίου υποκατάσταση των ανεπαρκών ορμονών σε συνδυασμό με τη διόρθωση των συνυπάρχουσων αιμοδυναμικών και ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Σημαντικές τροποποιήσεις σε ό,τι αφορά τη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών, θα πρέπει να γίνονται κατά την παιδική και εφηβική ηλικία, αλλά και σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης. Οι σύγχρονες θεραπείες της AD επιτρέπουν μια ικανοποιητική ποιότητα ζωής στους ασθενείς, ενώ νεότερα δεδομένα και μελέτες ενδέχεται να συμβάλλουν στην περαιτέρω κατανόηση και στην εξατομικευμένη διαχείρισή της προς όφελος του ασθενούς. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να παρέχει μια συνοπτική εικόνα των νεότερων δεδομένων σχετικά με την αιτιολογία, τη διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου Addison.

Λέξεις κλειδιά: Νόσος Addison, γυναικείο φύλο, 21-OH-αυτοαντισώματα, Synacthen τεστ, αδρενεργική κρίση, ορμονική υποκατάσταση

ABSTRACT

Primary Adrenal Insufficiency or Addison disease (PAI) is a rare condition characterized by insufficient production of adrenocortical steroid hormones, i.e. glucocorticoids, mineralocorticoids and androgens. AD appears mainly between 2nd and 4th decade of life and primarily afflicts females. The immune-mediated adrenocortical inflammation and destruction is the main cause of the disease in developed countries and can manifest itself alone or as a part of other polyglandular autoimmune syndromes. During childhood, the disease is most frequently attributable to genetic syndromes. ACTH/ Synacthen stimulation test is the main tool for confirming AD's diagnosis and outperforms all the other diagnostic tests. However, because of AD's non specific symptoms and because of its low prevalence and clinical suspicion by the health professionals, the diagnosis can be delayed

or even missed until an other comorbidity or stress condition leads to a serious complication called acute adrenal crisis. AD's treatment includes the substitution of the insufficient hormones as well as the management of the coexisting hemodynamic and electrolyte disturbances. Treatment alterations must be made during childhood and adolescence as well as during pregnancy. Current treatments of AD provide patients a satisfactory quality of life and further studies could eventually contribute to a better understanding of Addison disease and to personalized treatment approaches. The purpose of this review is to provide an overview of the latest data on the etiology, diagnosis and treatment of Addison's disease.

Key words: Addison's disease; female genre; 21-OH-autoantibodies; Synacthen test; adrenal crisis; hormonal substitution.

Εισαγωγή

Η παθολογία της νόσου Addison έχει αποτελέσει αντικείμενο πολυετών ερευνών. Τα τελευταία χρόνια έχει προταθεί η αυτοανοσία ως κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός, σε συνδυασμό με ποικίλες ιογενείς λοιμώξεις που συμμετέχουν σε αυτόν¹. Η κλινική εμφάνιση της AD μπορεί να μιμηθεί αυτή πληθώρας άλλων νόσων. Επί παρουσίας μη ειδικών συμπτωμάτων, όπως η ανορεξία, η καταβολή, η απώλεια βάρους, σε συνδυασμό με εργαστηριακά ευρήματα όπως η υπονατρίαση την υπερκαλιαιμία η διάγνωση της νόσου Addison θα πρέπει να τίθεται κατά νου². Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι χωρίς θεραπεία η νόσος μπορεί να αποβεί θανάσιμη, ενώ πριν τη διαθεσιμότητα των σύγχρονων θεραπειών οι ασθενείς κατέληγαν μέσα σε ένα διάστημα 2 ετών μετά τη διάγνωση. Αντιθέτως, μια σταθερή και καλά ελεγχόμενη νόσος Addison συνοδεύεται από σημαντικότερη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας συγκρίσιμες με αυτές του υγιούς πληθυσμού³.

Παθοφυσιολογία

Η νόσος Addison (AD) χαρακτηρίζεται από την αδυναμία του επινεφριδιακού φλοιού να παράγει επαρκείς ποσότητες γλυκοκορτικοειδών και αλατοκορτικοειδών, εξ' αιτίας προοδευτικής καταστροφής του, κατά κύριο λόγο διαμέσου μηχανισμών αυτοανοσίας. Είναι γενικής αποδεκτό, πως προκειμένου να αναπτυχθεί η αυτοανοσία είναι απαραίτητη η ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης σε συνδυασμό με την εμφάνιση ενός εκλυτικού γεγονότος-παράγοντα που θα επιταχύνει την εμφάνιση της νόσου⁴. Τοπικές λοιμώξεις και δη ιογενείς λοιμώξεις έχει φανεί πως αποτελούν συχνούς εκλυτικούς παράγοντες. Κατά την εμφάνιση τους, τα παρεγχυματικά κύτταρα

