



Liptruzet[®]

(ezetimibe and atorvastatin) tablets



Για την πλήρη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος,
παρακαλούμε να απευθύνεστε στην MSD Ελλάδος.
Αγίου Δημητρίου 63, 174 56, Άλιμος. Τηλ.: 210 98 97 300



Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας: Merck Sharp & Dohme Ltd, Ηνωμένο Βασίλειο
Τοπικός Αντιπρόσωπος στην Ελλάδα: MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Αγίου Δημητρίου 63, 174 56, Άλιμος, Τηλ.: 210 98 97 300, dpor_greece@merck.com

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα Φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Λ.Τ.: LIPTRUZET 10mg/10mg: 51,76€, LIPTRUZET 10mg/20mg: 51,31€, LIPTRUZET 10mg/40mg: 47,31€.



ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος
Ματίνα Παγώνη
Συν. Διευθύντρια Ε.Σ.Υ.
Αθήνα

Αντιπρόεδροι
Χαράλαμπος Γώγος
Καθηγητής Παθολογίας
Πάτρα
Απόστολος Χατζηπόλιος
Καθηγητής Παθολογίας
Θεσσαλονίκη

Γενικός Γραμματέας
Ιωάννης Κυριαζής
Διευθυντής Ε.Σ.Υ.
Αθήνα

Ειδικός Γραμματέας
Στυλιανός Καραταπάνης
Διευθυντής Ε.Σ.Υ.
Ρόδος

Ταμίας
Ιωάννης Χατζηγεωργίου
Διευθυντής Ε.Σ.Υ.
Σύρος

Μέλη
Αχιλλέας Γκίκας
Καθηγητής Παθολογίας
Ηράκλειο, Κρήτη
Σοφία Ζαφειράτου
Παθολόγος
Κεφαλλονιά
Στέφανος Μυλωνάς
Διευθυντής Ε.Σ.Υ.
Τρίκαλα
Δημήτριος Παπάζογλου
Καθηγητής Παθολογίας
Αλεξανδρούπολη
Χρήστος Σαββόπουλος
Καθηγητής Παθολογίας
Θεσσαλονίκη

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2018

Αγαπητή/έ Φίλη/ε,

Το τριμηνιαίο ιατρικό περιοδικό «HJM» συμπλήρωσε ήδη το τριακοστό χρόνο κυκλοφορίας του, με αποδέκτες 10.000 ιατρούς σ' όλη την χώρα (συμπεριλαμβανομένων της διανομής του περιοδικού HJM στα Ιατρικά Συνέδρια), με ετήσιο κόστος παραγωγής - εκτύπωσης - ταχυδρόμησης και των 4 τευχών, συνολικά, περίπου στα 80 Ευρώ.

Ως γνωστόν, το Περιοδικό «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση - Hellenic Journal Of Medicine - HJM» βασίζεται οικονομικά, αποκλειστικά, στις χορηγίες και τις δωρεές των φίλων του και δεν λαμβάνει κρατική χορηγία. Προκειμένου το περιοδικό HJM να συνεχίσει την απρόσκοπτη έκδοσή του θα ήταν σημαντική και η δική σας οικονομική συμβολή.

Το ετήσιο κόστος Συνδρομής του περιοδικού (4 τεύχη) ανέρχεται στα 80 ευρώ για Ιδρύματα, Εταιρείες, στα 40 ευρώ για Ιατρούς, στα 30 ευρώ για Φοιτητές Ιατρικής, και για το εξωτερικό σε 100 ευρώ.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις Ετήσιες Συνδρομές του Τριμηνιαίου Ιατρικού Περιοδικού «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση - Hellenic Journal Of Medicine - HJM» παρακαλούμε επικοινωνήστε τηλεφωνικώς: Τηλ.: 210 8980461, 210 8037966, Κινητό Τηλ.: 6944 304490 ή μέσω email: medicine@vegacom.gr

Με εκτίμηση,
Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE

Ανακοίνωση

**Το Ιατρικό Περιοδικό
«Ελληνικό Ιατρική Επιθεώρηση»
-«Hellenic Journal of Medicine»
με τις αποφάσεις του Υπουργού Υγείας
και του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας - ΚΕ.Σ.Υ
Αριθμός Πρωτ. ΔΥ2α/Γ.Π. 36548 τής 14/4/2003
οι οποίες δημοσιεύθηκαν
στο Φύλλο Εφημερίδας Κυβερνήσεως
-Φ.Ε.Κ. 546: 07-05-2003
όπως επισήμως επικαιροποιήθηκαν την 4η Ιουλίου 2018
συμπεριλαμβάνεται στα Κορυφαία Ιατρικά
Περιοδικά με Εθνική Αναγνώριση, στα οποία
οι δημοσιευμένες εργασίες των Ιατρών
αποτελούν κριτήριο συγκριτικής
αξιολόγησης για την κατάληψη
θέσεως του κλάδου Ιατρών του
Εθνικού Συστήματος Υγείας - Ε.Σ.Υ.**





Συνέδριο EFIM - European Federation Of Internal Medicine - Γερμανία

Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος
Internal Medicine Society of Greece



SAVE THE DATE 20-24 February 2019 ATHENS, Greece

5TH PANHELLENIC CONGRESS ON CONTINUING
EDUCATION IN INTERNAL MEDICINE WITH
INTERNATIONAL PARTICIPATION

Internal Medicine Society of Greece
Member of European Federation of Internal Medicine



www.epe.edu.gr info@epe.edu.gr
+302316012754 +302107768612

The Internal Medicine Society of Greece (I.M.S.G.) was founded in 2008 (former Internal Medicine Society of Northern Greece) and for the time being it has more than 800 active members. All the members of our Society, as well as the members of our Society's board, are Internists representing various regions of Greece and belonging to the public and private sectors of the primary, secondary and tertiary health care system (academics, hospital physicians, physicians working in the private sector).

During these years (2008-2018) our society has hosted numerous scientific events (conferences, symposia etc.), as well as similar events in the fields of Endocrinology, Nephrology, Diabetology, Hepatology and Immunology, within a close cooperation with the corresponding Scientific Societies.

In addition, I.M.S.G. publishes (quarterly) the "HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE", where in each issue are published original and innovative research papers.

The members of the I.M.S.G. board are the following:

President: *Stamatina Pagoni*

Vice-Presidents: *Charalambos Gogos & Apostolos Hatzitolios*

General Secretary: *Ioannis Kyriazis*

Special Secretary: *Stylianios Karatapanis*

Treasurer: *Ioannis Chatzigeorgiou*

Members: *Achilleas Gikas, Sofia Zafeiratou, Stefanos Mylonas, Dimitrios Papazoglou, Christos Savopoulos*

For any further question or collaboration please contacts us:

Via email: info@epe.edu.gr

Via post: 57 Ermou Str, 54636, Thessaloniki, Greece

And don't forget to visit our website www.epe.edu.gr



Συνέδριο EFIM - European Federation Of Internal Medicine - Γερμανία

Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος
Internal Medicine Society of Greece



Board Of Directors

Athens, 7 July 2018

President

Stamatina Pagoni

Dear Colleagues,

Vice-Presidents

Charalambos Gogos
Apostolos Hatzitolios

Let me introduce myself. My name is Apostolos Hatzitolios and I am Professor of Internal Medicine at the University of Thessaloniki and Vice-President of Internal Medicine Society of Greece.

General Secretary

Kyriazis Ioannis

It is a pleasure to welcome you at the 4th Athens International Symposium on Digestive Diseases, which will be held on July 6th – 7th 2018 at the Athens Hilton Hotel. This time, as you know, this Symposium is a joint effort of the Internal Medicine Society of Greece (I.M.S.G.) and the Asian Institute of Gastroenterology.

Special Secretary
Stylianios Karatapanis

Treasurer
Ioannis Chatzigeorgiou

This two – day event, taking place biannually, and considered to be, maybe, the most significant gastrointestinal and endoscopic scientific event in South – Eastern Europe, for this year, with so many invited distinguished speakers from all over the World.

Members
Achilleas Gikas

Sofia Zafeiratou
Stefanos Mylonas
Dimitrios Papazoglou
Christos Savopoulos

It is worth noting, that this Symposium also refers to an interdisciplinary approach in managing digestive diseases, in primary and Hospital care. Gastroenterologists and Internists have the opportunity to give and attend lectures from renowned Professors. Our high – caliber International Faculty, coming from the four corners of the Globe, will deliver precious knowledge and expertise to the attendee through Lectures, Live – Demonstrations and Advanced Hands – On Courses.

Above all, we aim at the evidence based scientific interdisciplinary exchange between faculty, as well as – and this is more important – to discuss how to improve patient's clinical outcome, according to recent developments in diagnosis and management of digestive diseases.

Closing, I would like to congratulate Dr. Katsogridakis, being the soul of this successful scientific event and of course the Asian Institute of Gastroenterology for the hall cooperation, and to convey to the greeting of all the members of the Board of Directors of Internal Medicine Society of Greece and especially of the President Dr. Pagoni and the ex – President Prof. Maltezos.

Thank you for being here!

By the Board of Directors of I.M.S.G.

Apostolos I. Hatzitolios, MD, PhD, FESH

Professor of Internal Medicine Vicepresident of Internal Medicine Society of Greece



Συνέδριο EFIM - European Federation
Of Internal Medicine - Γερμανία
Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος
Internal Medicine Society of Greece





HJM

Hellenic Journal of Medicine

Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση

Τριμηνιαίο Περιοδικό της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος

Ιδιοκτήτης-Εκδότης: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Tηλ.: 210 8980461, 210 8037966, Fax: 210 8986265

url: [http:// www.vegacom.gr](http://www.vegacom.gr)

email: medicine@vegacom.gr, email: hjm@vegacom.gr

Εκδίδεται από την Εταιρία:

**“VEGA E.C.M. Εκδοτική, Διαφημιστική,
Εκθεσιακή, Μονοπρόσωπη Ε.Π.Ε.”**

Πρόεδρος Δ.Σ.: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Έδρα Εταιρίας: Ιουστινιανού 45-47, Γλυφάδα, 166 74

**Owner - Publisher: Dimitrios I. Gkrillas
President and CEO at “VEGA E.C.M. LTD”**

www.vegacom.gr - email: chairman@vegacom.gr

45 - 47, Ioustinianou Str. 166 74, Glyfada, Aixoni, Hellas .

Tel.: + 30 210 8980461 , + 30 210 8037966 , Fax: + 30 210 8986265

**Πρόεδρος Συντακτικής
Επιτροπής**

Ματίνα Παγώνη

Διευθύντρια Γ΄ Παθολογικής Κλινικής Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών Γ.Γεννηματάς
Director of C Pathological Clinic , Hospital G. Gennimatas , Athens .

Διευθυντής Συντάξεως

Χρήστος Σαββόπουλος

Καθηγητής Παθολογίας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης , Α΄ Προπαι-
δευτική Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική , Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ

Editor In Chief

Matina Pagoni

Director of C Pathological Clinic , Hospital G. Gennimatas , Athens

Managing Editor

Christos Savopoulos

Professor in Internal Medicine, Medical School Aristotle University Of Thessaloniki ,
AXEPA General Hospital , Thessaloniki.

Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία LITHOS O.E.

Τιμή Τεύχους 1 λεπτό Ευρώ - 1Eurocent **Ετήσιες Συνδρομές:** Ιατροί 40 ευρώ, Φοιτητές Ιατρικής 30 ευρώ
Ιδρύματα - Εταιρείες 80 ευρώ, Συνδρομές εξωτερικού 100 ευρώ

Τα μέλη της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος και της Επαγγελματικής Ενώσεως Παθολόγων Ελλάδος λαμβάνουν το
Περιοδικό Δωρεάν (περιλαμβάνεται στην εγγραφή τους). Πληροφορίες: et.pathologias@hotmail.com

Παλαιότερα τεύχη του περιοδικού “ H J M ” καθώς και δημοσιευμένα Γραπτά Συμπόσια Ιατρικής μπορείτε να δείτε
στην ιστοσελίδα της εταιρίας “ VEGA E.C.M. Ε.Π.Ε. ” : www.vegacom.gr στην Ενότητα: Εκδόσεις - Συνέδρια.

ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ η αναδημοσίευση , η αναπαραγωγή , ολική ή μερική ή περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή απόδοση του περιεχο-
μένου του περιοδικού H J M με οποιονδήποτε τρόπο , μηχανικό , ηλεκτρονικό , φωτοτυπικό , ηχογράφησης ή άλλο, χωρίς προηγούμενη
γραφτή άδεια του Εκδότη. Νόμος 2121/1993 και Κανόνες Διεθνούς Δικαίου που ισχύουν στην Ελλάδα .

©2016 Hellenic Journal of Medicine.All rights reserved. Nothing appearing in Hellenic J Med may be reprinted, reproduced or
transmitted, either wholly or in part, by any electronic or mechanical means, without prior written permission from the publisher.
Hellenic J Med®Registered in the GR Patent and Trademark Office.



Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ελλάδος (Ε.Ε.Π.Ε) Hellenic Professional Union of Internists (H.P.U.I.)

ΘΕΣΕΙΣ ΕΕΠΕ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ ΤΗΣ ΧΩΡΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΣΤΗ ΔΙΑΠΡΑΓΜΑΤΕΥΣΗ ΤΟΥ Π.Ι.Σ. ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΙΑΤΡΟΥΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΩΝ

Ο Παθολόγος στη Ελλάδα και από την ημέρα ίδρυσης της ειδικότητάς του προσφέρει υπηρεσίες οικογενειακού ιατρού, αλλά και υψηλής ποιότητας υπηρεσίες διαγνώστη, θεραπευτή με αναλυτικές, αλλά και συνθετικές ικανότητες, με ανθρωποκεντρική πάντα προσέγγιση, **συνδυάζοντας εκ της φύσεως της ειδικότητας την ολιστική και την εξατομικευμένη Ιατρική.**

Θεωρούμε απαράδεκτη την ταύτισή μας με τους Γενικούς Ιατρούς και απαιτούμε άμεσα των διαχωρισμό των θέσεων Γενικών Ιατρών και Παθολόγων και απάλειψη του διαζευκτικού «ή» των προκηρύξεων, όπως άλλωστε συμβαίνει με τους παιδίατρους.

Πέραν τούτου ζητούμε την συμπερίληψή μας ως ειδικών ιατρών στην διαπραγμάτευση, που πρόκειται να προβεί ο ΠΙΣ, για τον καθορισμό των συλλογικών συμβάσεων με τους ειδικούς. Επίσης ζητούμε τον τερματισμό του καθεστώτος των ιατρών δύο ταχυτήτων με άλλες συνθήκες εργασίας και αμοιβής για τους Οικογενειακούς Ιατρούς (ασχέτως ειδικότητας) και άλλες για τους «Ειδικούς».

Αυτή την στιγμή η χώρα διαθέτει έναν αριθμό (~4000) Παθολόγων, οι οποίοι έχουν αναβαθμίσει πολλά συστήματα υγείας του εξωτερικού, αλλά νοιώθουν ανεπιθύμητοι στην χώρα τους.

Θεωρούμε, ότι χρήζουν απαντήσεως τα κάτωθι ερωτήματα:

**1) Τι θα απογίνουν οι Παθολόγοι που θα μείνουν εκτός Π.Φ.Υ.;;
Θα μπορούν να συνταγογραφούν ; να παραπέμπουν ; θα αναγνωρίζει ο Ε.Ο.Π.Υ.Υ. την ισοτιμία της υπογραφής;**

2) Εάν ο Παθολόγος είναι οικογενειακός ιατρός σε ποια ειδικότητα θα παραπέμπονται τα δυσεπίλυτα περίπλοκα περιστατικά ; Ποια ειδικότητα θα διαχειρίζεται ασθενείς με πολυνοσηρότητες ;

☐ **Θεωρούμε πως ~~η~~ οι Παθολόγοι θα πρέπει να συμπεριληφθούν σε αυτές τις διαπραγματεύσεις και όποιοι δεν συμμετέχουν στην Π.Φ.Υ. να ενταχθούν στο πλαίσιο των συλλογικών συμβάσεων των ειδικοτήτων .**

ΚΑΤΑΡΡΕΥΣΗ ΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΣΗΜΑΙΝΕΙ ΚΑΤΑΡΡΕΥΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΕ ΟΤΙ ΑΥΤΟ ΣΥΝΕΠΑΓΕΤΑΙ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΚΑΙ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΥΓΕΙΑΣ. ΕΥΕΛΠΙΣΤΟΥΜΕ ΟΤΙ ΟΙ ΑΡΜΟΔΙΟΙ ΘΑ ΑΝΑΛΛΑΒΟΥΝ, ΕΣΤΩ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΣΤΙΓΜΗ, ΤΙΣ ΕΥΘΥΝΕΣ ΤΟΥΣ ΑΠΕΝΤΑΝΤΙ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΣΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΥΓΕΙΑΣ ΔΙΝΟΝΤΑΣ ΣΤΗΝ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΝ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΡΟΛΟ ΠΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΔΙΕΘΝΗ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΗΣ ΑΝΗΚΕΙ.

Συντακτική Επιτροπή

Αλφαβητικώς

Αλεξανδρίδης Θεόδωρος

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Γώγος Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Δαούσης Δημήτριος

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος

Καθηγητής Θεραπευτικής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Ελισάφ Σ. Μωυσής

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος

Καθηγητής Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Καλφαρέντζος Φώτιος

Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Kantartzis Konstantinos

MD Department of Internal Medicine Division of Endocrinology , Diabetology Nephrology , Vascular Disease and Clinical Chemistry, University of Tübingen, Germany

Κολιάκος Γεώργιος

Καθηγητής Βιοχημείας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Κωλέττης Μ. Θεόφιλος

Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Απόστολος Χατζητόλιος,

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Mantzoros Christos

MD DSc PhD h.c. Editor in Chief , Metabolism, Clinical and Experimental Professor of Medicine, Harvard Medical School, Cambridge, U.S.A.

Bakris George ,

MD, F.A.S.H., F.A.S.N. Professor of Medicine Director, ASH Comprehensive Hypertension Center The University of Chicago Medicine, Chicago, U.S.A.

Μπασούκας Δ. Ιωάννης

Αναπληρωτής Καθηγητής Δερματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Μπούρα Παναγιώτα

Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Νάκος Χ. Γεώργιος

Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Νταλέκος Γεώργιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

Ντουράκης Π. Σπυρίδων

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Παπανδρέου Χρήστος

Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

Παπαδάκη Ελένη

Καθηγήτρια Κλινικής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης

Πετρίκκος Γεώργιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Σιαφάκας Νικόλαος

Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης

Spyridopoulos Ioakim

Professor of Cardiology Chairman of Cardiovascular Gerontology, Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, Newcastle, United Kingdom

Στεφανάδης Χριστόδουλος

Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Tsakiris A. Dimitrios

Professor of Medicine, MD, Diagnostic Hematology University Hospital Basel, Switzerland

Τσαταλάς Κωνσταντίνος

Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Τσατσούλης Α. Αγαθοκλής

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολόγος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Χίτογλου - Μακέδου Αρετή

Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

HJM



VEGA is a real estate agency that continually seeks excellence for its clients. VEGA reinvents real estate by offering an integrated network, present in major cities and most beautiful destinations, VEGA offers an exclusive selection of rare and unique properties for its clients. The company, with many years of experience in the real estate market, has been expanding its activities, aiming at providing integrated real estate services in management and exploitation. With know-how and experience as well as reputation the company offers security, reliability, unmatched quality of service to its clientele. The company since 1996, with a team of specialized partners in the real estate market, provides customers with high level services that exceed their expectations.