εκτίθενται σε ποικίλα μικροβιακά προϊόντα και κυττοκίνες που αποσταθεροποιούν την κατάσταση ισορροπίας στην οποία αυτά βρίσκονται με το ανοσοποιητικό σύστημα¹. Συγκεκριμένοι ιοί, όπως ο HSV-1, ο κυτταρομεγαλοϊός, καθώς και είδη αδενοϊών παρουσιάζουν τροπισμό για τα φλοιοεπινεφριδιακά κύτταρα. Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει προταθεί σύνδεση μεταξύ ερπητικής λοίμωξης και φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας, ωστόσο η ακριβής αιτιολογία σε αυτές τις περιπτώσεις παραμένει αμφίβολη⁵. Τα αντισώματα κατά τις 21-υδροξυλάσης αποτελούν εξαιρετικούς δείκτες της επινεφριδιακής αυτοανοσίας και παρατηρούνται στην πλειοψηφία των ατόμων που πάσχουν από AD. Η κλινική έναρξη της νόσου συνήθως πραγματοποιείται μέσα στα πρώτα 10-11 έτη μετά την αρχική ανίχνευση των αντισωμάτων και σχεδόν ποτέ μετά από αυτό το διάστημα. Παρόλη την υψηλή συσχέτιση των 21-OH αυτοαντισωμάτων με την AD, η νόσος αναπτύσσεται σε ένα μόνο ποσοστό των αρχικά θετικών για τα εν λόγω αντισώματα ατόμων. Επιπλέον φαίνεται πως αυτά δε συμμετέχουν άμεσα στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της AD in vivo. Η φλοιϊκή καταστροφή φαίνεται πως επάγεται περισσότερο από τη διείσδυση CD8+ T-λεμφοκυττάρων, παρά από τη διαμεσολάβηση αυτοαντισωμάτων αυτών καθ'εαυτών. Έχει ακόμη φανεί πως οι ασθενείς με AD παρουσιάζουν διαταραχή της καταλυτικής λειτουργίας των CD4+ και των CD25+ ρυθμιστικών T κυττάρων⁶, καθώς και των NK κυττάρων και της ικανότητάς τους να εντοπίζουν και να εξουδετερώνουν κύτταρα προσβεβλημένα από ιούς^{7,8}.

Κλινική εικόνα-εργαστηριακά ευρήματα

Τα κλινικά συμπτώματα είναι δευτερεύοντα της ανεπάρκειας των επινεφριδιακών ορμονών και μπορεί να ποικίλουν αναλόγως με το αν η νόσος είναι οξεία ή χρόνια.

Παρά τη συνεχή απώλεια φλοιοεπινεφριδιακών κυττάρων, η AD μπορεί να παραμείνει υποκλινική για μεγάλο χρονικό διάστημα προτού εμφανιστεί η συμπτωματολογία της. Στην πραγματικότητα αυτή μπορεί να μην εκδηλωθεί μέχρι να καταστραφεί έως και το 90% των κυττάρων του αδένου⁹. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν διάφορα μη ειδικά συμπτώματα, όπως καταβολή, ναυτία, εμέτους, κοιλιακά άλγη, ζάλη, ανορεξία, απώλεια βάρους, καταθλιπτική συνδρομή, ελαττωμένη libido, αλλά και ειδικά της νόσου συμπτώματα, όπως η έντονη επιθυμία για βρώση άλατος και η υπερμελάγχρωση του δέρματος και των βλεννογόνων^{5,10,11}. Η τελευταία οφείλεται στη διέγερση δερματικών υποδοχέων μελανοκορτίνης, λόγω υπερπαραγωγής των εν λόγω ορμονών από το κοινό πρόδρομο με την ACTH γονίδιο της προ-οπιόμελανοκορτίνης(POMC), στα πλαίσια της μειωμένης αρνητικής παλίνδρομου ρύθμισης του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα στην AD^{12,13}.

Στα παιδιά παρουσιάζονται τυπικά διαταραχές στην ανάπτυξη, ενώ συχνές εκδηλώσεις είναι οι σπασμοί στα πλαίσια επεισοδίων υπογλυκαιμίας με κίνδυνο σοβαρές νευρολογικές επιπτώσεις, αλλά και η ανεξήγητη υπογλυκαιμία κατά τη φυσική άσκηση. Επαναλαμβανόμενα υπογλυκαιμικά επεισόδια μπορεί να είναι ένδειξη AD σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 υπό αγωγή με ινσουλίνη⁶. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν την ορθοστατική υπόταση και την ταχυκαρδία, λόγω ελλείμματος δραστικού όγκου και μείωσης του αγγειακού τόνου, στα πλαίσια της ανεπάρκειας αλδοστερόνης και της μειωμένης επίδρασης των κατεχολαμινών στα αγγεία, αντίστοιχα².

Η μη διαγνωθείσα AD ενδέχεται να εμφανιστεί κλινικά για πρώτη φορά με τη μορφή οξείας φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας ή οξείας αδρενεργικής κρίσης. Σε αυτήν, ο ασθενής εμφανίζεται με συμπτώματα υποογκαιμικής καταπληξίας (υπόταση, ταχυκαρδία, έκπτωση επιπέδου συνείδησης έως και κώμα), ενώ κομβικής σημασίας είναι και η άμεση εξέταση των υπόλοιπων συστημάτων για πιθανές εκλυτικές αιτίες της κρίσης. Ανάμεσα σε αυτές περιλαμβάνονται η σήψη, οι αλλεργικές αντιδράσεις, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, οι λοιμώξεις του γαστρεντερικού, οι χειρουργικές επεμβάσεις, το συγκινησιακό stress, καθώς και η μη τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής ασθενών με AD επί εμφάνισης οξέων συμβαμάτων (π.χ. έμετοι)^{14,15}.

Σε ό,τι αφορά τα εργαστηριακά ευρήματα της AD, συχνότερο είναι αυτό της υποογκαιμικής υπονατρίαιμίας που απαντάται σε ποσοστό 70-80% και αποδίδεται σε απώλεια άλατος λόγω της ανεπάρκειας αλδοστερόνης σε συνδυασμό με αιμοαραίωση εξαιτίας υπερέκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης. Ακολουθούν η υπερκαλιαιμία, η ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία, η λεμφοκυττάρωση, η ηωσινοφιλία, η υπερασβεστιαιμία, ενώ κοινό εύρημα είναι και η λειτουργική οξεία νεφρική ανεπάρκεια στα πλαίσια της μείωσης του δραστικού όγκου αίματος, με τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές που αυτή συνοδεύεται⁹.