Mr. Dimitrios Gkrillas
Founder - Owner



Γλυφάδα - Χαλάνδρι . Τηλ.: 210 8980461 - 210 8037966
Έδρα Εταιρίας : Ιουστινιανού 45 - 47 , Γλυφάδα , Αιξωνή , 166 74
www.vega-realestate.gr, email: info@vega-realestate.gr

Follow Us In Social Networks





Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος

Ερμού 57, 3ος όροφος – Τ.Κ. 54636 Θεσ/νίκη - Τηλ: 2313 303480
Fax: 2310994773 - Α.Φ.Μ.: 998209271 - Δ.Ο.Υ.: Ι' Θεσ/νίκης
Email: info@epe.edu.gr, www.epe.edu.gr

Internal Medicine Society of Greece



Επαγγελματική Ενωση Παθολόγων Ελλάδος (Ε.Ε.Π.Ε)

ΕΔΡΑ: Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λαρίσης-Πανεπιστημιακή Παθολογική
Κλινική Βιόπολις Τ.Κ 41110-ΛΑΡΙΣΑ - Τηλ.: 2310 994770
Fax: 2310994773 - e-mail: eepe2014@gmail.com / eepe2014.blogspot.gr

Hellenic Professional Union of Internists (H.P.U.I.)

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

Πρόεδρος	Ματίνα Παγώνη Συν. Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αθήνα
Αντιπρόεδροι	Χαράλαμπος Γώγος Καθηγητής Παθολογίας, Πάτρα Απόστολος Χατζητόλιος Καθηγητής Παθολογίας, Θεσ/νίκη
Γεν. Γραμματέας	Ιωάννης Κυριαζής Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Αθήνα
Ειδ. Γραμματέας	Στυλιανός Καραταπάνης Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Ρόδος
Ταμίας	Ιωάννης Χατζηγεωργίου Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Σύρος
Μέλη	Αχιλλέας Γκίκας Καθηγητής Παθολογίας, Ηράκλειο, Κρήτη Σοφία Ζαφειράτου Παθολόγος, Κεφαλλονιά Στέφανος Μυλωνάς Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Τρίκαλα Δημήτριος Παπάζογλου Καθηγητής Παθολογίας, Αλεξ/πολη Χρήστος Σαββόπουλος Καθηγητής Παθολογίας, Θεσ/νίκη

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Πρόεδρος	Ευάγγελος Τούλης Ελεύθερος Επαγγελματίας, Θεσ/νίκη
Αντιπρόεδρος	Απόστολος Χατζητόλιος Πανεπιστημιακός, Θεσσαλονίκη
Γεν. Γραμματέας	Σόλων Κωτούλας Ελεύθερος Επαγγελματίας, Τρίκαλα
Αναπλ. Γεν. Γραμματέας	Ανδρέας Πάγκαλης Ελεύθερος Επαγγελματίας, Αθήνα
Ταμίας	Δημήτριος Βήτος Ελεύθερος Επαγ/τίας, Καρδίτσα
Υπεύθυνος Δημοσίων Σχέσεων, Τύπου & Ενημέρωσης	Ηλίας Τσέρκης Ελεύθερος Επαγγελματίας Ρόδος
Υπεύθυνος Διοικητικών & Νομικών Θεμάτων	Μάριος Πυρπασόπουλος Ελεύθ. Επαγ/ματίας Χαλκιδική
Υπεύθυνος Εκδηλώσεων & Κινητοποίησης	Αντώνιος Αντωνιάδης Ελεύθ. Επαγ/τίας Αθήνα
Υπεύθυνος Ευρωπαϊκών & Διεθνών Σχέσεων	Παναγιώτης Χαλβατσιώτης Πανεπιστημιακός, Αθήνα

ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ Ε.Π.Ε. | ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΤΟΜΕΑ

ΚΩΤΟΥΛΑΣ ΣΟΛΩΝ: Ομάδα Εργασίας Επαγγελματικών Θεμάτων & Δεοντολογίας
ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ: Ομάδα Εργασίας Προπτυχιακής, Μεταπτυχιακής, Δια Βίου Εκπαίδευσης & Θεμάτων Ειδικευομένων
ΣΚΟΥΤΑΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ: Ομάδα Εργασίας Αγωγής Υγείας & Ενημερωτικών Εκδηλώσεων για το Κοινό
ΚΩΤΣΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ: Ομάδα Εργασίας Περιοδικού
ΚΟΥΡΤΟΓΛΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΣ: Ομάδα Εργασίας Γηριατρικής
ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ: Ομάδα Εργασίας Αρτηριακής Υπέρτασης
ΜΠΑΚΑΤΣΕΛΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ: Ομάδα Εργασίας Δυσλιπιδαιμιών
ΔΙΔΑΓΓΕΛΟΣ ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΣ: Ομάδα Εργασίας Σακχαρώδη Διαβήτη
ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΑ ΧΑΡΙΚΛΕΙΑ: Ομάδα Εργασίας Παχυσαρκίας – Καπνίσματος – Διαταραχών Ύπνου
ΞΑΝΘΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ: Ομάδα Εργασίας Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων & Θρομβοεμβολικών Νόσων
ΨΩΜΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ: Ομάδα Εργασίας Λοιμώξεων
ΜΠΟΥΡΑ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ (ΝΟΤΑ): Ομάδα Εργασίας Ανοσολογίας – Ρευματικών Νοσημάτων
ΣΙΝΑΚΟΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ: Ομάδα Εργασίας Νοσημάτων Ήπατος
ΚΩΤΟΥΛΑΣ ΣΟΛΩΝ: Ομάδα Εργασίας Αγγειολογίας – Υπερήχων
ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΘΑ: Ομάδα Εργασίας Αναπνευστικών & Αλλεργικών Παθήσεων

ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΟΥ ΤΟΜΕΑ

ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΑΘΗΝΑ: Ομάδα Εργασίας Στερεάς Ελλάδας
ΓΕΩΡΓΑΝΤΑΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ, ΣΠΑΡΤΗ: Ομάδα Εργασίας Πελοποννήσου
ΓΚΙΚΑΣ ΑΧΙΛΛΕΑΣ, ΚΡΗΤΗ: Ομάδα Εργασίας Κρήτης
ΚΑΝΕΛΛΟΥ ΑΝΝΑ, ΤΗΝΟΣ: Ομάδα Εργασίας Νοτίου Αιγαίου
ΠΑΠΑΖΟΓΛΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ: Ομάδα Εργασίας Θράκης
ΦΩΤΙΑΔΗΣ ΣΠΥΡΟΣ, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Ομάδα Εργασίας Μακεδονίας
ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ, ΤΡΙΚΑΛΑ: Ομάδα Εργασίας Θεσσαλίας
ΜΗΛΙΩΝΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ, ΙΩΑΝΝΙΝΑ: Ομάδα Εργασίας Ηπείρου
ΖΑΦΕΙΡΑΤΟΥ ΣΟΦΙΑ, ΚΕΦΑΛΛΗΝΙΑ: Ομάδα Εργασίας Νήσων Ιονίου
ΒΟΥΤΣΑ ΑΓΓΕΛΙΚΗ, ΛΗΜΝΟΣ: Ομάδα Εργασίας Νήσων Βορείου Αιγαίου

Α' ΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ Ανδρέας Πάγκαλης
ΜΕΛΗ Σοφία Αραμπατζή
Μπετίνα Κρουμπολής
Δημήτριος Αλεγκάκης
Σοφία Διαμαντίδου

Β' ΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ Παν.Χαλβατσιώτης
ΜΕΛΗ Σταματίνα Παγώνη
Ξενοφών Κροκίδης
Ηρακλής Τσανερίδης
Μάρθα Αποστολοπούλου

ΒΟΗΘΟΙ ΣΥΝΤΑΞΕΩΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ ΗΨΜ

Υπεύθυνη Επικοινωνίας:
Ανθή Αδαμοπούλου (Αθήνα)
Ελένη Καρλάφτη (Ιατρός, MD, PhD, Θεσ/νίκη)
Επιμέλεια Σελίδας Συνεδρίων:
Αποστολοπούλου Μάρθα (Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ,

Θεσ/νίκη)
Επιμέλεια Θεμάτων ειδικότητας:
Αλ. Μουρουγλάκη (Ειδ. Παθολογίας, Θεσ/νίκη)
Επιμέλεια Επαγγελματικών Θεμάτων:
Κωτούλας Σόλων (Ελεύθ. Επαγγελματίας, Τρίκαλα)

Βιβλιογραφική ενημέρωση:
Τζιόμαλος Κωνσταντίνος (Πανεπιστημ., Θεσ/νίκη)
Επιμέλεια θεμάτων συναφών ειδικοτήτων:
Κανέλλος Ηλίας (Ειδ. Καρδιολογίας, Θεσ/νίκη)



vildagliptin/metformin
ZOMARIST®



vildagliptin
JALRA®

GR1511406268

flyingcolours



 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: Novartis Europharm Limited
Τοπικός αντιπρόσωπος: Novartis (Hellas) A.E.B.E., 12ο χλμ. Εθνικής Οδού
Αθηνών-Λαμίας, 144 51 Μεταμόρφωση, Τηλ: 210 2811712

Γραφεία Θεσσαλονίκης: 12ο χλμ. Εθνικής Οδού Θεσσαλονίκης - Ν. Μουδανιών,
Κτίριο Βρανά - 2ος όροφος, 57001 Θέρμη, Τηλ: 2310 421023 - 24

Φαρμακοεπαγρύπνηση: 210 2828812

www.novartis.gr

www.winmedica.gr

Για περαιτέρω επιστημονικές πληροφορίες
απευθυνθείτε στο ιατρικό τμήμα της WinMedica

 **WinMedica**
Serving Health for Life

Επιστημονική Ενημέρωση: WinMedica A.E.
Οιδίποδος 1-3 & Παρόδος Αττικής Οδού 33-35 Τ.Κ. 15238, Χαλάνδρι.
Τηλ. 210 7488821, 210 7488860 • Fax: 210 7488827

Γραφεία Θεσσαλονίκης: Εθν. Αντιστάσεως 74 & Αιάδτος, Τ.Κ. 55133
Τηλ. 2310488658 • Fax: 2310 488659



Τεύχος 120
Οκτώβριος-
Δεκέμβριος
2018

- Σελ. 216-217 **Άρθρα Ανασκόπησης**
Άρθρο Σύνταξης, Ιατρική Εκπαίδευση
Ματίνα Παγώνη
- Σελ. 219-222 **Δύο περιστατικά υποθυρεοειδισμού: Μυξοειδηματικό κώμα και παράταση του QT σε πρωτοδιαγνωσθέντα υποθυρεοειδισμό | Διάγνωση και αντιμετώπιση**
Χατζηγεωργίου Ιωάννης
- Σελ. 223-228 **Ο παράγοντας αύξησης των ινοβλαστών 23 στη χρόνια νεφρική νόσο**
Μύρου Αθηνά
- Σελ. 229-237 **Κλινική εφαρμογή των αναστολέων της PCSK9**
Φώτιος Μπάρκας
- Σελ. 238-245 **Γιγαντοκυτταρική ηπατίτιδα με χαρακτηριστικά οξείας σοβαρής αυτοανόσου ηπατίτιδας, επαγόμενη από την λήψη δικλοφενάκης σε ασθενή με πρωτοπαθή μυελοϊνωση**
Πινελόπη Αρβανίτη
- Σελ. 246-248 **Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου**
- Σελ. 249-250 **Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες**

Contents

Number 120
October-
December
2018

- Pg. 216-217 **Review Articles**
Editorial, Medical Education
Matina Pagoni
- Pg. 219-222 **Two cases of hypothyroidism: Myxedema coma and elongation of QT in first diagnosed hypothyroidism | Diagnosis and treatment**
Chatzigeorgiou Ioannis
- Pg. 223-228 **Role of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in chronic kidney disease**
Myrou Athena
- Pg. 229-237 **Clinical application of PCSK9 inhibitors in a specialized lipid clinic**
Fotios Barkas
- Pg. 238-245 **Postinfantile Giant Cell Hepatitis with Features of Acute Severe Autoimmune Hepatitis Probably Triggered by Diclofenac in a Patient with Primary Myelofibrosis**
Pinelopi Arvaniti
- Pg. 246-248 **International Medicine Review**
- Pg. 249-250 **Coming National or International Congress and Meetings in Internal Medicine or Subspecialties**



Άρθρο Σύνταξης- Editorial



Ματίνα Παγώνη

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Η Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος (Ε.Π.Ε.) ιδρύθηκε το 2008, ως Εταιρεία Παθολογίας Βορείου Ελλάδος (Ε.Π.Β.Ε.) έχοντας σήμερα πάνω από 800 ενεργά μέλη και είναι αναγνωρισμένο μέλος της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Εσωτερικής Παθολογίας (EFIM). Όλα τα μέλη της Εταιρείας μας, καθώς και τα μέλη του Διοικητικού Συμβουλίου της, είναι Παθολόγοι, που εκπροσωπούν διάφορες περιοχές της Ελλάδας και ανήκουν στο Δημόσιο και Ιδιωτικό τομέα του συστήματος Πρωτοβάθμιας, Δευτεροβάθμιας και Τριτοβάθμιας φροντίδας Υγείας (Ακαδημαϊκοί, Νοσοκομειακοί ιατροί, Ιατροί στον Ιδιωτικό τομέα).

Το 2013 ξεκίνησε η έκδοση του Περιοδικού «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση- Hellenic Journal of Medicine» ως επίσημου οργάνου της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος, με πρωτότυπα και καινοτόμα ερευνητικά άρθρα δημοσιευμένα σε κάθε τεύχος.

Φιλοδοξία μας είναι το Περιοδικό της Εταιρείας να αποτελεί χώρο ανταλλαγής απόψεων και συνεργασιών με όλες τις συναφείς ειδικότητες της Παθολογίας, καθώς και πεδίο προβληματισμού και αναζήτησης λύσεων για όλα τα κρίσιμα θέματα που αντιμετωπίζει η ειδικότητα της Παθολογίας και κατά την άσκηση της ειδικότητας στη χώρα μας. Για το σκοπό αυτό βρισκόμαστε επίσης σε αρμονική και στενή συνεργασία με την Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ελλάδος.

Στη κατεύθυνση αυτή και με απόφαση του Δ.Σ. της Ε.Π.Ε., έγινε προσπάθεια βελτίωσης του Περιοδικού μας, με νέα Συντακτική Επιτροπή, αναδιάρθρωση της δομής του και αποστολή προσκλήσεων στους συναδέλφους Παθολόγους, ώστε να βοηθήσουν στην προσπάθεια αυτή με αποστολή εργασιών, τόσο ερευνητικών όσο και άρθρων ανασκοπήσεων, ώστε να εντάξουμε το Περιοδικό και στη διαδικτυακή ηλεκτρονική βιβλιοθήκη του PubMed.

Στο παρόν τεύχος δημοσιεύονται δύο αξιόλογα περιστατικά και ανασκόπηση από δύο ενδιαφέροντα άρθρα.

Όπως θα διαπιστώσετε, υπάρχουν επίσης και ειδικά παραρτήματα και σελίδες του Περιοδικού με αναφορά σε ειδήσεις Υγειονομικού ενδιαφέροντος και προσεχή Συνέδρια που αφορούν τόσο την Παθολογία όσο και συναφείς Ειδικότητες. Επιπλέον, στα πλαίσια της στενής συνεργασίας μας με την Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ελλάδος, αναδημοσιεύουμε δύο πρόσφατα Δελτία Τύπου.

Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται και στο επικείμενο 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, με διεθνή συμμετοχή, το οποίο θα πραγματοποιηθεί στο Ζάππειο Μέγαρο, στις 20-24 Φεβρουαρίου 2018, όπου προσδοκούμε στην συνεισφορά όλων σας με ενεργό συμμετοχή και παρουσία, ώστε να αναδειχθεί για μια ακόμη φορά η Ειδικότητα της Παθολογίας ως βάση του συστήματος της Νοσοκομειακής αλλά και μη περίθαλψης, σε χρονικές μάλιστα συγκυρίες που διαμορφώνονται πολιτικές αποφάσεις.

Με εκτίμηση
Για το Διοικητικό Συμβούλιο
Η Πρόεδρος

Δρ. Παγώνη Ματίνα

Πρόεδρος Εταιρείας Δ.Σ. Παθολογίας Ελλάδος
Συντονίστρια Διευθύντρια Γ' Παθολογικής Κλινικής Γ.Ν.Α «Γ.Γεννηματάς»
Πρόεδρος Ένωσης Ιατρών Νοσοκομείων Αθήνας Πειραιά - Ε.Ι.Ν.Α.Π.
Πρόεδρος Ανωτάτου Πειθαρχικού Συμβουλίου Πανελληνίου Ιατρικού Συλλόγου - Π.Ι.Σ.



Olmesartan ή... Olmesartan;



Η ουσία είναι μία!

Olmesartan/Mylan
Olmesartan + Hydrochlorothiazide/Mylan

Έηρθε το πρώτο
γενόσημο οήμεσαρτάνης
με την εγγύηση
της Mylan!

• INFORMAL Adv.

MYL OLME_06-03/17

Η διαφήμιση είναι σύμφωνη με την ισχύουσα νομοθεσία – Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3(α)/32221(ΦΕΚ 1049Β/29-04-2013) και τον κώδικα δεοντολογίας του ΣΦΕΕ. Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την πλήρη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Για περισσότερες πληροφορίες: **Generics Pharma Hellas Ε.Π.Ε.**
Αγίου Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος • Τηλ.: 210 99.36.410 • Fax: 210 99.56.410 • Info@mylan.gr
Φαρμακοεπαγρύπνηση: Fax: 210 99.47.377 • email:pharmacovigilance@mylan.gr

 **Mylan**
Seeing
is believing



Δύο περιστατικά υποθυρεοειδισμού: Μυξοιδηματικό κώμα και παράταση του QT σε πρωτοδιαγνωσθέντα υποθεροειδισμό | Διάγνωση και αντιμετώπιση



Χατζηγεωργίου Ιωάννης

Ιωάννης Χατζηγεωργίου¹, Ραφαήλ Γιαννάς¹, Μανώλης Ζούλιας²,
Αντρέ Γεωργαλή¹, Σταματίνα Παγώνη², Δημήτριος Πειχαμπέρης¹.

1: Γενικό Νοσοκομείο Σύρου, Ερμούπολη

2: Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Γεώργιος Γεννηματάς, Αθήνα

Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Ιωάννης Χατζηγεωργίου

Διευθυντής Ε.Σ.Υ.

Γενικό Νοσοκομείο Σύρου

Τηλ.: 22813 60511

email: hatzigeorgiouio@gmail.com

Περίληψη

Ο υποθυρεοειδισμός είναι συχνό ενδοκρινολογικό νόσημα. Διακρίνεται σε συγγενή και επίκτητο. Το κλινικό σύνδρομο που συνιστά τον υποθυρεοειδισμό είναι η έλλειψη ή τα χαμηλά επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών με συνέπεια μείωση του ρυθμού των μεταβολικών διεργασιών. Μπορεί να επηρεαστούν όλα τα οργανικά συστήματα. Το μυξοιδηματικό κώμα είναι σπανιότατη κατάσταση, η οποία αν δεν διαγνωσθεί έγκαιρα ώστε να δοθεί η κατάλληλη θεραπεία, οδηγεί στον θάνατο. Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται ένα ενδιαφέρον περιστατικό μυξοιδηματικού κώματος, το οποίο ευτυχώς διαγνώστηκε έγκαιρα. Η ασθενής επιβίωσε, αφού πρώτα διασωληνώθηκε, και έλαβε την κατάλληλη αγωγή. Επίσης παρουσιάζεται ένα δεύτερο περιστατικό όπου πρωτοδιαγνώστηκε κλινικός υποθυρεοειδισμός ο οποίος παρουσίασε ως καρδιακή εκδήλωση παράταση του QT διαστήματος, μια επιπλοκή δυνητικά θανατηφόρα.

Two cases of hypothyroidism: Myxedema coma and elongation of QT in first diagnosed hypothyroidism | Diagnosis and treatment

Rafael Giannas¹, Ioannis Hadjigeorgiou¹, Manolis Zoulias², Andre Georgalli¹, Stamatina Pagonis²,
Dimitrios Peihamberis¹.

1: General Hospital of Syros, Ermoupolis

2: General State Hospital Georgios Gennimatas, Athens

Summary

Hypothyroidism is a common endocrinological disease. It can either be congenital (primary), or secondary to other conditions, most commonly autoimmune thyroiditis. The clinical syndrome that constitutes hypothyroidism is due to the complete absence, or low levels of thyroid hormones, with a resultant reduction of the metabolic rate. All organic systems may be affected. Myxedema coma is a very rare situation in our time, which, if it is not diagnosed timely in order to be appropriately treated, leads to death. In this presentation we describe an interesting case of myxedema coma, which was diagnosed timely. The patient survived, after receiving the appropriate treatment. There is also presented a second case where a new diagnosed case of clinical hypothyroidism was complicated with elongation of QT interval, which is a potential cause of sudden death.

Παρουσίαση 1ου περιστατικού:

Η ασθενής, ετών 74, προσκομίστηκε στα επείγοντα πρωτοβάθμιου Νοσοκομείου της Αθήνας λόγω αναφερόμενης πτώσης επιπέδου συνείδησης, από ημερών. Εξετάστηκε αρχικά στα ΤΕΠ Νευρολογικού, όπου διενεργήθηκε αξονική τομογραφία εγκεφάλου, η οποία ήταν αρνητική για παρουσία εγκεφαλικής αιμορραγίας. Διαπιστώθηκαν 2-3 υπόπυκνες αλλοιώσεις διαμέτρου χιλιοστών στα βασικά γάγγλια, και 2 υπόπυκνες αλλοιώσεις χιλιοστών στην γέφυρα. Εισήχθη στη Γ' Παθολογική κλινική ως πιθανό ΑΕΕ. Κατά την εισαγωγή: Αρτηριακή Πίεση: 110/70 mmHg, σφύξεις 55 bpm, τιμή σακχάρου τριχοειδικού αίματος 80mg/dl.

Κατά την κλινική εξέταση της ασθενούς διαπιστώθηκαν τα εξής: η ασθενής δεν ανταποκρινόταν στα επώδυνα, δεν απαντούσε σε εντολές και δεν τις

εκτελούσε. Άνω και κάτω άκρα ψυχρά, κορμός επίσης ψυχρός, προσωπείο οιδηματώδες, ωχρότητα δέρματος. Κοιλία ανώδυνη, μείωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος δεξιά, καρδιακοί τόνοι βύθιοι, μειωμένη διούρηση. Η τοξικολογική ορού και ούρων ήταν αρνητική. Από τον αρχικό εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε υπονατριαιμία ($\text{Na} = 130 \text{ mmol/l}$). Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρθηκε από τους συγγενείς κατάθλιψη, οστεοπόρωση, και υποθυρεοειδισμός για τον οποίο ελάμβανε $\text{tb T4 } 75 \text{ mcg}$, το οποίο όμως είχε διακόψει από έτους.

Αέρια αίματος: $\text{pH: } 7,354$ $\text{pCO}_2: 41,7 \text{ mmHg}$ $\text{pO}_2: 109 \text{ mmHg}$ $\text{SO}_2: 98\%$ $\text{HCO}_3: 22,7 \text{ mmol/l}$ $\text{BE: } -2,7 \text{ mmol/l}$.

Από το συγγενικό περιβάλλον αναφέρθηκε βραδυψυχισμός, πεσμένη διάθεση, διαταραχές ύπνου και όρεξης, διαταραχές συγκέντρωσης, και μειωμένη

δραστηριότητα από εννέα μηνών τουλάχιστον.

Τέθηκε η υποψία από τους θεράποντες μυξοιδηματικού κώματος.

Ζητήθηκαν επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών, τα οποία είχαν ως εξής:

1ος έλεγχος: TSH>100 μUI/ml και fT₄<5,15 μUI/ml

2ος έλεγχος: TSH: 125 μUI/ml και fT <5,15 μUI/ml

Ενημερώθηκαν οι ιατροί της Ενδοκρινολογικής κλινικής και η ασθενής διακομίστηκε επείγοντως στην Ενδοκρινολογική κλινική ως μυξοιδηματικό κώμα.

Η ασθενής αντιμετωπίστηκε αρχικά με χορήγηση iv L-θυροξίνης. Λόγω περαιτέρω επιδείνωσης της κλινικής εικόνας της ασθενούς, την επόμενη μέρα διασωληνώθηκε, και μεταφέρθηκε στην ΜΕΘ του Νοσοκομείου Γ. Γεννηματάς. Εκεί διαπιστώθηκαν πύκνωση δεξιάς βάσης από την ακτινογραφία θώρακος, και σημαντική περικαρδιακή συλλογή από τον υπέρηχο καρδιάς. Από το αιματολογικό προφίλ αναιμία με πτώση όλων των σειρών. Διενεργήθηκε μυελόγραμμα από το οποίο διαπιστώθηκε μυελός συμβατός με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο του τύπου της ανθεκτικής αναιμίας με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (MDS – RA/RARS). Η ασθενής σταδιακά βελτιώθηκε, αποσωληνώθηκε, και τελικά έλαβε εξιτήριο από την Γ' Παθολογική κλινική του Νοσοκομείου Γ. Γεννηματάς.

Παρουσίαση 2ου περιστατικού:

Το δεύτερο περιστατικό αφορά ασθενή 87 ετών με ατομικό αναμνηστικό σοβαρής στένωσης ΑοV, και χρόνιας νεφρικής νόσου, κλινήρης με κατάκλιση όσφυος, υπό αγωγή με κλοπιδογρέλη, καρβεδιλόλη, φουροσεμίδη και ομεπραζόλη. Διακομίστηκε σε δευτεροβάθμιο Νοσοκομείο της περιφέρειας λόγω αναφερόμενης σταδιακής έκπτωσης επιπέδου συνειδήσεως. Στα ΤΕΠ διαπιστώθηκε: ΑΠ 106/50 mmHg, σφύξεις 45 bpm, SO₂ 91% , glu 119 mg/dl. Καρδιακοί τόνοι βύθιοι, άρρυθμοι, αναπνευστικό ψιθύρισμα υποτρίζοντες βάσεων, κοιλία ανώδυνη, 'μυξοιδηματικό προσωπείο, βραδυψυχισμός (κλίμακα Γλασκώβης 10/15).Απο το ΗΚΓ διαπιστώθηκε εκσεσημασμένη βραδυκαρδία και παράταση του QT διαστήματος, με QT/QTc= 614/574 ms. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε υπερκαλιαιμία (K=6,4 mmol/l) και επηρεασμένη νεφρι-

κή λειτουργία (Ur=171 mg/dl , Cr=2,6 mg/dl). Από τον απεικονιστικό έλεγχο που διενεργήθηκε διαπιστώθηκαν: Από την αξονική εγκεφάλου πολλαπλές υπόπυκνες αλλοιώσεις παλαιότερου χρόνου. Από την αξονική θώρακος πλευριτικές συλλογές υγρού αμφοτερόπλευρα με τάση εγκύστωσης, καθώς και μικρή περικαρδιακή συλλογή υγρού. Από την αξονική κοιλίας μικρή περιηπατική συλλογή υγρού, καθώς και μικρή συλλογή υγρού στις παρακολικές αύλακες. Διακόπηκε η καρβεδιλόλη, και έγινε διόρθωση της υπερκαλιαιμίας με ενυδάτωση και χορήγηση ινσουλίνης σε iv ορό γλυκόζης 10%. Από τον έλεγχο του θυρεοειδούς διαπιστώθηκε τιμή TSH> 100 μUI/ml σε δύο διαφορετικές μετρήσεις, οπότε διαπιστώθηκε πρωτοδιαγνωσθείς υποθυρεοειδισμός. Η ασθενής στην περίπτωση αυτή αντιμετωπίστηκε με επιτυχία με χορήγηση per os λεβοθυροξίνης, σε δοσολογία 75mcg, με βελτίωση της κλινικής εικόνας .Σημειώνεται ότι αναφέρεται ότι από τους β-αποκλειστές μόνο η σοταλόλη μπορεί να προκαλέσει επιμήκυνση του QT διαστήματος.

Παθοφυσιολογία:

Ο όρος μυξοίδημα χρησιμοποιείται για την περιγραφή των δερματολογικών αλλοιώσεων που παρουσιάζονται επί βαρέως υποθυρεοειδισμού. Αφορά την εναπόθεση βλεννοπολυσακχαριτών στην δερμίδα με συνέπεια οίδημα της πληγείσας περιοχής.

Το μυξοιδηματικό κώμα είναι σπάνια, απειλητική για την ζωή κατάσταση επί βαρέως υποθυρεοειδισμού με τις γνωστές παθοφυσιολογικές συνέπειες: 1) Μειωμένη καρδιακή συσταλτικότητα – βραδυκαρδία, μειωμένο κλάσμα εξώθησης, υπόταση, περικαρδιακές συλλογές πλούσιες σε βλεννοπολυσακχαρίτες.

2) Πτώση επιπέδου συνείδησης που μπορεί να φτάσει μέχρι και σε κωματώδη κατάσταση.

3) Υποαερισμός, λόγω κεντρικής καταστολής του κέντρου της αναπνοής, με αποτέλεσμα μειωμένη απάντηση στα ερεθίσματα υποξίας και υπερκαπνίας.

4) Μείωση ρυθμού σπειραματικής διήθησης λόγω χαμηλής καρδιακής παροχής, περιφερικής αγγειοδιαστολής, και πιθανής ραβδομυόλυσης. Επίσης, συχνά παρουσιάζεται υπονατρίαμια

5) Εναπόθεση βλεννοπολυσακχαριτών και οίδημα του βλεννογόνου του τοιχώματος του γαστρεντερικού σωλήνα. Δυσανορρόφηση, παραλυτικός ειλεός, megacolon, ασκίτης.

6) Ελάττωση παραγόντων πήξης του αίματος, με συνέπεια αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Αναιμία που μπορεί να είναι μικροκυτταρική, μακροκυτταρική ή και ορθόχρωμη.

Καρδιακές επιπλοκές υποθυρεοειδισμού:

Οι καρδιακές εκδηλώσεις του υποθυρεοειδισμού περιλαμβάνουν διαστολική δυσλειτουργία, μειωμένη συσταλτικότητα, και περιστασιακά, περιφερικές συλλογές υγρού και καρδιακή ανεπάρκεια. Από το ΗΚΓ μπορεί να διαπιστωθούν βραδυκαρδία, block δεξιού σκέλους (RBBB), ανεστραμμένο T κύμα, παράταση του QT διαστήματος, και σπάνια κοιλιακή αρρυθμία και torsade de points. Έχει δειχθεί ότι η παράταση του QT διαστήματος σχετίζεται με κακόηθεις κοιλιακές αρρυθμίες και αιφνίδιο θάνατο. Το διάστημα QT διορθωμένο με τον καρδιακό ρυθμό (QT/QTc) είναι ένας εν δυνάμει σημαντικός προγνωστικός δείκτης αιφνιδίου θανάτου.

Συμπεράσματα:

Η πρώτη ασθενής παρουσίασε βραδυκαρδία, περικαρδιακή συλλογή, αναιμία, χαμηλή θερμοκρασία σώματος, υπερκαπνία, υπονατρία, βραδυψυχισμό, και τελικά κώμα, ως επί παρατεταμένου υποθυρεοειδισμού με κατάληξη, όπως αναφέρθηκε μυξοδηματικό κώμα. Διασωληνώθηκε, και έλαβε εν-

δοφλέβια αγωγή L-θυροξίνης επιτυχώς, με αποτέλεσμα ανάνηψη και εξιτήριο.

Η πρόγνωση μυξοδηματικού κώματος είναι βαρύτερη, με αναφερόμενη στη βιβλιογραφία θνητότητα πάνω από 50% χωρίς θεραπεία. Ακόμα και με έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση η θνητότητα μπορεί να είναι έως και 25%. Συνηθέστερα αίτια θανάτου είναι η αναπνευστική ανεπάρκεια, η σήψη, και η αιμορραγία πεπτικού.

Υπάρχουν λίγα επιδημιολογικά στοιχεία. Αναφέρεται επίπτωση μυξοδηματικού κώματος 0,22/1000000/έτος σε Ισπανική μελέτη του 2004. Το μυξοδηματικό κώμα είναι σπανιότατη κατάσταση, για την οποία όμως ο θεράπων ιατρός πρέπει να βρίσκεται σε εγρήγορση επί ανάλογης συμπτωματολογίας και ιστορικού, λόγω της βαρύτητας πρόγνωσης που έχει αν δεν δοθεί άμεσα η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

Η δεύτερη ασθενής παρουσίασε εκσεσημασμένη βραδυκαρδία και παράταση του QT διαστήματος, κατάσταση που μπορεί να έχει ως επιπλοκή αιφνίδιο θάνατο. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται άμεση συσχέτιση της παράτασης του διαστήματος QT με τα επίπεδα της TSH στον κλινικό, αλλά ακόμη και στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό.

Απαιτείται συνεπώς η εγρήγορση του κλινικού ιατρού για αυτή την επικίνδυνη για την ζωή του ασθενούς καρδιακή επιπλοκή.

Βιβλιογραφία:

- 1 Beynon J, Akhtar S, Kearney T. Predictors of outcome in myxedema coma. Critical care, 2008
- 2 Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet 2004, March 6.
- 3 Rodriguez I, Fluiters E, Peter-Mendez LF, et al. Factors associated with mortality of patients with myxedema coma: prospective study in 11 cases treated in a single institution. Journal of Endocrinology, 2004, February.
- 4 Mackerrow SD, Osborn LA, Levy H, Eaton RP, Economou P. Myxedema-associated cardiogenic shock treated with intravenous triiodothyronine. Annals of Internal Medicine, 1992, December 15
- 5 Derubertis FR, Michelis MF, Btoom ME, Mintz DH, Field JB, Davis BB. Impaired water excretion in myxedema. American Journal of Medicine, 1971, July.
- 6 Kwaku MP, Burman KD. Myxedema coma. Journal of Intensive Care Medicine, 2007, July-August.
- 7 Dutta P, Bhansali A, Mascodi SR, et al. Predictor of outcome in myxedema coma: a study from a tertiary care center. Critical Care, 2008.
- 8 Bakiner O, Ertorer ME, Haydardedeoglu FE, Bozkizli E, Tutuncu NB, Demirag NG. Subclinical hypothyroidism is characterized by increased QT interval dispersion among women. Med Princ Pract 2008, 17(5) 390-4.
- 9 Shojaie M, Eshraghian A. Primary hypothyroidism presenting with torsades de points type tachycardia: a case report. Cases J 2008 1:298.

Ο παράγοντας αύξησης των ινοβλαστών 23 στη χρόνια νεφρική νόσο



Μύρου Αθηνά

Μύρου Αθηνά¹, Ασλανίδης Θεόδωρος², Καραμούζης Μιχάλης³, Διδάγγελος Τριαντάφυλλος¹, Απόστολος Χατζητόλιος¹, Δημήτριος Γρέκας¹.

1. Ά Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

2.ΕΚΑΒ Θεσσαλονίκης

3.Μικροβιολογικό Εργαστήριο ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Αθηνά Μύρου,

Αίγινας 5, TK 54352, Θεσσαλονίκη

Τηλ.: 6949867515

email: taniamyrou@gmail.com

Περίληψη

Εισαγωγή: Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) η ομοιοστασία του ασβεστίου και του φωσφόρου αποτελεί ιατρική πρόκληση για την αποφυγή των δυσάρεστων επιπλοκών της νεφρικής οστικής νόσου. Η μελέτη της παθοφυσιολογίας των σχετιζόμενων με τη ΧΝΝ διαταραχών των οστών και της αυξημένης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας επικέντρωσε τα ερευνητικά ιατρικά βέλη προς μια νέα ομάδα κυκλοφορούντων παραγόντων, τις φωσφατονίνες. Την τελευταία δεκαετία υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για τον αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών - 23 (FGF23). Ο FGF23 παρουσιάζει σημαντική αύξηση στη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και σχετίζεται ανεξάρτητα με την κακή νεφρική και καρδιαγγειακή έκβαση και θνησιμότητα.

Σκοπός: Είναι η βιβλιογραφική αναζήτηση και αποτίμηση ερευνών που μελετούν το ρόλο του FGF23 στη χρόνια νεφρική νόσο.

Υλικό-Μέθοδος: Δύο ανεξάρτητοι ερευνητές (Μ.Α.,Α.Θ.) πραγματοποίησαν αναζήτηση της βάσης δεδομένων PubMed χρησιμοποιώντας τις λέξεις- κλειδιά “[chronic kidney disease] AND [FGF23] OR [FGF-23] OR [Fibroblast Growth Factor 23]”. [όρος MeSH]. Η αναζήτηση έγινε σε έγκριτες επιστημονικές βάσεις, όπως το PubMed, το ScienceDirect και το Scopus, βάσει των σχετικών λέξεων-κλειδιών.

Συμπεράσματα: Τα νεότερα δεδομένα που αφορούν το ρόλο του FGF23 τόσο στην παθοφυσιολογία του δευτεροπαθή υπερπαθαθυρεοϊδισμού, όσο και στην εκδήλωση των καρδιαγγει-

ακών επιπλοκών της ΧΝΝ ανοίγουν νέους ορίζοντες στην κατανόηση και αντιμετώπιση της αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών αυτών.

Λέξεις – Κλειδιά: ΧΝΝ, GFR, FGF23, βιταμίνη D, PTH, καρδιαγγειακός κίνδυνος

Role of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in chronic kidney disease

Myrou Athena¹, Aslanidis Theodoros², Karamouzis Michalis³, Didagelos Triantafyllos¹, Apostolos Hatzitolios¹, Dimitrios Grekas¹.

1. 1st Propedeutic Department of Internal Medicine, AHEPA University Hospital, Thessaloniki.

2. National Center of Emergency Care, Thessaloniki Department.

3. Biochemistry Laboratory, School of Medicine, Aristotle University, Thessaloniki.

Summary

Introductions: In chronic renal disease (CRD), calcium and phosphorus homeostasis presents a challenge for the any physician. Thus, it is no surprise that a lot of work research is performed about the pathophysiology of CRD and especially possible new biomarkers, such as phosphatonines. During the last decay, there is an augmenting interest research about Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23). The latter is increased in chronic renal disease and has been suggested as an independent mortality and morbidity predictor. **Aim:** The present paper represents a literature review and synthesis of the available data about FGF23 in CRD. **Methods:** Two individual researchers conducted internet search in PubMed, ScienceDirect and Scopus medical databases, using PubMed MesH terms “[chronic kidney disease] AND [FGF23] OR [FGF-23] OR [Fibroblast Growth Factor 23]”. Results of the search were used to produce the current narrative review. **Results/Conclusion:** New data provide insights in the pathophysiology of CRD and especially secondary hyperparathyroidism and suggest a new role of FGF23 both as diagnostic and prognostic biomarker in those patients.