Αίτια

Η AD έχει ποικίλα αίτια η συχνότητα των οποίων παρουσιάζει τροποποιήσεις σχετιζόμενες με χρονολογικούς αλλά και τοπογραφικούς παράγοντες. Έτσι, κατά το παρελθόν και δη περί τη δεκαετία του 1930, η φυματίωση(TB) αποτελούσε το κύριο αίτιο της νόσου, όπως συμβαίνει και στις μέρες μας σε αναπτυσσόμενες χώρες στις οποίες η TB παραμένει ενδημική¹⁶. Αντιθέτως, στις ανεπτυγμένες χώρες η αυτοανοσία αποτελεί με συντριπτική διαφορά το συχνότερο υπεύθυνο παράγοντα για τις περιπτώσεις AD^{10,11}.

1) Αυτοανοσία

Οι αυτοάνοσες περιπτώσεις της νόσου Addison ενδέχεται να εμφανιστούν είτε μεμονωμένες είτε σε συνδυασμό με άλλες αυτοάνοσες παθήσεις. Η αυτοάνοση θυρεοειδική νόσος(AITD) αποτελεί την πλέον συχνή συνοσηρότητα, ακολουθούμενη από παθήσεις όπως ο τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης(T1D), η χρόνια ατροφική γαστρίτιδα και η λεύκη⁷. Ο συνδυασμός τουλάχιστον 2 εκ των AAD, AITD και T1D ορίζεται ως αυτοάνοση πολυενδοεκρινόπθεια τύπου 2(APS-2)¹⁷. Από την άλλη, η συνύπαρξη AD με χρόνια βλεννώδη καντιντίαση και υποπαραθυρεοειδισμό, ορίζει το μονογονιδιακό σύνδρομο APS-1. Τα 2 σύνδρομα μοιράζονται διάφορα κοινά σημεία όπως είναι η παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι της 21-ΟΗ υδροξυλάσης¹¹ και η αυτοάνοση διήθηση των επινεφριδίων (όταν η AD μετέχει στο σύνδρομο), ενώ διαφέρουν στο ότι, σε αντίθεση με το APS-1, το APS-2 αποτελεί πολυγονιδιακό σύνδρομο⁵.

2) Λοιμώδεις παράγοντες

Πέραν της φυματίωσης, υπεύθυνοι για περιπτώσεις AD είναι μικροβιακοί παράγοντες, όπως ο μηνιγγιτιδόκοκκος, η ψευδομονάδα, ο αιμόφιλος και ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, μύκητες με συχνότερους την *Pneumocystis carinii*, το *Histoplasma capsulatum* και τον *Cryptococcus neoformans*, παράσιτα όπως το τοξόπασμα, αλλά και ιογενείς παράγοντες, όπως ο HIV, ο CMV και ο HSV-1,2⁶. Οι βακτηριακές λοιμώξεις και ιδίως αυτή από *Neisseria meningitidis*, όταν συνοδεύονται από σηψαιμία δύναται να οδηγήσουν στην εμφάνιση του σπάνιου συνδρόμου Waterhouse-Friderichsen που χαρακτηρίζεται από αμφοτερόπλευρη επινεφριδιακή αιμορραγία επαγόμενη από τις κυκλοφορούσες ενδοτοξίνες. Η εμφάνιση του είναι οξεία με πυρετό, ναυτία, μυαλγίες, αρθραλγίες και ερυθρελάτες εξάνθημα που προσδευτικά εξελίσσεται σε εκχύμωση και πορφύρα με συνήθως βαριά πρόγνωση^{18,19,20}.

3) Γενετικοί παράγοντες

Σε ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό ασθενών, οι γενετικές μορφές της AD διαγιγνώσκονται κατά τη νεογνική και παιδική ηλικία. Το κύριο γενετικό αίτιο της AD είναι η συγγενής επινεφριδιακή υπερπλασία(CAH), μια ομάδα διαταραχών κληρονομούμενων με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο, που προκαλούνται λόγω έλλειψης της

21-υδροξυλάσης (90%) και σπανιότερα άλλων ενζύμων που εμπλέκονται στη βιοσύνθεση της κορτιζόλης²¹. Αυτή εκδηλώνεται συνηθέστερα, πέραν των κλασσικών συμπτωμάτων της επινεφριδιακής ανεπάρκειας, με ανωμαλίες των έξω γεννητικών οργάνων στα κορίτσια, λόγω της υπερέκκρισης επινεφριδιακών ανδρογόνων και με υπεμελάγχρωση των έξω γεννητικών οργάνων στα αγόρια. Η έγκαιρη διάγνωση κατά τη νεογνική ηλικία είναι ζωτικής σημασίας, καθώς η αφυδάτωση και οι συνοδές ηλεκτρολυτικές διαταραχές μπορούν δυνητικά να αποβούν μοιραίες κατά τον πρώτο μήνα της ζωής². Λιγότερο συχνή κλινική οντότητα αποτελεί η ανεπάρκεια της συνθετάσης της αλδοστερόνης, που εμφανίζεται στη νεογνική ηλικία ως μεμονωμένη έλλειψη αλατοκορτικοειδών και εκφράζεται με θορυβώδη κλινική εικόνα που αφορά νόσο απώλειας άλατος, επεισόδια εμέτων και καθυστέρηση της ανάπτυξης²². Άλλα σπανιότερα γενετικά αίτια της νόσου Addison σχετίζονται με καταστάσεις επινεφριδιακής υποπλασίας ή δυσγενεσίας ή τέλος με προοδευτική βλάβη των επινεφριδίων, όπως η αδρενολευκοδυστροφία, της οποίας η διάγνωση, σε αντίθεση με τις λοιπές γενετικές οντότητες, συχνά συμβαίνει στην ενήλικη ζωή και η οποία συνοδεύεται από σημαντικά νευρολογικά συμπτώματα^{6,23}.