Εισαγωγή

Η χρόνια νεφρική νόσος παλαιότερα αναφερόμενη ως χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, είναι ένα κλινικό σύνδρομο που εκδηλώνεται προοδευτικά με μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο εμφανίζουν εξαιρετικά υψηλή θνητότητα, έως και 100 φορές περισσότερη από εκείνη της αντίστοιχης ηλικίας του γενικού πληθυσμού. Στην Ελλάδα ποσοστό 10-15% του γενικού πληθυσμού πάσχει από ΧΝΝ και μάλιστα περισσότεροι από τους μισούς δεν το γνωρίζουν, ενώ 10.000 εξ' αυτών βρίσκονται στο τελικό στάδιο και

απαιτείται εξωνεφρική κάθαρση. Η αύξηση του μέσου όρου ηλικίας έχει ως αποτέλεσμα τη γήρανση του γενικού πληθυσμού και η συνύπαρξη άλλων συννοσηροτήτων που η επίπτωσή τους εμφανίζει γραμμική σχέση με την ηλικία, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία κ.α. αναπάντεχα αυξάνει το ποσοστό ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο. Οι σοβαρές επιπτώσεις της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (ΧΝΝ) σε επίπεδο δημόσιας υγείας και οικονομικής επιβάρυνσης την έχουν καταστήσει ως προτεραιότητα.^{1,2}

Η νόσος σηματοδοτεί την παρουσία νεφρικής

βλάβης που εκδηλώνεται από μη φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης ή από τη μειωμένη νεφρική λειτουργία ποσοτικοποιημένη με τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) η οποία επιμένει για περισσότερο από 3 μήνες.³

Ο προσδιορισμός του GFR αποτελεί τη βασική εργαστηριακή παράμετρο εκτίμησης και παρακολούθησης της νεφρικής νόσου, καθώς η μείωσή του μπορεί να αποτελεί το μόνο πρώιμο εργαστηριακό σημείο της παρουσίας νεφρικής νόσου. Για το λόγο αυτό αποτελεί το αντιπροσωπευτικότερο μέτρο εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας.⁴

Ωστόσο, η μέτρηση μεταβολών των δεικτών όπως η ουρία και η κρεατινίνη του ορού αίματος είναι απαραίτητη.⁵

Στη ΧΝΝ σύμφωνα με τη θεωρία η ομοιοστασία ασβεστίου-φωσφόρου ρυθμίζεται από τον άξονα παραθορμόνης-καλσιτριόλης. Ως απάντηση στην υπασβεσταιμία και την υπερφωσφαταιμία εκκρίνεται από τους παραθυρεοειδείς αδένες η παραθορμόνη, η οποία ελαττώνει την απέκκριση ασβεστίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, ενώ παράλληλα αυξάνει στο εγγύς εσπειραμένο την αποβολή φωσφόρου και την παραγωγή καλσιτριόλης. Η παραθορμόνη προκαλεί απελευθέρωση ασβεστίου και φωσφόρου από τα οστά, ενώ η καλσιτριόλη αυξάνει την εντερική απορρόφησή τους. Η καλσιτριόλη αναστέλλει την παραγωγή παραθορμόνης ολοκληρώνοντας έναν κύκλο παλίνδρομης ρύθμισης με αποκατάσταση των επιπέδων ασβεστίου, ενώ η φωσφατουρική δράση της παραθορμόνης αποτρέπει την υπερφωσφαταιμία.⁷

Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ΔΥΠΘ) θεωρούνταν αποτέλεσμα της υπασβεσταιμίας λόγω ελαττωμένης δυνατότητας παραγωγής καλσιτριόλης και της κατακράτησης φωσφόρου λόγω ελαττωμένης νεφρικής μάζας.⁸ Τα νεότερα δεδομένα υποδηλώνουν ότι αρχική διαταραχή είναι η αύξηση των επιπέδων του FGF23 ως απάντηση στη μείωση της δυνατότητας απέκκρισης του αυξημένου φορτίου φωσφόρου με αδιευκρίνιστο μηχανισμό. Ο FGF23 αυξάνει την κλασματική απέκκριση του φωσφόρου, ενώ ελαττώνει τα επίπεδα καλσιτριόλης και την απορρόφηση φωσφόρου από το έντερο. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνονται φυσιολογικά επίπεδα φωσφόρου σε βάρος των μειωμένων επιπέδων καλσιτριόλης με συνέπεια την

ελλιπή καταστολή των παραθυρεοειδών αδένων και την εκδήλωση ΔΥΠΘ. Στην τελευταία συντελεί και η αντίσταση των παραθυρεοειδών αδένων στην ανασταλτική δράση του FGF23 που παρατηρείται στη ΧΝΝ και οφείλεται στην ελαττωμένη έκφραση του συμπλέγματος FGFR-Klotho στην επιφάνεια των παραθυρεοειδών κυττάρων^{6,10}. Σε πιο προχωρημένα στάδια ΧΝΝ λόγω αδυναμίας αποβολής φωσφόρου εκδηλώνεται υπερφωσφαταιμία και ο FGF23 αυξάνεται με παραιτέρω αρνητική επίδραση στην εξέλιξη του ΔΥΠΘ. Τα υψηλά επίπεδα του FGF23 ασκούν δράσεις και σε άλλα όργανα-στόχους όπως η καρδιά και τα αγγεία και συμβάλλουν στην ανάπτυξη επιπλοκών της ΧΝΝ, όπως η καρδιαγγειακή θνητότητα, η αγγειοπάθεια και η μυοκαρδιοπάθεια¹¹.

Η νέα αυτή θεωρία κατά την οποία η αύξηση του FGF23 προηγείται της υπερφωσφαταιμίας και οδηγεί στην εκδήλωση του ΔΥΠΘ, ενώ ακόμα ασκεί άμεση καρδιαγγειακή τοξικότητα, έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία. Σύμφωνα με αυτή τα επίπεδα του FGF23 αποτελούν παράγοντα κινδύνου ή και στόχο θεραπευτικών παρεμβάσεων¹¹.

ΦΩΣΦΑΤΟΝΙΝΕΣ

=Παρά το ότι η παραθορμόνη και η 1,25(OH)₂ βιταμίνη D μπορούν να ερμηνεύσουν τις περισσότερες από τις φυσιολογικές και παθοφυσιολογικές διεργασίες στο μεταβολισμό του φωσφόρου υπάρχουν αρκετές διαταραχές που δεν μπορούν να ερμηνευτούν από διαταραχές των ανωτέρω ορμονών και μόνο. Πειραματικές και κλινικές μελέτες ανέδειξαν νέους παράγοντες οι οποίοι συμμετέχουν στην ομοιοστασία του φωσφόρου, τις φωσφατονίνες^{12,13}.

Η οικογένεια των FGF ανακαλύφθηκε από τον Armelin το 1973. Σήμερα γνωρίζουμε 22 μέλη, FGF1-FGF23. Πρόκειται για πρωτεΐνες που αποτελούνται από 150 έως 300 αμινοξέα και χωρίζονται σε 7 υποοικογένειες, FGF1/2, FGF4/5/6, FGF3/7/10/22, FGF8/17/18, FGF9/16/20, FGF11/12/13 και FGF15/19/21/23. Διακρίνονται σε εσωκρινείς, παρακρινείς και ενδοκρινείς παράγοντες, ανάλογα με τον μηχανισμό δράσης τους¹⁴. Οι εσωκρινείς FGF που περιλαμβάνουν τέσσερα μέλη FGF είναι ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες, που λειτουργικά δεν είναι όμοιες με τους παρακρινείς ή

τους ενδοκρινείς παράγοντες. Οι ενδοκρινείς περιλαμβάνουν τον FGF19, FGF21 και FGF23.

Οι υποοικογένειες FGF1/2, FGF4/5/6, FGF3/7/10/22, FGF8/17/18 και FGF9/16/20 δρουν ως παρακρινικά μόρια σηματοδότησης μέσω ενεργοποίησης της τυροσινικής κινάσης και της θειικής ηπαρίνης ως συμπαράγοντα. Η υποοικογένεια FGF15/19/21/23 δρα ως ενδοκρινικό μόριο σηματοδότησης μέσω των υποδοχέων τους FGFR και του συμπαράγοντα *aklotho* και *βklotho*.¹⁵

Ο FGF23 στη χρόνια νεφρική νόσο.

Ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (FGF) 23 αποτελεί μια ορμόνη που παράγεται κυρίως από τα οστεοκύτταρα, τους λεμφαδένες, το θύμο αδέν, τον μυελό των οστών, τα φλεβικά τριχοειδή. Ο FGF23 είναι μια πρωτεΐνη που αποτελείται από 251 αμινοξέα με μοριακό βάρος 32kD που κωδικοποιείται από το γονίδιο που εδράζεται στο χρωμόσωμα 12p13. Η ανακάλυψη του αυξητικού παράγοντα FGF23 έφερε επανάσταση στην κατανόηση των σχέσεων και αλληλεπιδράσεων μεταξύ νεφρών-οστών και των μέχρι τώρα επικρατούντων ορμονών της ομοιοστασίας του φωσφόρου, της παραθορμόνης και της βιταμίνης D^{16,17}.

Η δράση του FGF23 στα όργανα-στόχους απαιτεί τη σύνδεσή του με τον υποδοχέα του FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor) και με τον συνυποδοχέα του *Klotho*, η οποία προσδίδει στον FGFR ειδική ικανότητα σύνδεσης με τον FGF23. Ο συνυποδοχέας *Klotho* αυξάνει τη χημική συγγένεια του FGFR με τον FGF23 με αποτέλεσμα τη φωσφατουρική δράση του τελευταίου. Η κλοθώ εκφράζεται σε αρκετά όργανα όπως στο νεφρό, στους παραθυρεοειδείς αδένες, στις ωοθήκες κ.α. και μειώνει την απέκκριση ασβεστίου στα ούρα¹⁸.

Ο FGF23, όπως αναφέρθηκε, ανήκει στην οικογένεια των φωσφατονίνων και ο κύριος στόχος του είναι ο νεφρός, όπου ρυθμίζει το μεταβολισμό του φωσφόρου και της βιταμίνης D. Η δράση του είναι φωσφατουρική, μειώνοντας τη νατριοεξαρτώμενη επαναρρόφηση του φωσφόρου στα νεφρικά επιθηλιακά κύτταρα (αναστέλλοντας τη δράση του συµμεταφορέα νατρίου-φωσφόρου 2 α και 2c) και επίσης αναστέλλοντας την 1 α-υδροξυλάση μειώνει την παραγωγή της 1,25(OH)₂D₃ και επάγει την έκφραση της 24 α υδροξυλάσης που υδροξυλιώνει την καλσιτριόλη σε λιγότερο ενεργό μετα-

βολίτη 1,24,25(OH)₂D₃^{19,20}.

Οι παραθυρεοειδείς αδένες αποτελούν έναν ακόμη στόχο του FGF23, όπου εμποδίζει την έκκριση της παραθορμόνης (PTH).

Στο πλαίσιο της ΧΝΝ η υπερφωσφαταιμία συνιστά έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων και κατ'επέκταση της θνησιμότητας²¹. Η ελαττωμένη απέκκριση φωσφόρου έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση παραγωγής FGF23, η συγκέντρωση του οποίου αυξάνεται ακόμη περισσότερο λόγω και κατακράτησής του και αδυναμία απέκκρισής του ως επακόλουθο νεφρικής έκπτωσης. Όσο ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειώνεται, τόσο τα επίπεδα του FGF23 αυξάνονται (έως και 1000 φορές πάνω από το φυσιολογικό) στη ΧΝΝ τελικού σταδίου. Οι αντισταθμιστικές αυξήσεις του FGF23 και της PTH υποβοηθούν τη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων του φωσφόρου στην πλειοψηφία των ασθενών που βρίσκονται είτε στα πρώιμα είτε στα ενδιάμεσα στάδια της ΧΝΝ.²²

Στα πρώιμα στάδια της νεφρικής νόσου παρατηρείται αύξηση του FGF23 και τα επίπεδα του φωσφόρου παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα με τίμημα όμως τη μειωμένη καταστολή των παραθυρεοειδών αδένων και την εκδήλωση δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Σε τελικά στάδια ΧΝΝ ο FGF23 παρουσιάζει θετική συσχέτιση με καρδιαγγειακά συμβάντα και θεωρείται ως προγνωστικός παράγοντας κινδύνου.^{18,23}

Οι Pavik et al (2013) αναφέρουν πως η διαμεμβρανική πρωτεΐνη *Klotho* και ο FGF23 συνιστούν τους κύριους ρυθμιστές του οστικού μεταβολισμού στη χρόνια νεφρική νόσο. Παρά την αποδεδειγμένη αύξηση των επιπέδων του παράγοντα FGF23 κατά τα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ, η γνώση σχετικά με τα επίπεδα της πρωτεΐνης *Klotho* στα διαφορετικά στάδια της ΧΝΝ είναι περιορισμένη. Ως εκ τούτου διεξήγαγαν μελέτη διασταυρούμενης παρατήρησης σε 87 ασθενείς προκειμένου να μετρηθούν η διαλυτή *Klotho*, ο FGF23, η PTH, η 1,25-διυδροξυ βιταμίνη D₃.

Τα αποτελέσματα έδειξαν πως στην περίπτωση της ΧΝΝ (στάδια 1-5) η *Klotho* και η 1,25D μειώθηκαν γραμμικά ενώ η PTH και ο FGF23 παρουσίασαν μία γραμμή βάσης στα αρχικά στάδια της νόσου και μία εν συνεχεία καμπυλόγραμμη αύξηση με το πέρασμα των σταδίων της. Στη συνέχεια, τα

επίπεδα της Klotho μειώθηκαν κατά 4,8 pg/mL και τα επίπεδα της 1,25D κατά 0,30 ng/L. Παράλληλα μειώθηκε η GFR κατά 1 mL/min/1,73 m². Οι ερευνητές συμπέραναν πως τα επίπεδα της διαλυτής Klotho και 1,25D μειώνονται και τα επίπεδα του FGF23 αυξάνονται στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ ενώ τα επίπεδα της PTH αυξάνονται σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου.²⁴

Οι Isakova et al (2011) μέτρησαν σε δείγματα αίματος από 3.879 ασθενείς τον παράγοντα FGF23. Αναλυτικότερα τα επίπεδα κατά μέσο όρο του φωσφόρου και της παραθορμόνης στον ορό ήταν εντός φυσιολογικού εύρους, αλλά ο μέσος όρος του FGF23 ήταν αξιοσημείωτα μεγαλύτερος από ό, τι στους υγιείς πληθυσμούς και αυξήθηκε σημαντικά με τη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR). Τα υψηλά επίπεδα του FGF23 ορίστηκαν ως αυτά που βρίσκονταν πάνω από 100 RU/ml και ήταν συχνότερα στην υπερφωσφαταιμία και στο δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμό σε όλα τα στάδια του eGFR. Ως εκ τούτου οι συγγραφείς σχολιάζουν πως η αύξηση του FGF23 είναι μια κοινή εκδήλωση της ΧΝΝ και αναπτύσσεται νωρίτερα από την αύξηση του φωσφόρου ή της PTH με αποτέλεσμα οι μετρήσεις του FGF23 να καθίστανται ως ένας ευαίσθητος πρώιμος βιοδείκτης του μεταβολισμού του φωσφόρου

σε ασθενείς με ΧΝΝ.

Οι Chudek et al (2014) διερεύνησαν τον FGF23 στην πρώιμη ΧΝΝ στους ηλικιωμένους και εφάρμοσαν μετρήσεις των iFGF23, cFGF23 στο πλάσμα, του ασβεστίου, της λευκωματίνης, της κρεατινίνης, της ουρίας, της κυστατίνης C, της iPTH, της βιταμίνης 25-OH-D3 και του φωσφόρου στον ορό σε 3780 συμμετέχοντες άνω των 65 ετών. Η μελέτη τους διαπίστωσε πως η αύξηση του cFGF23 προηγείτο τόσο της αύξησης στην iPTH όσο και του iFGF23 καθώς μειώθηκε το eGFR. Παράλληλα, η αύξηση του επιπέδου του iFGF23 στο πλάσμα δεν προηγείτο της αύξησης των συγκεντρώσεων του iPTH στον ορό και δεν εμφανίστηκε πριν από το στάδιο 3 της ΧΝΝ σε ηλικιωμένα άτομα.

Ωστόσο, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως ο δείκτης cFGF23 δεν συνιστά πρώιμο δείκτη της παρουσίας της ΧΝΝ στους ηλικιωμένους ασθενείς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα νεότερα δεδομένα που αφορούν το ρόλο του FGF23 τόσο στην παθοφυσιολογία του ΔΥΠΘ όσο και στην εκδήλωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών της ΧΝΝ ανοίγουν νέους ορίζοντες στην κατανόηση και αντιμετώπιση της αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών αυτών

Βιβλιογραφία

1. Foley RN, Parfrey PS et al. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-119.
2. USRDS 2013
3. Levin A. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:S11-5
4. Mamjunath G, Samak MJ et al. Levey. Estimating the glomerular filtration rate. *Postgrad Med*. 2001;110(6):55-6
5. Levey AS, Coresh J et al. National kidney Foundation Practice Guidelines for CKD: Evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139:137-147
6. Silver J et al. Phosphate and the parathyroid. *Kidney Int* 2009;75:898-905
7. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 2008;118:3820-3828
8. Rodriguez M et al. PTH, FGF23 and early CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2008;75:3391-3393
9. Slatopolsky E. The intact nephron hypothesis. *Kidney Int* 2011;79:S3-S8
10. Komaba H et al. FGF23-parathyroid interaction: implications in CKD. *Kidney Int* 2010;77:292-298
11. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1427-1435

12. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C et al. (2012). Age and Association of Kidney Measures With Mortality and End-stage Renal Disease. *Journal of the American Medical Association*, 308(22):2349-2360.
13. Γεωργούλας Θ.Η επίδραση της χορήγησης βιταμίνης D και της 1,25 διυδροξυ-βιταμίνης D3 στα επίπεδα πλάσματος του FGF23 σε ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D.2014
14. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. (2001). Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(11):6500-5.
15. Nobuyuki I, Hiroyo O. Pathophysiological roles of FGF signaling in the heart. *Front Physiol* 2013;4:427
16. Schiari SC, Kumar R. The phosphatonin pathway. *Kidney Int* 2004;65:1-14
17. Liu S et al. Pathogenic role of FGF23 in Hyp mice. *Am J Physiol* 2006;291:E38-49.
18. Bernheim J, Benchetrit S. The potential roles of FGF23 and klotho in the prognosis of renal and cardiovascular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2433-38
19. Kuro OM. Phosphate and klotho. *Kidney Int* 2011;S20-23
20. Πάλλης Δ. κ.α. Αναστολείς FGF23 στη ΧΝΝ. *Σκελετική υγεία*. 2014
21. Isakova T, Gutierrez OM and Wolf. A blueprint for randomized trials targeting phosphorus metabolism in CKD. *Kidney Int*. 2009;76:705-16
22. Levin A, Bakris GL et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium and phosphorus in patients with CKD: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*. 2007;71:31-8
23. Isakova, Gutierrez, Wolf. Pilot study of dietary phosphorus restriction in patients with CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:S84-91
24. Pavik I, Jaeger P, Ebner L, Wagner CA, Petzold K, Spichtig D, Poster D, Wüthrich RP, Russmann S, Serra AL. Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(2):352-9.