Σε ό,τι αφορά στη γενετική προδιάθεση για εμφάνιση AD, έχει αποκαλυφθεί συσχέτιση με συγκεκριμένα HLA-II αλληλία, όπως οι HLA-DR3/DQ2 και HLA-DR4/DQ8 απλότυποι²⁴. Συγκεκριμένα, οι 2 αυτοί απλότυποι σε ετερόζυγο συνδυασμό συνδέονται με σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου⁷, ενώ αξιολογώντας το γεγονός ότι η κληρονομικότητα της AD παρουσιάζει ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά, κάτι το οποίο υποδεικνύει την ισχυρή γενετική βάση της νόσου²⁵.

4) Νεοπλασματικά

Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται πρωτοπαθείς κακοήθειες που εμφανίζονται αμφοτερόπλευρα στα επινεφρίδια, όπως για παράδειγμα τα non-Hodgkin λεμφώματα, καθώς και αμφοτερόπλευρες δευτεροπαθείς κακοήθειες εντοπίσεις, συνήθως από πρωτοπαθείς όγκους συμπαγών οργάνων (πνεύμονα, μαστού, παχέος εντέρου, νεφρού) ή σε περιπτώσεις λεμφωμάτων. Η AD ως αποτέλεσμα γενικευμένης καρκινωμάτωσης συνήθως υποδιαγιγνώσκεται εξαιτίας του μικρού προσδόκιμου ζωής των ασθενών αυτών²⁶.

5) Χειρουργικά

Η νόσος Addison ως αποτέλεσμα χειρουργικών επεμβάσεων παρουσιάζεται σε περιπτώσεις αμφοτερόπλευρης επινεφριδεκτομής στα πλαίσια συνδρόμου Cushing, φαιοχρωμοκυττώματος καθώς και πρωτοπαθούς μακροζώδους επινεφριδιακής υπερπλασίας²⁶.

6) Φάρμακα

Στα φαρμακολογικά αίτια περιλαμβάνονται ουσίες που αναστέλλουν την επινεφριδιακή στεροειδογένεση, όπως η κετοконаζόλη, η μιτοτάνη, η μετυραπόνη και η ετομι-

δάτη²⁷, αντικαρκινικά φάρμακα (ιματινίμπη, σουνιτινίμπη, ιβολουμάμπη και άλλα όπως η ριφαμπικίνη²⁸.

7) Λοιπά

Σε άλλα σπανιότερα αίτια εντάσσονται διηθητικές νόσοι, όπως η αμυλοείδωση, σαρκοείδωση και η ιστιοκύτωση καθώς επίσης και νόσοι συνδετικού ιστού, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και η συστηματική πολυαρθρίτιδα⁶.

Επιδημιολογία

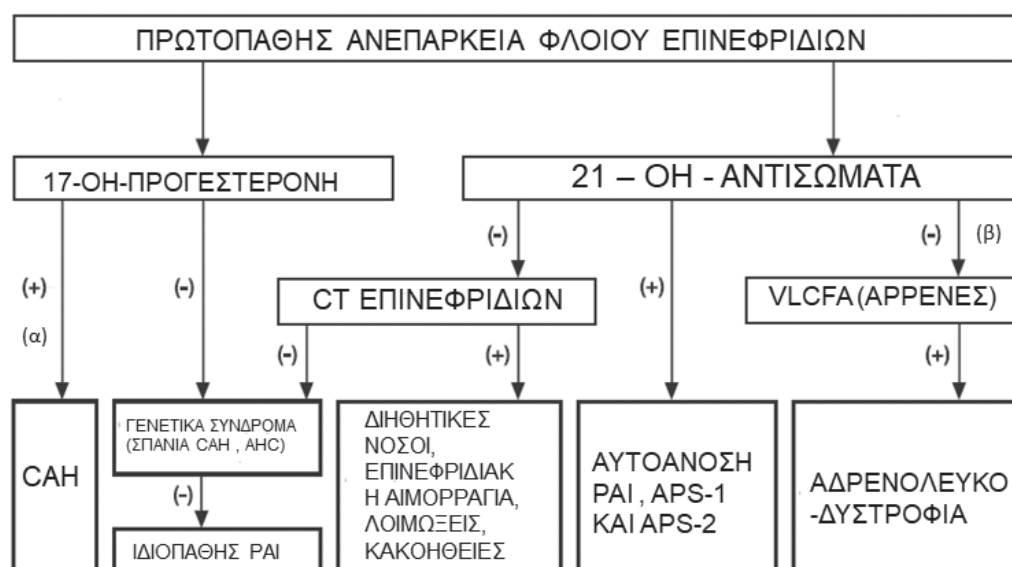
Σύμφωνα με διάφορες μελέτες, η AD έχει επιπολασμό 82-144 ανά εκατομμύριο πληθυσμού και επίπτωση μεταξύ 4,7 – 6,2 ανά εκατομμύριο μεταξύ ατόμων της Καυκάσιας φυλής^{29,30}. Η νόσος παρουσιάζεται κυρίως μεταξύ 2^{ης} και 4^{ης} δεκαετίας της ζωής και προσβάλλει τις γυναίκες συχνότερα από τους άνδρες⁵. Η συχνότερη αιτία στους ενηλίκους είναι η αυτοάνοση, με εξαίρεση τις χώρες στις οποίες η φυματίωση παραμένει ενδημική^{29,30}. Ο λόγος για τον οποίο παρατηρείται αύξηση της επίπτωσης της αυτοάνοσης PAI στην Ευρώπη τις τελευταίες δεκαετίες παραμένει άγνωστη, ωστόσο πιθανώς αυτή να οφείλεται στη σημαντική βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων σε συνδυασμό με την βελτιωμένη κατανόηση του τρόπου εμφάνισης και της κλινικής συμπτωματολογίας της νόσου. Πέραν της αυτοάνοσης PAI, σημαντική αύξηση έχει παρατηρηθεί και σε άλλες αυτοάνοσες παθήσεις, όπως ο τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης και η κοιλιοκάκη, γεγονός που υποδεικνύει πως ενδεχομένως σε αυτή να συμβάλλουν και διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες. Σε ό,τι αφορά τον υπόλοιπο κόσμο, υπάρχουν περιορισμένα επιδημιολογικά δεδομένα, με τον χαμηλότερο επιπολασμό της νόσου να παρατηρείται στην Ιαπωνία με κατά προσέγγιση 5 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο³¹. Οι διαφορές αυτές από χώρα σε χώρα σχετίζονται με γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, με τη δυνατότητα πρόσβασης σε διαγνωστικές μεθόδους, καθώς και με την αδυναμία δημιουργίας σε πολλές περιοχές αξιόπιστων βάσεων δεδομένων των νοσούντων³².