Κλινική εφαρμογή των αναστολέων της PCSK9 σε ένα εξειδικευμένο ιατρείο



Φώτιος Μπάρκας

Φώτιος Μπάρκας ^{1,2}, Ευάγγελος Λυμπερόπουλος ^{1,2}, Αναστάζια Κεή ^{1,2}, Ανδρομάχη Μακρή²,
Ευσταθία Μεγαπάνου ^{1,2}, Αδελαΐδα Πανταζή ², Μωυσής Ελισάφ ^{1,2}, Γεώργιος Λιάμης ^{1,2}

1 Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

2 Β' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Γεώργιος Λιάμης, MD, PhD

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας

Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Λεωφόρος Σταύρου Νιάρχου, 45110, Ιωάννινα, Ελλάδα

Τηλ.: +302651007509 Φαξ: +302651007016

e-mail: gliamis@cc.uoi.gr

Περίληψη

Σκοπός: Η καταγραφή των ασθενών που είναι υποψήφιοι για αγωγή με αναστολείς της PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9).

Μέθοδοι: Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης στην οποία συμμετείχαν 1,000 ενήλικοι ασθενείς που παρακολουθούνται στο εξωτερικό ιατρείο Λιπιδίων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για ≥ 3 έτη. Οι κατηγορίες των ασθενών που ήταν υποψήφιοι για τη χορήγηση αναστολέων της PCSK9 ορίστηκαν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης. Ως επιθετική αγωγή με στατίνη ορίστηκε εκείνη που αναμένεται να μειώσει τα επίπεδα της χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C) κατά $\geq 50\%$.

Αποτελέσματα: Από το σύνολο των ατόμων που συμμετείχε στη μελέτη, το 17% των ατόμων είχε διαγνωσθεί με CVD, το 6% με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και βλάβη οργάνου στόχου, το 11% των ατόμων είχε οικογενή υπερχοληστερολαιμία (FH) και το 4% εμφάνισε δυσανεξία στη στατίνη. Τα επίπεδα της LDL-C για τις 3 κατηγορίες ασθενών που ελάμβαναν επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή ήταν 97 mg/dL (εύρος:46-305), 69mg/dL (εύρος:54-159) και 107 mg/dL (εύρος:45-242), αντίστοιχα, ενώ τα άτομα που εμφάνισαν δυσανεξία στις στατίνες και ελάμβαναν οποιαδήποτε υπολιπιδαιμική αγωγή σε ανεκτή δόση είχαν επίπεδα LDL-C 104 mg/dL (εύρος:32-230). Από τους ασθενείς που ελάμβαναν επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή, 11 από τους 27 ασθενείς με CVD, 1 από τους 5 διαβητικούς ασθενείς με βλάβη οργάνου στόχου και 10 από

τους 51 ασθενείς με FH ήταν υποψήφιοι για αγωγή με αναστολείς της PCSK9. Αντίστοιχα, 12 από τους 41 ασθενείς που εμφάνισαν δυσανεξία στις στατίνες ήταν επίσης υποψήφιος να λάβει αναστολείς της PCSK9.

Συμπεράσματα: Ένα ικανό ποσοστό υπερλιπιδαιμικών ασθενών υψηλού κινδύνου και ιδιαίτερα οι ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και FH δεν επιτυγχάνουν τους στόχους της αγωγής όσον αφορά τη LDL-C και είναι υποψήφιοι για αγωγή με αναστολείς της PCSK9.

Λέξεις – Κλειδιά: επίτευξη, στόχοι, χοληστερόλη, PCSK9 αναστολείς

Clinical application of PCSK9 inhibitors in a specialized lipid clinic

Fotios Barkas ^{1,2}, Evangelos Liberopoulos ^{1,2}, Anastazia Kei ^{1,2}, Andromachi Makri ², Efstathia Megapanou ^{1,2}, Adelaida Pantazi ², Moses Elisaf ^{1,2}, George Liamis ^{1,2}

1 Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Ioannina, Ioannina, Greece

2 2nd Department of Internal Medicine, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece

Summary

Aim: To record how many patients are candidates for treatment with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors in the setting of a specialized lipid clinic.

Methods: This was a retrospective observational study including 1,000 adult dyslipidemic patients followed-up for ≥ 3 years in a specialized lipid clinic. The groups of patients being candidates for PCSK9 inhibitors were defined according to the guidelines of Hellenic Atherosclerosis Society. As high intensity statins were considered those expected to reduce low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels by $\geq 50\%$.

Results: Of the total study participants, 17% of the subjects were diagnosed with cardiovascular disease (CVD), 6% with type 2 diabetes and target organ damage, 11% had familial hypercholesterolemia (FH) and 4% exhibited statin intolerance. LDL-C levels for the first three groups of patients receiving high intensity statin treatment were 97 mg/dL (46-305), 69 mg/dL (54-159) and 107 mg/dL (45-242), respectively. Patients with statin intolerance and receiving any hypolipidemic treatment at any tolerable dose had LDL-C levels of 104 mg/dL (32-230). Of the patients receiving aggressive lipid-lowering treatment, 11 out of 27 CVD patients and one of 5 diabetic patients with target organ damage had LDL-C ≥ 100 mg/dL, whereas 10 of 51 FH patients had LDL-C ≥ 130 mg/dL. Correspondingly, 12 out of the 41 patients who had statin intolerance were also candidates for PCSK9 inhibitors.

Conclusions: A considerable proportion of hyperlipidemic patients at high cardiovascular risk and especially those with FH, do not achieve optimal LDL-C levels and are candidates for treatment with PCSK9 inhibitors.

Keywords: target, achievement, attainment, cholesterol, PCSK9 inhibitors

Introduction

Cardiovascular (CV) disease remains the major leading cause of mortality in the developed countries.[1] Although statins are the cornerstone therapy for the primary and secondary CV prevention [2], since the statin-mediated cholesterol reduction reduces CV mortality [3], a considerable proportion of patients remains undertreated in everyday clinical practice.[4-6] In both Greece and the rest European countries a few patients do not receive intensive hypolipidemic therapy and mostly those at very high CV risk do not achieve optimal low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels as proposed by the European guidelines.[4-9] Nevertheless, even the prescription of high doses of high-intensity statins do not lead to effective LDL-C reduction. [8, 10-13] On the other hand, combination therapies of a statin with other hypolipidemic drugs, such as ezetimibe or the inhibitors of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), induce greater LDL-C reduction rather than statin monotherapy.[14, 15] Considering the controversial results of the studies evaluating the cost-effectiveness of the PCSK9 inhibitors [16-22], it would be of great interest to record the patients who would be candidate to take such treatment in clinical practice.

In the present study, we aimed to evaluate the rates of LDL-C target attainment according to the recent guidelines of the Hellenic Atherosclerosis Society (HAS) and to record the proportion of the candidates for treatment with PCSK9 inhibitors according to the Consensus Panel of the Hellenic Atherosclerosis Society.[23, 24]

Methods

As previously described, this was a retrospective study including 1,000 adult dyslipidemic individuals with a follow-up of ≥ 3 years who attended the Outpatient Lipid Clinic of University Hospital of Ioannina in Greece.[7-9] The study protocol was approved by the institutional Ethics Committee.

Demographic characteristics as well as clinical and laboratory data were recorded. These included age, gender, smoking status and body mass index (BMI) together with history of CV risk factors and concomitant diseases. Prescribed

lipid-lowering medications were also recorded, including the name and dose of statins and other lipid-lowering drugs (i.e. ezetimibe, colessevelam, fibrates and ω -3 fatty acids). Study participants were classified into three CV risk categories: very high, high and moderate according to the HAS guidelines.[23] The corresponding LDL-C goals were 50% LDL-C reduction and LDL-C < 70 mg/dL, < 100 mg/dL and < 115 mg/dL, respectively. In our cohort, subjects were stratified in CV risk groups according to the HAS guidelines and ten-year cardiovascular risk was estimated by the Hellenic SCORE.[25] Familial Hypercholesterolemia (FH) was defined according to the diagnostic criteria of Dutch Lipid Clinic Network. Hyperlipidemic individuals fulfilling the criteria of 'definite' or 'probable' FH were considered as heterozygous FH patients in the present study.

The intensity of statin therapy was classified as high, moderate and low on the basis of the average expected LDL-C lowering of 50, 30-50 and $< 30\%$, respectively. Daily doses of atorvastatin 40-80 mg and rosuvastatin 20-40 mg were considered as high-intensity statins.

According to the Hellenic Expert Consensus, the eligible patients for administration of monoclonal antibodies against PCSK9 are the following: 1) Adult patients with established atherosclerotic CV disease or diabetic patients with known CV disease or chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate ≤ 60 mL/min/1.73 m² and/or albuminuria for at least 3 months) or other target organ damage who have LDL-C ≥ 100 mg/dL despite being under appropriate health-diet and pharmaceutical treatment with the maximum tolerated dose of a high-intensity statin (atorvastatin 40/80 mg or rosuvastatin 20/40 mg) + ezetimibe 10 mg, 2) adult patients with FH without known atherosclerotic CV disease and LDL-C ≥ 130 mg/dL despite being under appropriate and pharmaceutical treatment with the maximum tolerated dose of a high-intensity (atorvastatin 40/80 mg or rosuvastatin 20/40 mg) + ezetimibe 10 mg and 3) high- or very high-risk patients (HELLENIC SCORE $> 5\%$ or $> 10\%$, respectively) who are intolerant to statins and have LDL-C ≥ 130 or ≥ 100 mg/dL, respectively, under any tolerated lipid-lowering treatment.[24]

For the purposes of the present analysis we report: 1) the rates of LDL-C goal achievement and 2) the proportion of the candidates for administration of monoclonal antibodies against PCSK9.

Statistical analysis

Analysis of efficacy parameters was performed descriptively. Continuous numeric variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation and median (interquartile range; IQR) if Gaussian or non-Gaussian distributed, respectively. For categorical values, frequency counts and percentages were applied. Chi-square tests were performed for interactions between categorical values. The difference of variables between 2 or more groups was assessed by analysis of variance (ANOVA) and post-hoc least significant difference (LSD) tests were used for the comparison of variables or ratios of interest between two groups. Two-tailed significance was defined as $p < 0.05$. Data analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 23.0 software (SPSS IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Results

Study population

A total of 1,000 subjects were included and followed up for a median of 6 years (4-10). Demographic and clinical characteristics of the study population are shown in Table 1. Subjects' median age was 64 years and 45% of those were males. Of note, 17% of the study participants were diagnosed with CV disease, 6% had diabetes with target organ damage and 11% fulfilled the criteria for FH.

Ninety four percent of subjects were on lipid-lowering therapy: 91% on statins (68% on statin monotherapy and 32% on combined therapy). In 25% of subjects statins were combined with ezetimibe, 5% with ω -3 fatty acids, 4% with fibrates, and 1% with colessevelam. Some patients were on triple combinations (e.g. statin + ezetimibe + fibrate). Among non-statin treated patients (9% of the whole population), 69% were not on any lipid-lowering medication, 24% were on fibrates, 9% on ezetimibe and 7% on ω -3 fatty

acids. Four percent of all patients were unable to tolerate even low-dose statin treatment.

Selected lipid-lowering therapies and LDL-C goal achievement across CV risk groups

Selected lipid-lowering treatment and rates of LDL-C target achievement across CV risk groups are shown in Table 2. Patients at 'very-high' CV risk were more likely to receive 'high-intensity' statin treatment compared with those at 'high' and 'moderate' CV risk, while approximately half of patients in each CV risk group were treated with a 'moderate-intensity' statin therapy (Table 2). A non-significant trend towards a higher rate of a statin + ezetimibe combination treatment was noted in subjects at 'very-high' and 'high' CV risk compared with those at 'moderate' CV risk (Table 2).

Patients at 'very-high' CV risk had the lowest rate of LDL-C target attainment compared with the other 2 groups (16 vs 27 vs 59%, $p < 0.05$) (Table 2). The combination treatment of a statin with ezetimibe achieved higher rates of LDL-C target attainment compared with statin monotherapy (41 vs 27%, $p < 0.05$), whereas the additional use of ezetimibe boosted the anticipated LDL-C reduction $\geq 50\%$ of high-intensity statin monotherapy (76 vs 47%, $p < 0.05$).

Candidates for administration of monoclonal antibodies against PCSK9

Table 3 presents the median LDL-C levels of patients taking high-intensity statin therapy plus ezetimibe. Of the patients receiving aggressive lipid-lowering treatment, 11 out of 27 patients with CV disease and one of 5 diabetic patients with target organ damage had LDL-C ≥ 100 mg/dL, whereas 10 of 51 FH patients had LDL-C ≥ 130 mg/dL. Correspondingly, 12 out of the 41 patients who had statin intolerance were also candidates for PCSK9 inhibitors.

Discussion

The present study shows that LDL-C target attainment remains poor in everyday clinical practice. Although the use of combination statin therapy with ezetimibe boosts LDL-C reduction, a

considerable proportion of high risk patients and especially those with CV disease or FH, remain undertreated and are candidates for therapy with PCSK9 inhibitors.

LDL-C reduction remains the main target of primary and secondary CV prevention.[2] Nevertheless, our results showing that LDL-C goal achievement is far from optimal in everyday clinical practice are in agreement with previously published studies. EUROASPIRE IV, a cross-sectional trial conducted in 24 European countries with a total of 16,426 study participants, showed similar low rates of LDL-C goal achievement, mostly in those with coronary heart disease (19.3%).[6] Furthermore, Dyslipidemia International Study II (DYSIS II) demonstrated that only 29.4% of the enrolled 10,661 patients with coronary heart disease had optimal LDL-C levels.[5] Likewise, additional studies have demonstrated low rates of LDL-C target attainment not only in patients with CV disease [4, 26, 27], but also in other high risk patients, such as those with diabetes and FH.[28-30] Of note, our rates of LDL-C goal achievement were the lowest compared with the aforementioned studies. This could be attributed to the fact that our study adapted the most recent guidelines which additionally require the stringent target of the anticipated 50% LDL-C reduction in high risk individuals.

There are several reasons accounting for poor LDL-C target attainment in clinical practice. First, compliance with treatment should be considered. A previous analysis of ours along with other studies have shown that poor compliers exhibit lower rates of LDL-C attainment compared with good compliers.[9, 31] This issue is relevant since poor adherence to lipid-lowering treatment has been associated with increased CV morbidity and mortality.[32] Some strategies can increase compliance with treatment. For instance, fixed-dose combinations of lipid-lowering medications can improve compliance leading to a long overdue reduction in CV events.[33] In addition, reluctance of physicians to prescribe a more aggressive lipid-lowering therapy plays a detrimental role. Indeed, high doses of statin therapy are avoided in everyday clinical practice due to the fear of potential side effects.[7, 9] In our study, almost

half of the patients at high CV risk were taking high-intensity statin and only 25% of those were taking combination therapy of a statin plus ezetimibe. Similarly to ours, previously published studies have demonstrated that statin utilization is low in clinical practice, even in very-high and high risk patients.[11, 34] Thus, more aggressive lipid lowering therapies, such as statin therapy at maximal dose or combination treatment with ezetimibe, are needed in order to increase LDL-C target attainment. Indeed, our results showed that combination statin therapy with ezetimibe achieved higher rates of LDL-C goal achievement compared with statin monotherapy, whereas the additional use of ezetimibe on high intensity statin treatment boosted the anticipated LDL-C reduction $\geq 50\%$. [8] Nevertheless, a considerable proportion of patients at high risk, such as those with CV disease or FH, remained undertreated in our study despite their potent lipid-lowering therapy. Indeed, high-intensity statin therapy does not always achieve $\geq 50\%$ LDL-C reduction [13], whereas optimal LDL-C goal achievement in FH patients remains a challenge in clinical practice. [12, 35] Finally, statin intolerance, which appears more common in real world practice than the randomized trials [36], might be a reason for poor LDL-C target attainment, since such individuals cannot tolerate statin at maximal doses if not at all. This has attracted most attention, given the well-established consequences of increased cardiovascular events and mortality associated with statin discontinuation.[37] In this context, new treatment modalities are needed in order to overcome the issue of poor LDL-C target attainment in everyday clinical practice.

Several trial and meta-analyses have endorsed the effectiveness of PCSK9 inhibitors in LDL-C reduction.[15, 38, 39] Considering the recent results of the FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) trial showing that the use of evolocumab on a background of statin therapy reduced the risk of CV events by 15% [40], current guidelines propose the use of PCSK9 inhibitors in certain patient groups. [24] Nevertheless, there is a debate whether these drugs should be widely used in the market

because of their neural effect on mortality and their cost.[18] Several analyses argue that PCSK9 inhibitor use even in patients with FH or CV disease does not meet generally acceptable incremental cost-effectiveness thresholds and they have reached the conclusion that significant discounts are necessary to meet conventional cost-effectiveness standards.[17, 41, 42] Considering this debate, there is an urgent need for trials identifying the proportion of patients being candidates for PCSK9 inhibitors in everyday clinical practice. To the best of our knowledge, our trial was the first to evaluate the applicability of PCSK9 inhibitors in the setting of a lipid clinic. Our results showed that a considerable proportion of patients diagnosed with either CV disease or FH are candidates for treatment with PCSK9 inhibitors (40 and 20%, respectively), despite

taking aggressive lipid-lowering therapy. Thus, our study highlights the need for future policies reducing the cost of PCSK9 inhibitors therapies, whereas physicians should be alarmed to identify those patients who remain undertreated and are candidates for such treatment.

Conclusion

Despite the available lipid-lowering drugs, the majority of patients at high CV risk are either mistreated or undertreated. Although the additional use of ezetimibe on high-intensity statin therapy boosts LDL-C reduction, a considerable proportion of patients with CV disease or FH remain undertreated and are candidates for administration of monoclonal antibodies against PCSK9.

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the study population.

Variable	Total study participants (n=1000)
Age, years	64 (55-72)
Male sex, %	45
Smoking, %	15
Family history of premature coronary heart disease, %	23
Metabolic syndrome, %	55
Hypertension, %	73
Body mass index, kg/m ²	28.3 (25.7-31.1)
Systolic blood pressure, mmHg	130 (120-136)
Diastolic blood pressure, mmHg	78 (72-84)
Total cholesterol, mg/dL	178 (154-200)
Triglycerides, mg/dL	112 (84-150)
High-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	53 (45-62)
Low-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	98 (79-117)
Lipid-lowering treatment, % ¥	94
Statin treatment, %	91
Cardiovascular risk, %	
Very-high	47
High	41
Moderate	12
Morbidities, %	
Diabetes	21

<i>Diabetes with target organ damage</i>	6
<i>Chronic kidney disease</i>	18
<i>Cardiovascular disease</i>	17
<i>Familial hypercholesterolemia</i>	11
<i>Statin intolerance</i>	4

Values are expressed as median (range).