Διάγνωση

Λόγω της σπανιότητας της AD και των μη ειδικών συμπτωμάτων στα αρχικά της στάδια, η διάγνωση της νόσου συχνά καθυστερεί³³. Μετρήσεις των πρωϊνών τιμών ACTH, ρενίνης, κορτιζόλης και αλδοστερόνης πλάσματος απαιτούνται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της AD. Αύξηση της ACTH μεγαλύτερη από το διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής σε συνδυασμό με μειωμένα επίπεδα κορτιζόλης κάτω από 5 μg/dL καθιστούν τη διάγνωση της AD πολύ πιθανή³⁴. Επιπρόσθετα της επιβεβαίωσης της γλυκοκορτικοειδικής ανεπάρκειας, προτείνεται και η αναζήτηση πιθανής συνυπάρχουσας αλατοκορτικοειδικής ανεπάρκειας. Αυτή εκδηλώνεται ως αυξημένη τιμή ρενίνης πλάσματος σε συνδυασμό με φυσιολογικά ή μειωμένα επίπεδα αλδοστερόνης και ερ-

γαστρηιακά με υπονατριαιμία και υπερκαλιαιμία^{33,35}. Η δοκιμασία διέγερσης με κορτικοτροπίνη ή Synacthen τεστ ή τεστ κορτικοτροπίνης αποτελεί το gold standard για την οριστική διάγνωση της AD σε περιπτώσεις ύπαρξης σχετικών συμπτωμάτων ή/και σημείων και εφόσον η κλινική κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει, ενώ φαίνεται πως υπερτερεί συγκριτικά με άλλα test που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη^{6,33}. Σε αυτό πραγματοποιείται ενδοφλέβια ή εναλλακτικά ενδομυϊκή έγχυση 250 μg τετρακοσακτίδης (125 μg σε παιδιά κάτω των 2 ετών), που αποτελεί ένα συνθετικό ανάλογο της ACTH, και μετρίεται η κορτιζόλη πλάσματος πριν, καθώς και 30 και 60 λεπτά μετά την ένεση. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται επί μέγιστης μετρήσιμης τιμής κορτιζόλης μικρότερης των 18 μg/dL. Σε αντίθεση με το «υψηλής δόσης» τεστ κορτικοτροπίνης, το αντίστοιχο «χαμηλής δόσης» χρησιμοποιεί 1 μg τετρακοσακτίδης και παρουσιάζει διαφορές σε ευαισθησία και ειδικότητα. Το Synacthen τεστ παρ'όλη την αξιοπιστία του στην οριστικοποίηση ή στον αποκλεισμό της AD, επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες, όπως είναι τα επίπεδα της δεσμευτικής σφαιρίνης της κορτιζόλης CBG στο πλάσμα, καθώς και η σύγχρονη θεραπευτική χορήγηση συνθετικών γλυκοκορτικοειδών³³. Τα επίπεδα της CBG επηρεάζονται σε περιπτώσεις κύησης, λήψης αντισυλληπτικών δισκίων και επί συνυπάρχουσας νόσου³⁶. Από τη στιγμή που η διάγνωση της AD επιβεβαιωθεί,