Table 2. Lipid-lowering treatment and LDL-C target attainment across the CV risk groups.			
Variable	Cardiovascular risk groups		
	'Moderate' risk (n=115)	'High' risk (n=408)	'Very-high' risk (n=477)
<i>Intensity of statin treatment</i>			
'High-intensity', %	17*	27*	40
'Moderate-intensity', %	55	57	53
'Low-intensity', %	7*	4*	1
No statin treatment, %	21*	12*	6
Statin plus ezetimibe, %	19	24	24
High intensity statin plus ezetimibe, %	6	11	13
LDL-C target attainment, %	59*	27*	16

ANOVA analysis was performed across cardiovascular risk groups

* p <0.05 for the post-hoc LSD comparison with individuals at 'very-high' cardiovascular risk

Abbreviations: LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; ANOVA: Analysis of variance; LSD: least significant difference

Table 3. LDL-C levels of patients taking high-intensity statin therapy with ezetimibe.					
Variable		LDL-C levels (mg/dL)			
	Median (range)	<70 mg/dL (n)	70-100 mg/dL (n)	100-130 mg/dL (n)	>130 mg/dL (n)
Adult patients with established CV disease (n=27)	97 (46-305)	7	9	5	6
Diabetic patients with target organ damage (n=5)	69 (54-159)	4	0	1	0
FH patients without CV disease (n=51)	107 (45-242)	6	14	20	10
Patients with statin intolerance (n=41)	104 (32-230)	4	17	8	12

Abbreviations: LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol, CV = cardiovascular, FH = familial hypercholesterolemia

Βιβλιογραφία

1. Atlas Writing, G., et al., European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*, 2018. 39(7): p. 508-579.
2. Catapano, A.L., et al., 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016. 37(39): p. 2999-3058.
3. Baigent, C., et al., Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005. 366(9493): p. 1267-78.
4. Elisaf, M.S. and N. Nikas, Centralized Pan-European survey on the undertreatment of hypercholesterolemia in patients using lipid lowering drugs--the CEPHEUS-Greece survey. *Angiology*, 2010. 61(5): p. 465-74.
5. Gitt, A.K., et al., Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: Results from the Dyslipidemia International Study II. *Atherosclerosis*, 2017. 266: p. 158-166.
6. Kotseva, K., et al., EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*, 2016. 23(6): p. 636-48.
7. Barkas, F., et al., Attainment of multifactorial treatment targets among the elderly in a lipid clinic. *J Geriatr Cardiol*, 2015. 12(3): p. 239-45.
8. Barkas, F., et al., How effective are the ESC/EAS and 2013 ACC/AHA guidelines in treating dyslipidemia? Lessons from a lipid clinic. *Curr Med Res Opin*, 2015. 31(2): p. 221-8.
9. Barkas, F., et al., Lipid target achievement among patients with very high and high cardiovascular risk in a lipid clinic. *Angiology*, 2015. 66(4): p. 346-53.
10. Arca, M., et al., Statin utilization and lipid goal attainment in high or very-high cardiovascular risk patients: Insights from Italian general practice. *Atherosclerosis*, 2018. 271: p. 120-127.
11. Fox, K.M., et al., Treatment patterns and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal attainment among patients receiving high- or moderate-intensity statins. *Clin Res Cardiol*, 2017.
12. Oh, J., et al., Target achievement with maximal statin-based lipid-lowering therapy in Korean patients with familial hypercholesterolemia: A study supported by the Korean Society of Lipid and Atherosclerosis. *Clin Cardiol*, 2017. 40(12): p. 1291-1296.
13. Ridker, P.M., et al., Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J*, 2016. 37(17): p. 1373-9.
14. Cannon, C.P., et al., Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2015. 372(25): p. 2387-97.
15. Toth, P.P., et al., Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and Other Therapies for the Management of Lipid Levels in Hyperlipidemia. *J Am Heart Assoc*, 2017. 6(10).
16. Stam-Slob, M.C., et al., Cost-effectiveness of PCSK9 inhibition in addition to standard lipid-lowering therapy in patients at high risk for vascular disease. *Int J Cardiol*, 2018. 253: p. 148-154.
17. Kazi, D.S., et al., Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA*, 2016. 316(7): p. 743-53.
18. Schmidt, A.F., et al., PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 4: p. CD011748.
19. Villa, G., et al., Cost-effectiveness of Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in Spain. *Clin Ther*, 2017. 39(4): p. 771-786 e3.
20. Arrieta, A., et al., Economic Evaluation of PCSK9 Inhibitors in Reducing Cardiovascular Risk from Health System and Private Payer Perspectives. *PLoS One*, 2017. 12(1): p. e0169761.
21. Everett, B.M., R.J. Smith, and W.R. Hiatt, Reducing LDL with PCSK9 Inhibitors--The Clinical Benefit of Lipid Drugs. *N Engl J Med*, 2015. 373(17): p. 1588-91.
22. Tice, J.A., D.S. Kazi, and S.D. Pearson, Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors for Treatment of High Cholesterol Levels: Effectiveness and Value. *JAMA Intern Med*,

2016. 176(1): p. 107-8.
23. Elisaf, M., et al., Updated guidelines of the Hellenic Society of Atherosclerosis for the diagnosis and treatment of dyslipidemia-2014. *Hellenic Journal of Atherosclerosis*, 2014. 5(3): p. 151-163.
24. Achimastos, A., et al., Expert consensus on the rational clinical use of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors. *Hormones*, 2016. 15(1): p. 8-14.
25. Panagiotakos, D.B., et al., Statistical modelling of 10-year fatal cardiovascular disease risk in Greece: the HellenicSCORE (a calibration of the ESC SCORE project). *Hellenic J Cardiol*, 2007. 48(2): p. 55-63.
26. Wang, Y., et al., Real-world study of low-density lipoprotein cholesterol levels and cardiovascular outcomes in Chinese: A retrospective cohort study in post-percutaneous coronary intervention acute coronary syndrome patients. *Int J Cardiol*, 2017. 249: p. 18-24.
27. Xanthopoulou, I., et al., First-line treatment patterns and lipid target levels attainment in very high cardiovascular risk outpatients. *Lipids Health Dis*, 2013. 12: p. 170.
28. Khunti, K., et al., Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018. 137: p. 137-148.
29. Bogsrud, M.P., et al., Treatment goal attainment in children with familial hypercholesterolemia: A cohort study of 302 children in Norway. *J Clin Lipidol*, 2018. 12(2): p. 375-382.
30. Tsimihodimos, V., et al., Effects of benchmarking on the quality of type 2 diabetes care: results of the OPTIMISE (Optimal Type 2 Diabetes Management Including Benchmarking and Standard Treatment) study in Greece. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2015. 6(5): p. 199-209.
31. Guglielmi, V., et al., Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: A real-world evidence study in primary care. *Atherosclerosis*, 2017. 263: p. 36-41.
32. Liberopoulos, E.N., et al., Compliance with lipid-lowering therapy and its impact on cardiovascular morbidity and mortality. *Expert Opin Drug Saf*, 2008. 7(6): p. 717-25.
33. Barkas, F., E. Liberopoulos, and M. Elisaf, Impact of compliance with antihypertensive and lipid-lowering treatment on cardiovascular risk – Benefits of fixed-dose combinations. *Hellenic J Atherosclerosis*, 2013. 4(1): p. 31-39.
34. Marz, W., et al., Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany. *Atherosclerosis*, 2018. 268: p. 99-107.
35. Arca, M., Old challenges and new opportunities in the clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH): The promises of PCSK9 inhibitors. *Atherosclerosis*, 2017. 256: p. 134-145.
36. Stroes, E.S., et al., Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*, 2015. 36(17): p. 1012-22.
37. Kim, M.C., et al., Impact of postdischarge statin withdrawal on long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2015. 115(1): p. 1-7.
38. Descamps, O.S., et al., Anti-PCSK9 antibodies for hypercholesterolaemia: Overview of clinical data and implications for primary care. *Int J Clin Pract*, 2017. 71(8).
39. Gouni-Berthold, I., et al., Systematic review of published Phase 3 data on anti-PCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia. *Br J Clin Pharmacol*, 2016. 82(6): p. 1412-1443.
40. Sabatine, M.S., et al., Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017. 376(18): p. 1713-1722.
41. Arrieta, A., et al., Updated Cost-effectiveness Assessments of PCSK9 Inhibitors From the Perspectives of the Health System and Private Payers: Insights Derived From the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol*, 2017. 2(12): p. 1369-1374.
42. Hlatky, M.A. and D.S. Kazi, PCSK9 Inhibitors: Economics and Policy. *J Am Coll Cardiol*, 2017. 70(21): p. 2677-2687.



Γιγαντοκυτταρική ηπατίτιδα με χαρακτηριστικά οξείας σοβαρής αυτοανόσου ηπατίτιδας, επαγόμενη από την λήψη δικλοφενάκης σε ασθενή με πρωτοπαθή μυελοϊνωση



Πνινελόπη Αρβανίτη

Πνινελόπη Αρβανίτη¹, Γεώργιος Κουκούλης², Γεώργιος Ν. Νταλέκος¹, Καλλιόπη Ζάχου¹

1 Παθολογική Κλινική κι Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

2 Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

Υπεύθυνος Επικοινωνίας:

Ζάχου Καλλιόπη

Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τηλ.: 2413502889

e mail: zachoukalliopi@gmail.com

Περίληψη

Η γιγαντοκυτταρική ηπατίτιδα (ΓΗ) παρατηρείται συνήθως σε ηπατικά νοσήματα κατά τη νεογνική και πρώτη παιδική ηλικία, ενώ είναι σπάνια στους ενήλικους στους οποίους περιγράφεται με τον όρο «μετα-νεογνική γιγαντοκυτταρική ηπατίτιδα» (ΜΓΗ). Η ΜΓΗ συσχετίζεται με μία ποικιλία νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων τοξικών ουσιών, ιογενών λοιμώξεων και αυτοανόσων νοσημάτων του ήπατος με πιο συχνό την αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΑΗ). Στο συγκεκριμένο άρθρο, παρουσιάζεται μία περίπτωση ΜΓΗ σε ασθενή ηλικίας 76 ετών, χωρίς γνωστό ιστορικό ηπατικής νόσου που παρουσίασε ένα επεισόδιο οξείας σοβαρής ηπατίτιδας. Μετά τον ενδελεχή αποκλεισμό άλλων αιτιών οξείας ηπατίτιδας τόσο με απεικονιστικές, ορολογικές, μικροβιολογικές όσο και ανοσολογικές μεθόδους, τέθηκε η διάγνωση της οξείας σοβαρής ΑΗ (ΟΣ-ΑΗ). Η ασθενής έλαβε αγωγή με κορτικοστεροειδή χωρίς ανταπόκριση και απεβίωσε 3 ημέρες αργότερα λόγω οξείας κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας (ΟΚΗΑ). Η βιοψία που διενεργήθηκε μετά θάνατον ανέδειξε τυπικά ευρήματα ΜΓΗ. Η ΜΓΗ θα πρέπει πάντα να τίθεται στη διαφορική διάγνωση ανεξήγητης οξείας ηπατοκυτταρικής βλάβης, καθώς εν αντιθέσει με τη συγκεκριμένη ασθενή, η πρώιμη έναρξη κορτικοστεροειδών μπορεί να αποδειχθεί σωτήρια.

Postinfantile Giant Cell Hepatitis with Features of Acute Severe Autoimmune Hepatitis Probably Triggered by Diclofenac in a Patient with Primary Myelofibrosis

Pinelopi Arvaniti,¹ George K. Koukoulis,² and George N. Dalekos¹, Kalliopi Zachou¹

¹ Department of Medicine and Research Laboratory of Internal Medicine, School of Medicine, University of Thessaly, Larissa, Greece

² Department of Pathology, Medical School, University of Thessaly, Larissa, Greece

Summary

Giant cell hepatitis (GCH) is commonly reported in neonatal and infantile liver diseases but rarely in adults where the term postinfantile GCH (PIGCH) is used. PIGCH is associated with many diseases, including drugs toxicity, viruses, and autoimmune liver diseases, with autoimmune hepatitis (AIH) being the most prevalent. We present a case of PIGCH in a 76-year-old female without known history of liver disease who suffered from an acute severe episode of hepatitis. After careful exclusion of other hepatitis causes by imaging, virological, immunological, and microbiological investigations, a diagnosis of acute severe AIH (ASAIH) was established. The patient was started on corticosteroids but she did not respond and died 3 days later because of advanced acute liver failure. Postmortem liver biopsy showed typical PIGCH lesions. Physicians must keep this catastrophic entity in mind in cases of unexplained acute liver injury as, contrary to our case, prompt rescue therapy with corticosteroids may be life-saving.

Εισαγωγή

Η γιγαντοκυτταρική ηπατίτιδα (ΓΗ) αποτελεί μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και πολυπύρρνα ηπατοκύτταρα, η οποία μπορεί να παρατηρηθεί σε ένα ευρύ φάσμα ηπατικών νοσημάτων κυρίως κατά την παιδική και νεογνική ηλικία (1). Αντιθέτως, η κατάσταση αυτή είναι εξαιρετικά σπάνια σε ενήλικες ασθενείς, με ή χωρίς την ύπαρξη υποκείμενης ηπατοπάθειας, και σε αυτές τις περιπτώσεις περιγράφεται με τον όρο «μετανεογνική γιγαντοκυτταρική ηπατίτιδα» (ΜΓΗ). Η ΜΓΗ αποτελεί ένα μη ειδικό υπότυπο ηπατίτιδας που μπορεί να παρατηρηθεί σε ένα ευρύ φάσμα φλεγμονωδών και χολοστατικών νοσημάτων του ήπατος, ενώ φαίνεται να αποτελεί μία αναγεννητική αντίδραση των ηπατοκυττάρων σε ποικιλία βλα-

πτικών παραγόντων (2). Τόσο η παθογένεια όσο και η αιτιολογία της ΜΓΗ δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένα (2-5). Μέχρι σήμερα μόλις 100 περιπτώσεις ασθενών έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία τα τελευταία 30 χρόνια (2). Η ΜΓΗ έχει συσχετιστεί με τοξικότητα επαγόμενη από φάρμακα, ιογενείς λοιμώξεις, αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος, ενώ η αυτοάνοση ηπατίτιδα αντιπροσωπεύει το πιο συχνό αίτιο, περίπου το 40% των περιπτώσεων που έχουν δημοσιευτεί στη βιβλιογραφία (2,4-8). Η τελική έκβαση των ασθενών εξαρτάται από την υποκείμενη αιτιολογία και κυμαίνεται από την πλήρη ομαλοποίηση της ηπατικής βιοχημείας έως την ανάπτυξη κίρρωσης ή κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας (2,6-7).

Παρουσιάζεται η περίπτωση ασθενούς με ιστο-

λογικά επιβεβαιωμένη ΜΓΗ και χαρακτηριστικά οξείας σοβαρής αυτοανόσου ηπατίτιδας (ΟΣ-ΑΗ) πιθανότατα επαγόμενης από την λήψη δικλοφενάκης χωρίς προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου.

Παρουσίαση ασθενούς

Γυναίκα 76 ετών, εισήχθη στην παθολογική κλινική λόγω άλγους δεξιού υποχονδρίου από 10 ημέρου με επέκταση στη ράχη και προοδευτική εμφάνιση ικτέρου. Η ασθενής λόγω των ανωτέρω συμπτωμάτων, ελάμβανε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (δικλοφενάκη 50mg δύο φορές ημερησίως) ως επί μυοσκελετικού άλγους για διάστημα 7 ημερών προ της εισαγωγής της. Η ηπατική βιοχημεία την εν λόγω χρονική περίοδο ήταν φυσιολογική. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε υποχώρηση των συμπτωμάτων, ενώ η ασθενής ανέφερε επιπλέον εμφάνιση ναυτίας κι εμέτων τα οποία ακολούθησε η εμφάνιση ικτέρου τρεις ημέρες μετά την έναρξη της δικλοφενάκης. Από το ατομικό της αναμνηστικό έπασχε από μυελοϊνωση, γνωστή από διαιτίας, αρτηριακή υπέρταση υπό αγωγή με κιναρπρίλη για 15 έτη ενώ ήταν ετερόζυγος για β-θαλασσαιμία. Δεν ανέφερε κατανάλωση φυτικών σκευασμάτων, συμπληρωμάτων διατροφής ή ναρκωτικών ουσιών ενώ δεν ανέφερε προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου. Από την αντικειμενική εξέταση η ασθενής παρουσίαζε ίκτερο και ηπατοσπληνομεγαλία χωρίς στοιχεία ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο ανεδείχθησαν τα εξής: Hb 10.8g/dl, αιμοπετάλια $73 \times 10^3/\text{mm}^3$, INR 2.32, αλβουμίνη 3.3 g/dl, ολική χολερυθρίνη 15.4 mg/dl, AST 717 IU/L, ALT 679 IU/L, γGT 56 IU/L και IgG ανοσοσφαιρίνη 1760 mg/dl (ανώτατο όριο 1500 mg/dl). Η ακτινογραφία θώρακος ανέδειξε πλευριτική συλλογή αριστερά, ενώ το ηλεκτροκαρδιογράφημα αποκλεισμό δεξιού σκέλους (ΑΔΣ). Από τα αέρια αρτηριακού αίματος ανεδείχθη αναπνευστική αλκάλωση (PH 7.52, pO₂ 68 mmHg, pCO₂ 28 mmHg και HCO₃ 22.9 mEq/L).

Από τον λοιπό αιματολογικό, βιοχημικό και μικροβιολογικό έλεγχο δεν ανεδείχθησαν παθολογικά ευρήματα συμπεριλαμβανομένων των αρνητικών αιμοκαλλιιεργειών. Επιπλέον, ο έλεγχος για ιούς των ιογενών ηπατιτίδων (Α, Β, C και Ε) για ηπατοτρόπους ιούς (EBV, CMV, HIV, HSV) καθώς και για λεϊσμανίαση, φυματίωση, βρουκέλλωση και λεπτοσπείρωση ήταν αρνητικός. Ο ανοσολογικός

έλεγχος για αυτοάνοσα του ήπατος, σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες για τη διάγνωση της ΑΗ, ανέδειξε θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA 1/80) και θετικά αντισώματα έναντι λείων μυϊκών ινών (SMA 1/320) με έμμεσο ανοσοφθορισμό, ενώ με μέθοδο ELISA αποδείχθηκε η ειδικότητά τους έναντι F-actin (9-11). Από το υπερηχογράφημα της κοιλίας ανεδείχθη εκσεσημασμένη σπληνομεγαλία με διάταση της σπληνικής και της πυλαίας φλέβας χωρίς στοιχεία θρόμβωσης αυτών.

Με δεδομένη την ύπαρξη πλευριτικής συλλογής, σε συνδυασμό με την ύπαρξη δεξιού αποκλεισμού στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και αναπνευστικής αλκάλωσης από τα αέρια αρτηριακού αίματος, διενεργήθηκε αξονική τομογραφία με πρωτόκολλο πνευμονικών αγγείων, η οποία απέκλεισε την ύπαρξη πνευμονικής εμβολής. Η διενέργεια βιοψίας ήπατος σε αυτή τη φάση δεν κατέστη δυνατό να πραγματοποιηθεί λόγω διαταραχών πήξης.

Η διαφορική διάγνωση περιελάμβανε όλα τα πιθανά αίτια οξείας σοβαρής ηπατίτιδας και πρωτίστως, την οξεία ιογενή ηπατίτιδα η οποία και αποκλείστηκε μετά τον αρνητικό ιολογικό έλεγχο. Με δεδομένο το ιστορικό μυελοϊνωσης η πιθανότητα οξέος συνδρόμου Budd-Chiari και ισχαιμικής ηπατίτιδας μετά από μαζική πνευμονική εμβολή ή θρόμβωση τέθηκε στη διαφορική διάγνωση. Ωστόσο, και τα δύο αυτά ενδεχόμενα αποκλείστηκαν με βάση τα αρνητικά ευρήματα από τον απεικονιστικό έλεγχο. Επιπλέον, η αλκοολική ηπατίτιδα αποκλείστηκε από τη διαφορική διάγνωση με δεδομένο το αρνητικό ιστορικό κατανάλωσης αλκοόλ. Η σήψη αποκλείστηκε καθώς πολλαπλά σπαιμοκαλλιιεργειών και καλλιιεργειών ούρων ήταν στείρα για βακτήρια και μύκητες. Το ενδεχόμενο ιδιοσυγκρασιακής φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας (Drug Induced Liver Injury, DILI) θεωρήθηκε πιθανό με δεδομένη την πρόσφατη λήψη δικλοφενάκης για διάστημα 7 ημερών. Τέλος η περίπτωση ΟΣ-ΑΗ, είτε πρωτοπαθούς είτε επαγόμενης από λήψη δικλοφενάκης, θεωρήθηκε εξαιρετικά πιθανή μετά τον αποκλεισμό άλλων αιτιών και κυρίως των ιογενών ηπατιτίδων, την ύπαρξη υπερσφαιραιμίας, εύρημα ασυνήθιστο σε περιπτώσεις φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας, και την ανάδειξη θετικού ανοσολογικού ελέγχου (9-11). Πράγματι, το απλοποιημένο σκορ για τη διάγνωση ΑΗ προσδιορίστηκε στο 6, που καθιστά πιθανή τη διάγνωση

παρά την απουσία βιοψίας ήπατος (12). Θα πρέπει να σημειωθεί ωστόσο, πως το απλοποιημένο σκορ δεν έχει σχεδιαστεί για τη διάγνωση της οξείας σοβαρής ΑΗ (13-14).

Με δεδομένη την υψηλή πιθανότητα ΑΗ είτε πρωτοπαθούς είτε φαρμακευτικά επαγόμενης έγινε έναρξη κορτικοστεροειδών (1 g μεθυλπρεδνιζολόνης/ημέρα για 3 ημέρες και στη συνέχεια 1mg/kg πρεδνιζολόνης την ημέρα) ως θεραπεία διάσωσης σύμφωνα με τις οδηγίες αντιμετώπισης της ΑΗ που δημοσιεύθηκαν από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία μελέτης του ήπατος (EASL) και την Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος (13-16).

Παρά την ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοειδών, η ασθενής επιδεινώθηκε κλινικά κι εργαστηριακά (INR 4.74, αλβουμίνη 2.66 g/dl, ολική χολερυθρίνη 48.9 mg/dl, άμεση χολερυθρίνη 27 mg/dl, AST 1402 IU/L, ALT 855 IU/L). Την 3η ημέρα νοσηλείας η ασθενής ανέπτυξε εγκεφαλοπάθεια και αιμορραγία ανώτερου πεπτικού, ενώ το MELD (Model for End Stage Liver Disease) σκορ υπολογίστηκε στο 39. Ωστόσο, λόγω του ατομικού αναμνηστικού μυελοϊνώσεως και της προχωρημένης ηλικίας, η ασθενής δεν ήταν υποψήφια για μεταμόσχευση ήπατος. Τελικά η ασθενής απεβίωσε την 4η ημέρα νοσηλείας και με τη συγκατάθεση του οικογενειακού περιβάλλοντος διενεργήθηκε βιοψία ήπατος μετά θάνατον η οποία ανέδειξε συρρέουσα κεντρολοβιακή νέκρωση, εστιακή περιπυλαία ηπατίτιδα, πυλαία φλεγμονή με διήθηση από λεμφοκύτταρα, πυλαία ίνωση, χολόσταση και λοβιακή φλεγμονή με γιγάντια ηπατοκύτταρα (εικόνες 1 και 2). Η ιστολογική εικόνα ήταν συμβατή με σοβαρή ΜΓΗ πιθανότατα στα πλαίσια ΟΣ-ΑΗ (14).

Συζήτηση

Η παρούσα περιγραφή ασθενούς υποδεικνύει ότι ΜΓΗ, αν και σπάνια στους ενήλικους, δε θα πρέπει να παραβλέπεται ως πιθανός υπότυπος οξείας σοβαρής ηπατίτιδας σε ανεξήγητες περιπτώσεις ασθενών που παρουσιάζουν οξεία σοβαρή ηπατική βλάβη. Η βιοψία ήπατος είναι απαραίτητη για τη διάγνωση καθώς τα μορφολογικά κριτήρια είναι τυπικά στους περισσότερους ασθενείς συμπεριλαμβανομένης της ύπαρξης γιγάντιων ηπατοκυττάρων. Ένας πιθανός μηχανισμός για την ανάπτυξή τους θεωρείται η σύντηξη ηπατοκυττάρων που τείνουν να σχηματίζουν ροζέττες, ενώ ο πολλαπλασιασμός του πυρήνα χωρίς σύγχρονη δι-

αίρεση του κυτταροπλάσματος έχει προταθεί επίσης ως παθογενετικός μηχανισμός, τουλάχιστον σε ένα μέρος των ασθενών (2,4,5,17). Ωστόσο το αν τα γιγάντια ηπατοκύτταρα σχηματίζονται μετά από διαίρεση του πυρήνα χωρίς σύγχρονη διαίρεση του κυτταροπλάσματος ή από σύντηξη διαιρούμενων κυττάρων παραμένει αδιευκρίνιστο (18). Παρ' όλα αυτά η ΜΓΗ θεωρείται μία πολύ σπάνια διαταραχή στους ενήλικους με επίπτωση που κυμαίνεται μεταξύ 0.1 και 0.25% όλων των ηπατικών νοσημάτων (19), αντιπροσωπεύοντας ένα μη ειδικό ιστολογικό πρότυπο με ποικίλη και ίσως ασαφή αιτιολογία (2,4,5).

Από αιτιολογικής σκοπιάς η ΜΓΗ έχει περιγραφεί κατά την κλινική πορεία πολλών ιογενών λοιμώξεων όπως των ηπατιτίδων Α, Β, C και Ε, των ηπατοτρόπων ιών EBV, CMV, HIV και HHV-6 καθώς και λοιμώξεων από παραμυξοϊούς (2,20-26). Επιπλέον, φάρμακα όπως η μεθοτρεξάτη, η 6-μερκαπτοπουρίνη, η χλωπρομαζίνη, η αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ, η δοξικυκλίνη, τα ΜΣΑΦ και τα φυτικά σκευάσματα έχουν ενοχοποιηθεί ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΜΓΗ (2,27-29). Άλλες καταστάσεις που σχετίζονται με την εμφάνιση ΜΓΗ περιλαμβάνουν την ΑΗ, το συστηματικό ερυθρεματώδη λύκο (ΣΕΛ), την αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, την ελκώδη κολίτιδα αλλά και τα αυτοάνοσα χολοστατικά νοσήματα του ήπατος [πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ), πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ)] και τις αιματολογικές κακοήθειες (2,18,30-36). Ωστόσο, η ΑΗ θεωρείται ο πιο συχνός αιτιολογικός παράγοντας στους ενήλικους αντιπροσωπεύοντας το 40% όλων περιπτώσεων (2,8,19,24,37-40). Πράγματι, αρκετοί ασθενείς με ΜΓΗ που έχουν περιγραφεί σε σειρές ασθενών, έχουν χαρακτηριστικά ΑΗ, όπως στη συγκεκριμένη περίπτωση, ενώ ένας ασθενής με σαφώς διαγνωσμένη ΜΓΗ είχε θετικά ANA και SMA αντισώματα, υπεργαμμασφαριναιμία και καλή ανταπόκριση στην ανοσοκαταστολή. (2,5,7,8,24,37-40). Βέβαια, η πιθανότητα ιδιοσυγκρασιακής ηπατοτοξικότητας με επαγωγή ΜΓΗ (DILI-induced) λόγω της κατανάλωσης ΜΣΑΦ δεν μπορεί να αποκλειστεί με βεβαιότητα στην εν λόγω ασθενή. Ωστόσο, η ύπαρξη θετικών αντισωμάτων ANA και SMA, η ύπαρξη αυξημένων επιπέδων IgG ανοσοσφαιρίνης που αποτελεί διακριτό χαρακτηριστικό της ΑΗ και τα ιστολογικά ευρήματα υπέρ

οξείας σοβαρής ΑΗ ακόμη και μετά τη λήψη ώσεων κορτικοειδών κατέστησε απομακρυσμένη τη διάγνωση της φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας. Επιπλέον λόγω της ταχείας εξέλιξης της νόσου δεν ήταν δυνατό να αποσαφηνιστεί εάν επρόκειτο για ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση φαρμακευτικά επαγόμενης ΑΗ ή για πρωτοπαθή ΟΣ-ΑΗ καθώς οι ιστολογικές εκδηλώσεις σε αυτές τις δύο περιπτώσεις είναι πανομοιότυπες (9,11-14).

Σύμφωνα με προηγούμενες δημοσιεύσεις, η δημιουργία γιγαντοκυττάρων παρατηρείται σε περισσότερο από τα 2/3 του παρεγχύματος και είναι περισσότερο εμφανής στη ζώνη 3. Σε περιπτώσεις σχετιζόμενες με αυτοανοσία τα γιγαντοκύτταρα εντοπίζονται στις περιδιαφραγματικές περιοχές με συνοδό ενδολοβιακή νέκρωση και σημαντικού βαθμού περιπυλαία ίνωση (2-6,8). Επιπλέον, ήπια έως σημαντική χολόσταση έχει περιγραφεί σχετιζόμενη ωστόσο με σύνδρομο επικάλυψης ΑΗ/ΠΧΧ ή ΑΗ/ΠΣΧ (17,34-35). Σύμφωνα με τα ανωτέρω, τα ιστολογικά ευρήματα της κεντρολοβιακής συρρέουσας νέκρωσης, εστιακής περιπυλαίας ηπατίτιδας, πυλαίας φλεγμονής με διήθηση από λεμφοκύτταρα και λοβιακής φλεγμονής με γιγαντοκύτταρα ήταν συμβατά με αυτά που προηγουμένως έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με ΜΓΗ οφειλόμενη σε ΑΗ.

Η κλινική πορεία της ΜΓΗ, ποικίλει από την ανάπτυξη οξείας κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας, την εξέλιξη σε χρόνια ηπατίτιδα ή ακόμη και κίρρωση, έως την πλήρη ομαλοποίηση των ιστολογικών ευρημάτων (2,6,41). Συνήθως το αποτέλεσμα εξαρτάται από το υποκείμενο αίτιο. Παρ' όλα αυτά η πρόγνωση είναι δυσμενής με θανατηφόρο έκβαση και ποσοστά επιβίωσης που ανέρχονται μόλις στο 50% στην περίπτωση που ο ασθενής δεν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος (2,41). Όπως στην προκειμένη ασθενή, το υψηλό ποσοστό θνη-

τότητας οφείλεται στην εξέλιξη σε οξεία κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια.

Δεδομένου ότι η ΜΓΗ αποτελεί μία σπάνια κατάσταση, δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες και ως εκ τούτου η θεραπεία δεν έχει αποσαφηνιστεί. Ωστόσο τα κορτικοστεροειδή και οι χαμηλές δόσεις ανοσοκατασταλτικών, όπως η αζαθειοπρίνη, έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε ορισμένες περιπτώσεις (38). Αιτιολογική θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C έχει επίσης χρησιμοποιηθεί, όπως και μονοθεραπεία με ριμπαβιρίνη για λοιμώξεις από παραμυξοϊούς (19,43). Παρ' όλα αυτά, η πλειονότητα των ασθενών θα χρειαστεί μεταμόσχευση ήπατος (2,41,42,44). Δυστυχώς, υποτροπιάζουσα ή "de novo" ΜΓΗ έχει επίσης περιγραφεί μετά τη μεταμόσχευση (44-47).

Στην προκειμένη περίπτωση χρησιμοποιήσαμε υψηλές δόσεις ενδοφλέβιων κορτικοειδών, βασιζόμενοι στην προηγούμενη εμπειρία του κέντρου μας και τις κατευθυντήρες γραμμές του EASL για την αντιμετώπιση της ΟΣ-ΑΗ (13,14), με απογοητευτικά ωστόσο αποτελέσματα.

Εν κατακλείδι, η ΜΓΗ είναι μία σπάνια ιστολογική οντότητα, με συννηθέστερα δυσμενή πρόγνωση. Η σπανιότητά της καθιστά δύσκολη τη μελέτη μεγάλων σειρών ασθενών για καθορισμό της θεραπείας, με αποτέλεσμα η διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων όσο αφορά στην αποτελεσματική θεραπεία να είναι αδύνατη.

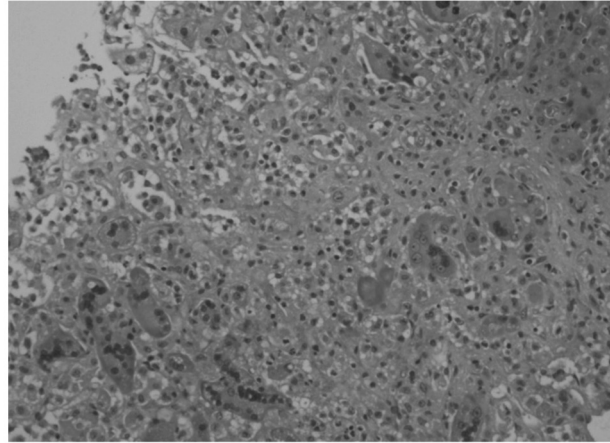
Ωστόσο όταν η διάγνωση της ΑΗ θεωρείται πιθανή, και πάντα μετά τον αποκλεισμό άλλων αιτιών, θα πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Τέλος, η πιθανότητα ΜΓΗ δε θα πρέπει να παραβλέπεται σε περιπτώσεις ανεξήγητης οξείας σοβαρής ηπατίτιδας καθώς η πρόωπη έναρξη θεραπείας διάσωσης με κορτικοειδή μπορεί να είναι σωτήρια.

Βιβλιογραφία

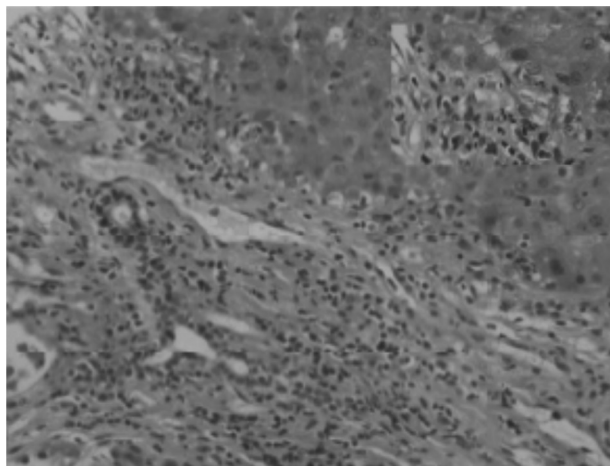
- [1] M. Torbenson, J. Hart, M. Westerhoff et al., "Neonatal giant cell hepatitis: Histological and etiological findings," *The American Journal of Surgical Pathology*, vol. 34, no. 10, pp. 1498-1503, 2010.
- [2] C. Bihari, A. Rastogi, and S. K. Sarin, "Postinfantile giant cell hepatitis: an etiological and prognostic perspective," *Hepatitis Research and Treatment*, vol. 2013, Article ID 601290, 7 pages, 2013.
- [3] S. J. Johnson, J. Mathew, R. N. M. MacSween, M. K. Bennett, and A. D. Burt, "Post-infantile giant cell hepatitis: Histological and immunohistochemical study," *Journal of Clinical Pathology*, vol. 47, no. 11, pp. 1022-1027, 1994.

- [4] K. Devaney, Z. D. Goodman, and K. G. Ishak, "Postinfantile giant-cell transformation in hepatitis," *Hepatology*, vol. 16, no. 2, pp. 327–333, 1992.
- [5] J. Y. Lau, G. Koukoulis, G. Mieli-Vergani, B. C. Portmann, and R. Williams, "Syncytial giant-cell hepatitis—a specific disease entity?" *Journal of Hepatology*, vol. 15, no. 1-2, pp. 216–219, 1992.
- [6] J. Hartl, R. Buettner, F. Rockmann et al., "Giant cell hepatitis: An unusual cause of fulminant liver failure," *Zeitschrift für Gastroenterologie*, vol. 48, no. 11, pp. 1293–1296, 2010.
- [7] M. Iwai, M. Jo, M. Ishii, T. Mori, and Y. Harada, "Comparison of clinical features and liver histology in acute and chronic autoimmune hepatitis," *Hepatology Research*, vol. 38, no. 8, pp. 784–789, 2008.
- [8] J. Estradas, V. Pascual-Ramos, and B. Martínez, "Autoimmune hepatitis with giant-cell transformation," *Annals of Hepatology*, vol. 1, pp. 68–70, 2009.
- [9] K. Zachou, P. Muratori, G. K. Koukoulis et al., "Review article: autoimmune hepatitis—current management and challenges," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 38, no. 8, pp. 887–913, 2013.
- [10] G. N. Dalekos, K. Zachou, C. Liaskos, and N. Gatselis, "Autoantibodies and defined target autoantigens in autoimmune hepatitis: An overview," *European Journal of Internal Medicine*, vol. 13, no. 5, pp. 293–303, 2002.
- [11] N. K. Gatselis, K. Zachou, G. K. Koukoulis, and G. N. Dalekos, "Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 21, no. 1, pp. 60–83, 2015.
- [12] E. M. Hennes, M. Zeniya, A. J. Czaja et al., "Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis," *Hepatology*, vol. 48, no. 1, pp. 169–176, 2008.
- [13] European Association for the Study of the Liver, "EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis," *Journal of Hepatology*, vol. 63, no. 6, pp. 971–1004, 2015.
- [14] R. T. Stravitz, J. H. Lefkowitz, R. J. Fontana et al., "Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria," *Hepatology*, vol. 53, no. 2, pp. 517–526, 2011.
- [15] K. Zachou, P. Arvaniti, N. Gatselis, K. Azariadi, G. Koukoulis, and G. Dalekos, "Prompt initiation of intravenous corticosteroids prevents deterioration of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH) and the need for liver transplantation (LT)," *Journal of Hepatology*, vol. 66, no. 1, pp. S356–S357, 2017.
- [16] Κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Ήπατος (ΕΕΜΗ) για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της Αυτοανόσου Ηπατίτιδας, Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος, Απρίλιος 2015.
- [17] G. Koukoulis, G. Mieli-Vergani, and B. Portmann, "Infantile liver giant cells: Immunohistological study of their proliferative state and possible mechanisms of formation," *Pediatric and Developmental Pathology*, vol. 2, no. 4, pp. 353–359, 1999.
- [18] J. W. Fang, R. P. González-Peralta, S. K. Chong, G. M. Lau, G. M. Lau, and J. Y. Lau, "Hepatic expression of cell proliferation markers and growth factors in giant cell hepatitis: Implications for the pathogenetic mechanisms involved," *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 52, no. 1, pp. 65–72, 2011.
- [19] U. Protzer, H. P. Dienes, L. Bianchi et al., "Post-infantile giant cell hepatitis in patients with primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis," *Journal of Liver*, vol. 16, no. 4, pp. 274–282, 1996.
- [20] S. T. L. Micchelli, D. Thomas, J. K. Boitnott, and M. Torbenson, "Hepatic giant cells in hepatitis C virus (HCV) mono-infection and HCV/HIV co-infection," *Journal of Clinical Pathology*, vol. 61, no. 9, pp. 1058–1061, 2008.
- [21] A. Moreno, A. Moreno, M. J. Pérez-Elías et al., "Syncytial giant cell hepatitis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: 2 cases and review of the literature," *Human Pathology*, vol. 37, no. 10, pp. 1344–1349, 2006.
- [22] O. Harmanci, I. K. Onal, O. Ersoy, B. Gürel, C. Sökmensüer, and Y. Bayraktar, "Postinfantile giant cell hepatitis due to hepatitis E virus along with the presence of autoantibodies," *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 52, no. 12, pp. 3521–3523, 2007.
- [23] L. Potenza, M. Luppi, P. Barozzi et al., "HHV-6A in syncytial giant-cell hepatitis," *The New England Journal of Medicine*, vol. 359, no. 6, pp. 593–602, 2008.
- [24] A. Garioud, C. Bachmeyer, A. Cazier et al., "Postinfantile giant cell hepatitis with autoimmune features triggered by primary cytomegalovirus infection in a pregnant woman," *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 50, no. 5, pp. 437–438, 2016.
- [25] M. J. Phillips, L. M. Blendis, S. Poucell et al., "Syncytial giant cell hepatitis: Sporadic hepatitis with