περαιτέρω κλινικοεργαστηριακός έλεγχος πρέπει να διενεργηθεί στην κατεύθυνση του καθορισμού της αιτιολογίας της νόσου. Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 6 μηνών προτείνεται η μέτρηση των αυτοαντισωμάτων έναντι της 21-OH υδροξυλάσης για την επιβεβαίωση της αυτοάνοσης AD³⁵. Αυτά είναι συχνά ανιχνεύσιμα πριν την κλινική εμφάνιση της νόσου³⁷ και μέχρι και στο 95% των ασθενών κατά τη στιγμή της διάγνωσης³⁸. Λόγω μάλιστα παρουσίας τους σε λιγότερο του 0,5% του υγιούς γενικού πληθυσμού, οι δείκτες αυτοί παρέχουν υψηλή ειδικότητα στη διάγνωση της αυτοάνοσης AD⁵. Σε περιοχές όπου η φυματίωση (TB) είναι ενδημική, screening για TB είναι σημαντικό να διενεργείται. Από την άλλη σε ασθενείς αρνητικούς για 21-OH αυτοαντισώματα κρίνεται απαραίτητος ο απεικονιστικός έλεγχος για την ταυτοποίηση του ακριβούς αιτίου της νόσου³⁵. Σε νέους άρρενες και ιδιαίτερα σε αγόρια μικρότερα των 15 ετών θα πρέπει να γίνεται αποκλεισμός της αδρενολευκοδυστροφίας, μέσω μέτρησης των επιπέδων των λιπαρών οξέων πολύ μακράς αλύσου, ακόμα και επί απουσίας νευρολογικών συμπτωμάτων^{39,40}. Τέλος σε βρέφη με κλινικές ενδείξεις περίσσειας ανδρογόνων, είναι σημαντικός ο έλεγχος για συγγενή επινεφριδιακή υπερπλασία (CAH) μέσω προσδιορισμού στο αίμα της τιμής της 17-υδροξυπρογεστερόνης⁴¹. Παρακάτω επισυνάπτεται ένας προτεινόμενος διαγνωστικός αλγόριθμος για την AD (εικ. 1).



Εικόνα 1: Αλγόριθμος για τη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με PAI. APS- 1,2 : αυτοάνοσα πολυενδοκρινικά σύνδρομα, PAI: πρωτοπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια, VLCFA: πολύ μακράς αλύσου λιπαρά οξέα, AHC: συγγενής επινεφριδιακή υποπλασία, CAH: συγγενής επινεφριδιακή υπερπλασία. (α) Επίπεδα 17-OH-προγεστερόνης > 1000 ng/dL είναι διαγνωστικά για 21-OH ανεπάρκεια. (β) VLCFA θα πρέπει να μετρώνται σε αγόρια προεφηβικής ηλικίας. Ανακτηθείσα από [E.S. Husebye, et al; Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. J Intern Med 2014; 275:104-115(18), with permission John Wiley&Sons, Inc.]

Θεραπεία

Το φάρμακο εκλογής για την γλυκοκορτικοειδική ανεπάρκεια είναι η υδροκορτιζόνη. Στους ενήλικες η συνήθης δόση είναι 15-25 mg/dL από του στόματος σε 2 ή 3 δόσεις με τη μεγαλύτερη δόση το πρωί κατά την αφύπνιση, έτσι ώστε να μιμηθεί τον κirkάδιο ρυθμό έκκρισης και την τελευταία 4 με 6 ώρες πριν τον ύπνο με σκοπό να αποφευχθεί η αύπνία. Η δόση καθορίζεται με βάση το βάρος σώματος³⁴. Εναλλακτικά της υδροκορτιζόνης προτείνεται 3-5 mg/dL πρεδνιζολόνης σε 1 ή 2 χωρισμένες δόσεις με πλεονέκτημα τα βελτιωμένα επίπεδα συμμόρφωσης στην αγωγή. Η δεξαμεθαζόνη δεν ενδείνεται σαν αγωγή υποκατάστασης³³.

Πέραν των ανωτέρω, οι ασθενείς με AD χρειάζονται και υποκατάσταση με αλατοκορτικοειδή ούτως ώστε να διατηρούν φυσιολογικά επίπεδα νατρίου πλάσματος και αρτηριακής πίεσης. Η αγωγή περιλαμβάνει συνήθως μονές πρωινές δόσεις 50-200 μg φθοριούδωδροκορτιζόνης σε συνδυασμό με αυξημένη πρόσληψη άλατος μέσω του φαγητού. Η ελλιπής υποκατάσταση αλατοκορτικοειδών μπορεί να οδηγήσει σε ζάλη, συγκοπτικά επεισόδια και νυχτουρία¹⁵. Η παρακολούθηση της θεραπευτικής πορείας των ασθενών περιλαμβάνει, πέραν των κλινικών παραμέτρων, και εργαστηριακούς παράγοντες, όπως τις τιμές των ηλεκτρολυτών, καθώς και τα επίπεδα ρενίνης πλάσματος³³.

Σε γυναίκες ασθενείς με νόσο Addison παρατηρείται ελάττωση των επιπέδων δεϋδροεπιανδροστερόνης πλάσματος (DHEA), η οποία διορθώνεται με από του στόματος χορήγηση της. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η θεραπεία αυτή συνοδεύεται από βελτίωση της libido και της σεξουαλικής λειτουργίας στις εν λόγω ασθενείς, καθώς επίσης και των συναισθημάτων άγχους και κατάθλιψης που συχνά τις πλήττουν. Η μακροχρόνια θεραπεία με DHEA συνδέεται με βελτίωση του μεταβολικού και λιπιδαιμικού προφίλ, της οστικής πυκνότητας και γενικότερα της ποιότητας ζωής των ασθενών⁴².