- distinctive pathological features, a severe clinical course, and paramyxoviral features," *The New England Journal of Medicine*, vol. 324, no. 7, pp. 455–460, 1991.
- [26] P. Kinra and B. M. John, "Hepatitis—a induced non infantile giant cell hepatitis," *Medical Journal Armed Forces India*, vol. 63, no. 2, pp. 182–183, 2007.
- [27] M. Fraquelli, A. Colli, M. Cocciolo, and D. Conte, "Adult syncytial giant cell chronic hepatitis due to herbal remedy," *Journal of Hepatology*, vol. 33, no. 3, pp. 505–508, 2000.
- [28] N. O'Connor, P. I. Dargan, and A. L. Jones, "Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs," *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, vol. 96, no. 11, pp. 787–791, 2003.
- [29] A. Dierkes-Globisch, R. Schafer, and H. H. Mohr, "Asymptomatic diclofenac-induced acute hepatitis [in German]," *DMW—Deutsche Medizinische Wochenschrift*, vol. 125, pp. 797–800, 2000.
- [30] A. Alexopoulou, M. Deutsch, J. Ageletopoulou et al., "A fatal case of postinfantile giant cell hepatitis in a patient with chronic lymphocytic leukaemia," *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, vol. 15, no. 5, pp. 551–555, 2003.
- [31] K. Dohmen, S. Ohtsuka, H. Nakamura et al., "Post-infantile giant cell hepatitis in an elderly female patient with systemic lupus erythematosus," *Journal of Gastroenterology*, vol. 29, no. 3, pp. 362–368, 1994.
- [32] M. Gorelik, R. Debski, and H. Frangoul, "Autoimmune hemolytic anemia with giant cell hepatitis: Case report and review of the literature," *Journal of Pediatric Hematology/ Oncology*, vol. 26, no. 12, pp. 837–839, 2004.
- [33] J. Labowitz, S. Finklestein, and M. Rabinovitz, "Postinfantile giant cell hepatitis complicating ulcerative colitis: A case report and review of the literature," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 96, no. 4, pp. 1274–1277, 2001.
- [34] N. Watanabe, S. Takashimizu, K. Shiraishi et al., "Primary biliary cirrhosis with multinucleated hepatocellular giant cells: Implications for pathogenesis of primary biliary cirrhosis," *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, vol. 18, no. 9, pp. 1023–1027, 2006.
- [35] M. Rabinovitz and A. J. Demetris, "Postinfantile giant cell hepatitis associated with anti-M2 mitochondrial antibodies," *Gastroenterology*, vol. 107, no. 4, pp. 1162–1164, 1994.
- [36] N. Gupta and B. Njei, "Syncytial giant cell hepatitis in a patient with chronic lymphocytic leukemia," *Journal of Digestive Diseases*, vol. 16, no. 11, pp. 683–688, 2015.
- [37] Z. Ben-Ari, E. Broida, Y. Monselise et al., "Syncytial giant cell hepatitis due to autoimmune hepatitis type II (LKM1+) presenting as subfulminant hepatitis," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 95, no. 3, pp. 799–801, 2000.
- [38] J. C. Thus, A. Bosma, S. Henzen-Logmas et al., "Postinfantile giant cell hepatitis in a patient with multiple autoimmune features," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 80, pp. 294–297, 1985.
- [39] S. Pittau, S. Morelli, and E. Venturini, "Post-infantile giant cell hepatitis. Clinical and histological response to immunosuppressive therapy," *Recenti Progressi in Medicina*, vol. 89, pp. 126–129, 1998.
- [40] J. Koskinas, M. Deutsch, C. Papaioannou, G. Kafiri, and S. Hadziyannis, "Post-infantile giant cell hepatitis associated with autoimmune hepatitis and polyarteritis nodosa," *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 37, no. 1, pp. 120–123, 2002.
- [41] C. J. Fimmel and S. Robertazzi, "Fulminant hepatic failure in an adult patient with giant-cell hepatitis," *Gastroenterol Hepatol (NY)*, vol. 5, pp. 504–506, 2009.
- [42] R. H. Krech, V. Geenen, H. Maschek, and B. H. Högemann, "Adult giant cell hepatitis with fatal course. Clinical pathology case report and reflections on the pathogenesis," *Der Pathologe*, vol. 19, no. 3, pp. 221–225, 1998.
- [43] E. Roberts, E. L. Ford-Jones, and M. James Phillips, "Ribavirin for syncytial giant cell hepatitis," *The Lancet*, vol. 341, no. 8845, pp. 640–641, 1993.
- [44] S. Nair, B. Baisden, J. Boitnott, A. Klein, and P. J. Thuluvath, "Recurrent, progressive giant cell hepatitis in two consecutive liver allografts in a middle-aged woman," *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 32, no. 5, pp. 454–456, 2001.
- [45] J. P. Lerut, N. Claeys, O. Ciccarelli et al., "Recurrent postinfantile syncytial giant cell hepatitis after orthotopic liver transplantation," *Transplant International*, vol. 11, no. 4, pp. 320–322, 1998.
- [46] O. Pappo, E. Yunis, J. A. Jordan et al., "Recurrent and de novo giant cell hepatitis after orthotopic liver transplantation," *The American Journal of Surgical Pathology*, vol. 18, no. 8, pp. 804–813, 1994.
- [47] F. Durand, C. Degott, A. Sauvanet et al., "Subfulminant syncytial giant cell hepatitis: Recurrence after liver transplantation treated with ribavirin," *Journal of Hepatology*, vol. 26, no. 3, pp. 722–726, 1997.



Εικόνα 1: Μετά θάνατον βιοψία ήπατος που αναδεικνύει συρρέουσα νέκρωση σε μία κεντρολοβιακή περιοχή και συγκύτια γιγάντιων ηπατοκυττάρων.



Εικόνα 2: Μετά θάνατον βιοψία ήπατος που αναδεικνύει ένα πυλαίο διάστημα με φλεγμονή και ήπια περιπυλαία νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα.





Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου International Medicine Review



Hellenic Journal of Medicine
2018 : 120 : 246-248

Επιμέλεια: Κωνσταντίνος Τζιόμαλος
Επ. Καθηγητής Παθολογίας Α.Π.Θ.

Σε ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, το alirocumab ελαττώνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα

Εισαγωγή

Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, η χορήγηση στατίνης και εξετιμίμπης ελαττώνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Δεν είναι γνωστή η επίδραση των αναστολέων της proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9), της νεότερης κατηγορίας υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, στους ασθενείς αυτούς.

Σύνοψη μελέτης

Στην παρούσα διεθνή πολυκεντρική μελέτη (μελέτη ODYSSEY OUTCOMES), 18.924 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο προ 1-12 μηνών τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν τον αναστολέα της PCSK9 alirocumab (75 ή 150 mg κάθε 2 εβδομάδες υποδορίως) ή placebo. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν την μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης και το 89% λάμβανε ατορβαστατίνη 40-80 mg ή ροσουβαστατίνη 20-40 mg. Η μέση τιμή LDL χοληστερόλης στην έναρξη της μελέτης ήταν 92 mg/dl και στους ασθενείς που έλαβαν alirocumab ελαττώθηκε σε 53 mg/dl μετά από 48 μήνες. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 2,8 έτη. Οι ασθενείς που έλαβαν alirocumab είχαν 15% μικρότερο κίνδυνο να εμφανίσουν το πρωτεύον τελικό σημείο (μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη, θάνατος από στεφανιαία νόσο και θανατηφόρο ή μη εγκεφαλικό επεισόδιο). Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν alirocumab και placebo εκτός



από την αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από το σημείο της ένεσης που ήταν συχνότερες στους πρώτους (3,8 έναντι 2,1%).

Συμπεράσματα

Σε ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, το alirocumab ελαττώνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Με βάση τα ευρήματα της μελέτης, ενδεχομένως οι στόχοι της LDL χοληστερόλης πρέπει να αναθεωρηθούν σε αυτή την ομάδα ιδιαίτερα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Βιβλιογραφία

Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2018 Nov 7

Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, η χορήγηση ασπιρίνης ελαττώνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα αλλά αυξάνει εξίσου τον κίνδυνο μειζόνων αιμορραγιών

Εισαγωγή

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) έχουν παρόμοιο κίνδυνο θανάτου με ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ωστόσο, η σχέση οφέλους/κινδύνου από τη χορήγηση ασπιρίνης σε ασθενείς με ΣΔ χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο είναι ασαφής.

Σύνοψη της μελέτης

Στην παρούσα μελέτη (μελέτη ASCEND), 15.480 ασθενείς με ΣΔ χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ασπιρίνη 100 mg ημερησίως ή placebo. Μετά από μέση διάρκεια παρακολούθησης 7,5 ετών, η χορήγηση ασπιρίνης ελάττωσε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια) κατά 12% (85 λιγότερα συμβάματα στην ομάδα της ασπιρίνης). Ωστόσο, η χορήγηση ασπιρίνης αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας (ενδοκράνια αιμορραγία, ενδοφθάλμια αιμορραγία απειλητική για την όραση, αιμορραγία πεπτικού ή άλλη μείζων αιμορραγία) κατά 29% (69 περισσότερα συμβάματα στην ομάδα της ασπιρίνης).

Συμπεράσματα

Σε ασθενείς με ΣΔ χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, τα οφέλη της χορήγησης ασπιρίνης όσον αφορά την ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι παρόμοια με την αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου.

Βιβλιογραφία

ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2018;379:1529-1539.

Σε υγιείς υπερήλικες, η χορήγηση ασπιρίνης αυξάνει τον κίνδυνο μειζόνων αιμορραγιών χωρίς να ελαττώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα

Εισαγωγή

Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, ιδιαίτερα με χορήγηση ασπιρίνης, είναι βασικό συστατικό της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Ωστόσο, δεν είναι σαφή τα οφέλη της στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (δηλ. σε ασθενείς χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο), ενώ παράλληλα αυξάνει και τον κίνδυνο αιμορραγιών.

Σύνοψη μελέτης

Στην παρούσα μελέτη (μελέτη ASPREE), 19.114 υγιείς υπερήλικες (> 70 ετών) χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, άνοια ή αναπηρία τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ασπιρίνη 100 mg ημερησίως ή placebo. Μετά από μέση διάρκεια παρακολούθησης 4,7 ετών, η χορήγηση ασπιρίνης δεν ελάττωσε την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (θάνατος από στεφανιαία νόσο, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή εισαγωγή για καρδιαγγειακή ανεπάρκεια) αλλά αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας (ενδοκράνια αιμορραγία ή άλλη μείζων αιμορραγία) κατά 38%.

Συμπεράσματα

Σε υγιείς υπερήλικες, η χορήγηση ασπιρίνης αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο μειζόνων αιμορραγιών χωρίς να ελαττώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Βιβλιογραφία

McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al; ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. N Engl J Med 2018;379:1509-1518.



Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες

Επιμέλεια: Μάρθα Αποστολοπούλου, Επιμελήτρια Β' Ε.Σ.Υ.



**5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Εσωτερική
Παθολογία με Διεθνή συμμετοχή 20-24/ 2/2019, Ζάππειο Μέγαρο, Αθήνα,
Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος**

- **8ο Ελλαδοκυπριακό Σεμινάριο Καρδιαγγειακών Παθήσεων, 23-25/11/2018,** Ξενοδοχείο Hilton Park, Λευκωσία, Παγκύπριος Ιατρικός Σύλλογος
- **Σπλαχνική Φλεβική Θρόμβωση: Διάγνωση και Αντιμετώπιση, 24/11/2018,** Grand Hotel Palace, Θεσσαλονίκη, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
- **8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Αθληροσκήρωσης, 29/11-01/12/2018,** Divani Caravel Hotel, Ελληνική Εταιρεία Αθληροσκήρωσης
- **22ο Συμπόσιο Αθληροσκήρωσης & Συναφών Παραγόντων Κινδύνου, 30/11-01/12/2018,** Αίγλη Ζαππείου, Αθήνα, Ελληνικό Ίδρυμα Καρδιολογίας
- **10ο Πανελλήνιο Συνέδριο με Διεθνή Συμμετοχή "Ιατρική της Άθλησης στον 21ο Αιώνα", 30/11-02/12/2018,** Grand Hotel Palace, Θεσσαλονίκη, Εργαστήριο Αθλητριοτρικής ΤΕΦΑΑ ΑΠ

© 2018

Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση 120: 249-250
Hellenic Journal of Medicine 120: 249-250



- **30ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS, 30/11 - 02/12/2018**, Divani Caravel Hotel, Αθήνα, Ελληνική Εταιρεία Μελέτης και Αντιμετώπισης του AIDS (Ε.Ε.Μ.Α.Α.)
- **4ο Επιστημονικό Συνέδριο Λοιμωξιολογίας, 06-08/12/2018**, Lazart Hotel, Θεσσαλονίκη, Εταιρεία Μελέτης Ανοσολογίας της Λοίμωξης (Ε.Μ.Α.Λ.) & Α' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.
- **38ο Πανελλήνιο Γαστρεντερολογικό Συνέδριο, 06-09/12/2018**, Divani Caravel Hotel, Αθήνα, Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία
- **14ο Πανελλήνιο Συνέδριο για τη Διοίκηση, τα Οικονομικά και τις Πολιτικές της Υγείας 2018, 11-13/12/2018**, Divani Caravel Hotel, Αθήνα, Ελληνική Επιστημονική Εταιρεία Οικονομίας & Πολιτικής της Υγείας
- **5ο Πανελλήνιο Συμπόσιο ΕΜΕΔΙΠ με Διεθνή Συμμετοχή 31/01 - 03/02/2019**, Ξενοδοχείο The MET, Θεσσαλονίκη, Εταιρεία Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού



ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ " ΗJM - ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE "



Οι Ετήσιες Συνδρομές τού Περιοδικού "ΗJM - Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση - Hellenic Journal of Medicine " για 4 τεύχη το έτος , είναι για Ιατρούς 40 Ευρώ και για Ιδρύματα - Εταιρίες 80 Ευρώ . Περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να λάβετε τηλεφωνικώς στον αριθμό 210 8980461, είτε μέσω email : medicine@vegacom.gr





ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΩΝ ΠΡΟΣΩΠΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η ιδιωτικότητα και η προστασία των προσωπικών σας δεδομένων
είναι πολύ σημαντική για εμάς!

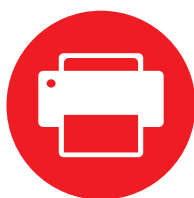


Για αυτό σύμφωνα με τον νέο Ευρωπαϊκό Κανονισμό (GDPR)
θα θέλαμε την συναίνεσή σας για να συνεχίσουμε
να σας ενημερώσουμε για τις δραστηριότητες και τα προγράμματα
της Εκδοτικής Εταιρείας "Vega ECM ΕΠΕ"

ΕΠΙΛΕΞΤΕ ΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ



Στείλτε μας email:
medicine@vegacom.gr



Διαβάστε, υπογράψτε
και στείλτε το με fax στο
210 8986265



Διαβάστε, υπογράψτε και
στείλτε το ταχυδρομικά στη
διεύθυνση που αναφέρεται
παρακάτω



Έδρα Εταιρίας : Ιουστινιανού 45 - 47 , Γλυφάδα , Αιξωνή , 166 74
Γλυφάδα - Χαλάνδρι . Τηλ.: 210 8980461 - 210 8037966
www.vegacom.gr , [email:medicine@vegacom.gr](mailto:medicine@vegacom.gr)



Δήλωση προστασίας ιδιωτικού απορρήτου σύμφωνα με τον Κανονισμό GDPR

Η Εκδοτική Εταιρεία "Vega ECM ΕΠΕ" ως υπεύθυνη επεξεργασίας, ζητάει την συναίνεσή σας για να σας στέλνει τις περιοδικές εκδόσεις στη διεύθυνσή σας, ενημερωτικό υλικό (newsletter) στο e-mail σας ή και μέσω sms για τις δράσεις και τα προγράμματα της. Το e-mail σας, ο αριθμός του κινητού σας, καθώς και η διεύθυνσή σας θα χρησιμοποιείται μόνο από τη "Vega ECM ΕΠΕ" και δεν θα γνωστοποιείται σε τρίτους, ακόμα κι εάν η επικοινωνία αφορά κοινά προγράμματα δράσης με άλλες Μη Κυβερνητικές Οργανώσεις/Ιδρύματα/Φορείς ή εταιρείες, με τις οποίες η "Vega ECM ΕΠΕ" διατηρεί συνεργασία.

Η συγκατάθεσή σας μπορεί να γίνει ηλεκτρονικά μέσω email: medicine@vegacom.gr όπου μπορείτε να καταχωρήσετε τα στοιχεία σας και να δώσετε την συγκατάθεσή σας για να συνεχίσετε να λαμβάνετε το περιοδικό και ενημερωτικό newsletter, με fax ή μέσω ταχυδρομείου αποστέλλοντας την υπογεγραμμένη σελίδα στη "Vega ECM ΕΠΕ"

Μόλις μας δηλώσετε το e-mail σας, θα λάβετε ένα αυτοπονημένο μήνυμα, με το οποίο θα ενημερώνετε ότι μας έχετε δώσει συγκατάθεση για την αποστολή περιοδικού και των newsletter. Η δήλωση συγκατάθεσής σας θα τηρείται για όσο χρόνο σας αποστέλλεται ενημερωτικό υλικό από τη "Vega ECM ΕΠΕ" και πάντως όχι περισσότερο από έξι μήνες από τη διακοπή της αποστολής του.

Μπορείτε ανά πάσα στιγμή να ανακαλέσετε τη συγκατάθεσή σας καλώντας στο 210 8980461

Έχετε δικαίωμα πρόσβασης, διόρθωσης, διαγραφής, φορητότητας, περιορισμού της επεξεργασίας, εναντίωσης/ανάκλησης της συγκατάθεσής σας, το οποίο μπορείτε να ασκήσετε με αποστολή αίτησης με e-mail στο medicine@vegacom.gr. Σε περίπτωση που θεωρείτε ότι η επεξεργασία των προσωπικών σας δεδομένων παραβιάζει την νομοθεσία περί προστασίας προσωπικών δεδομένων, μπορείτε να υποβάλλετε καταγγελία στην Αρχή Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων (<http://dpa.gr/>)

Για οποιαδήποτε απορία σας σχετικά με την επεξεργασία των προσωπικών σας δεδομένων και την άσκηση των δικαιωμάτων σας, μπορείτε να επικοινωνήσετε μαζί μας.

☐ **Αποδέχομαι την πολιτική απορρήτου και θέλω να συνεχίσω να ενημερώνομαι**

Ονοματεπώνυμο:

Διεύθυνση:

Περιοχή:

T.K.:

Κινητό:

E-mail:

Υπογραφή:

Συμπληρώστε τα στοιχεία σας που επιθυμείτε, υπογράψτε και στείλτε με fax στο (210) 8986265 ή μέσω ταχυδρομείου στη "Vega ECM ΕΠΕ" Ιουστινιανού 45 - 47, Γλυφάδα, Αιξωνή, 166 74



Ανακοίνωση

Για την προβολή του Επιστημονικού τους έργου και την ενημέρωση των Συναδέλφων Ιατρών, όσοι επιθυμούν μπορούν να αποστέλλουν προς δημοσίευση στο Περιοδικό "ΗJM - Hellenic Journal of Medicine - Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση", δημοσιεύσεις και ανακοινώσεις (Abstracts) οι οποίες έχουν ανακοινωθεί ή έχουν γίνει αποδεκτές σε Ελληνικά ή Διεθνή Ιατρικά Συνέδρια.

e mail υποβολής: medicine@vegacom.gr