Κατά την εμφάνιση μιας οξείας επινεφριδιακής κρίσης, η θεραπεία δε θα πρέπει να καθυστερεί για να πραγματοποιηθούν διαγνωστικές εξετάσεις ή εν αναμονή εργαστηριακών αποτελεσμάτων. Όταν υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία, θα πρέπει να τίθεται άμεσα ενδοφλέβια ενυδάτωση με φυσιολογικό ορό σε συνδυασμό με παρεντερικώς χορηγούμενη υδροκορτιζόνη ή εναλλακτικά δεξαμεθαζόνη. Αρχικά δίδεται μια μονήρης δόση υδροκορτιζόνης (συνήθως 100 mg στους ενήλικες) ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, με τη δόση προοδευτικά να μειώνεται καθώς ο ασθενής σταθεροποιείται αιμοδυναμικά και σταδιακά να αντικαθίσταται από από του στόματος δόση συντήρησης. Η περαιτέρω θεραπεία θα βασιστεί στην ανεύρεση της εκλυτικής αιτίας της κρίσης και στην ανάλογη αντιμετώπισή της³⁹. Καθοριστική σημασία στην AD, πέραν της άμεσης και έγκαιρης αντιμετώπισης της επινεφριδιακής κρίσης, έχει

η προληψή της. Στο πλαίσιο αυτό, θα πρέπει ο ασθενής να αναγνωρίζει δυνητικά επικίνδυνες καταστάσεις και να προσαρμόζει τη θεραπεία του αναλόγως, να είναι επαρκώς ενημερωμένος και να διαθέτει θεραπευτική αυτονομία⁴³. Σε περιπτώσεις εμπύρετων λοιμώξεων, εμέτων, διαρροϊκών επεισοδίων και γενικότερα σε καταστάσεις stress, οι ασθενείς θα πρέπει να αυξάνουν τη χορηγηθείσα δόση υδροκορτιζόνης. Επιπλέον, θα πρέπει να φέρουν πάντα μαζί τους δισκία και ενέσιμη υδροκορτιζόνη, καθώς και κάρτες δηλωτικές της πάθησής τους, κάτι το οποίο μπορεί να αποβεί καθοριστικό σε περιπτώσεις επεισοδίων απώλειας συνείδησης ή οξέων κρίσεων¹⁵.

Κατά την παιδική ηλικία και την εφηβεία, ενδείκνυται μόνο η υδροκορτιζόνη ως θεραπεία υποκατάστασης, καθώς ο βραχύς χρόνος ημίσειας ζωής και οι μειωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, της επιτρέπουν καλύτερο θεραπευτικό έλεγχο. Η τυπική δόση έναρξης είναι 8 mg/dL χωρισμένη σε 3 δόσεις³³. Σε περιπτώσεις συγγενούς επινεφριδιακής υπερπλασίας, συχνά απαιτούνται μεγαλύτερες θεραπευτικές δόσεις με στόχο τη μείωση της περίσσειας ανδρογόνων⁴². Συχνή κλινικοεργαστηριακή παρακολούθηση απαιτείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης στα παιδιά, συμπεριλαμβανομένης της τακτικής μέτρησης της αρτηριακής πίεσης, του βάρους σώματος, καθώς και της παρακολούθησης της καμπύλης ανάπτυξης του παιδιού⁴⁴.

Σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης, προτιμάται η χορήγηση υδροκορτιζόνης και ενώ από πολλούς προτείνεται η αύξηση της θεραπευτικής δόσης κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης και κατά τον τοκετό, δεν υπάρχουν επαρκή κατευθυνήρια δεδομένα⁴².

Όταν ένας ασθενής με AD παρουσιάζει υπέρταση, θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα οι δόσεις της θεραπείας υποκατάστασης να υπερβαίνουν τις απαιτούμενες και ως πρώτο βήμα αντιμετώπισης προτείνεται οι μειώσή τους. Επί επιμονής της υπέρτασης, δόκιμη είναι η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (A-MEA) ή αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AANGII), με ή χωρίς διϋδροπυριδινικό αναστολέα διαύλων ασβεστίου⁹.

Παρά την αναγκαιότητα της θεραπείας υποκατάστασης για την επιβίωση του ασθενούς με AD, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει αυξημένη νοσηρότητα και μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης, κυρίως λόγω καρδιαγγειακών επιπλοκών⁸. Οι συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου, όπως είναι η κεντρική παχυσαρκία, η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και η δυσλιπιδαιμία απαντώνται σε υψηλά ποσοστά στους ασθενείς με AD, επηρεάζοντας την ποιότητα ζωής και καθιστώντας δυσχερή την πρόγνωση της νόσου¹⁵.

Συμπέρασμα

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση παθοφυσιολογίας και του αιτιολογικού

υπόβαθρου της νόσου Addison με συνέπεια τη βελτίωση της προσέγγισης του ασθενή και την εξατομίκευση του θεραπευτικού σχεδίου ανάλογα με τον τρόπο που η νόσος εκδηλώνεται σε κάθε άτομο. Η βαρύτητα με την οποία η νόσος δύναται να εκδηλωθεί επί καθυστέρησης της διάγνωσης και κατά συνέπειας της έναρξης θεραπείας, θα πρέπει να εγείρει έντονη κλινική επαγρύπνηση και υποψία από τον επαγγελματία υγείας για ασθενείς με ύποπτα συμπτώματα, παρά τη σπανιότητά της. Περαιτέρω μελέτες είναι ωστόσο απαραίτητες για την πλήρη κατανόηση του συνόλου των πτυχών της νόσου, γεγονός που θα συντελέσει σε πιο έγκαιρη διάγνωση και στη βελτίωση της πρόγνωσης της.

Βιβλιογραφία

- Hill NJ, Hultcrantz M, Sarvetnick N, Flodström-Tullberg M. The target tissue in autoimmunity – an influential niche. *Eur J Immunol*. 2007;37(3):589-597.
- Chanson P, Guignat L, Goichot B, Chabre O, Samara Boustani D, Reynaud R et al. Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017;78(6):495-511.
- Mason AS, Meade TW, Lee JA, Morris JN. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. *Lancet*. 1968;2(7571):744-747.
- Christen U, Herrath MGV. Initiation of autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2004;16(6):759-767.
- Hellesen A, Bratland E, Husebye ES. Autoimmune Addison's disease – An update on pathogenesis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(3):157-163.
- Betterle C, Presotto F, Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(12):1407-1433.
- Bancos I, Hazeldine J, Chortis V, Hampson P, Taylor AE, Lord JM et al. Primary adrenal insufficiency is associated with impaired natural killer cell function: A potential link to increased mortality. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(4):471-480.
- Esposito D, Pasquali D, Johannsson G. Primary adrenal insufficiency: Managing mineralocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):376-387.
- Inder WJ, Meyer C, Hunt PJ. Management of hypertension and heart failure in patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(6):789-792.
- Erichsen MM, Løvås K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberd J et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: Observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4882-4890.
- Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: Autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev*. 2002;23(3):327-364.
- Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(3):216-226.
- Güran T. Latest Insights on the Etiology and Management of Primary Adrenal Insufficiency in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9 (Suppl 2):9-22.
- Feeney C, Buell K, Avari P, Buckley A, Meeran K, Rees DA. Addisonian crisis: Assessment and management. *Br J Hosp Med*. 2018;79(3):C34-C37.
- Pazderska A, Pearce SHS. Adrenal insufficiency - Recognition and management. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2017;17(3):258-262.
- Dunlop D. Eighty-six cases of Addison's disease. *Br Med J*. 1963;2(5362):887-891.
- Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Medical progress: Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(20):2068-2079.
- Guran T, Buonocore F, Saka N, Ozbek MN, Aycan Z, Bereket A et al. Rare causes of primary adrenal insufficiency: Genetic and clinical characterization of a large nationwide cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):284-292.
- Roucher-Boulez F, Mallet-Motak D, Samara-Boustani D, Jilani H, Ladjouze A, Souchon PF et al. NNT mutations: A cause of primary adrenal insufficiency, oxidative stress and extraadrenal defects. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(1):73-84.
- Flück CE. Mechanisms in endocrinology: Update on pathogenesis of primary adrenal insufficiency: Beyond steroid enzyme deficiency and autoimmune adrenal destruction. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):R99-R111.
- Hannah-Shmouni F, Chen W, Merke DP. Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(2):435-458.
- Roucher-Boulez F, Mallet-Motak D, Tardy-Guidollet V, Menassa R, Goutaud C, Ploton I et al. News about the genetics of congenital primary adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(3):174-181.
- Betterle C, Scarpa R, Garelli S, Morlin L, Lazzarotto F, Presotto F et al. Addison's disease: A survey on 633 patients in Padova. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(6):773-784.
- Husebye ES, Anderson MS, Kampe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Ingelfinger JR, ed. N Engl J Med*. 2018;378(12):1132-1141.
- Bruserud Ø, Oftedal BE, Landegren N, Erichsen MM, Bratland E, Lima K et al. A longitudinal follow-up of autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):2975-2983.
- Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2014;383(9935):2152-2167.
- Kamenický P, Droumaguet C, Salenave S, et al. Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2796-2804.
- Lodish MB. Kinase inhibitors: Adverse effects related to the endocrine system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1333-1342.
- Chabre O, Goichot B, Zenaty D, Bertherat J, Group I. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: Prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017;78(6):490-494.
- Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. In: *Lancet*. Vol 361. Elsevier Limited; 2003:1881-1893.
- Takayanagi R, Miura K, Nakagawa H, Nawata H. Epidemiologic study of adrenal gland disorders in Japan. *Biomed Pharmacother*. 2000;54(SUPPL. 1):164s-168s.
- Dahlqvist P, Isaksson M, Bensing S. Is adrenal insufficiency a rare disease? *Front Horm Res*. 2016;46:106-114.
- Barthel A, Benker G, Berens K, Diederich S, Manfras B, Gruber M et al. An Update on Addison's Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(2-3):165-170.
- Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364-389.
- Martin-Grace J, Dineen R, Sherlock M, Thompson CJ. Adrenal insufficiency: Physiology, clinical presentation and diagnostic challenges. *Clin Chim Acta*. 2020;505:78-91.
- Burger-Stritt S, Pulzer A, Hahner S. Quality of Life and Life Expectancy in Patients with Adrenal Insufficiency: What Is True and What Is Urban Myth? In: *Frontiers of Hormone Research*. Vol 46. S. Karger AG; 2016:171-183.
- Coco G, Pra CD, Presotto F, Albergoni MP, Canova C, Pedini B et al. Extensive clinical experience: Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1637-1645.
- Myhre AG, Undlien DE, Løvås K, Uhlving S, Nedrebo BG, Fougner KJ et al. Autoimmune adrenocortical failure in Norway autoantibodies and human leukocyte antigen class II associations related to clinical features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):618-623.

39. Brandão Neto RA, Carvalho JF de. *Diagnosis and classification of Addison's disease (autoimmune adrenalitis).* Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):408-411.
40. Park J, Didi M, Blair J. *The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency during childhood and adolescence.* Arch Dis Child. 2016;101(9):860-865.
41. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP et al. *Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(9):4133-4160.
42. Castinetti F, Guignat L, Bouvattier C, Samara-Boustani D, Reznik Y. *Group 4: Replacement therapy for adrenal insufficiency.* Ann Endocrinol (Paris) 2017;78(6):525-534
43. Guignat L. *Therapeutic patient education in adrenal insufficiency.* Ann Endocrinol (Paris). 2018;79(3):167-173.
44. Bonfig W, Roehl FW, Riedl S, et al. *Blood Pressure in a Large Cohort of Children and Adolescents with Classic Adrenal Hyperplasia (CAH) Due to 21-Hydroxylase Deficiency.* Am J Hypertens. 2016;29(2):266-272.

